

Etkin Bağlantısallık ve Analiz Yöntemlerine Giriş: Psikofizyolojik Etkileşim ve Dinamik Nedensel Modelleme

Introduction to Effective Connectivity and Analysis Methods: Psychophysiological Interaction and Dynamic Causal Modeling

© Yasemin Hoşgören Alıcı¹, © Müge Kuzu Kumcu², © Metehan Çiçek³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Beyni mekansal olarak dağılmış ancak birbirleriyle sürekli iletişim halinde olan, bilgi alışverişinde bulunan işlevsel bağlantılı bölgeler olarak ele alma fikri uzun süredir gündemde olan konulardan biridir. Son dönemde teknolojiye gelişmeler etkilerini nörogörüntüleme yöntemlerinde de göstermiş, beyin bağlantılarını anlamak için yeni tekniklerin gelişmesine sebep olmuştur. Bu tekniklerden biri de etkin bağlantısallık olup bir nöronal sistemin diğerine uyguladığı etkiyi açıklar böylece aktive olan beyin bölgeleri arasındaki nedenselliği inceleyebilir. Etkin bağlantısallığın genellikle anatomik temelli tahminlerde kullanılması beraberinde yapısal parametrelerle bir model oluşturulmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede bağlantısallığın amaçları ve etkin bağlantısallık yönteminden bahsedildikten sonra etkin bağlantısallık için kullanılan dinamik nedensel modelleme ve psikofizyolojik modellemeye bahsedilecektir. Nörogörüntüleme çalışmaları ile ilgilenenlere konu hakkında temel terimlerin ve tekniklerin açıklaması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Etkin Bağlantısallık, Dinamik Nedensel Modelleme, Psikofizyolojik Etkileşim, Nörogörüntüleme

Abstract

The idea of treating the brain as spatially distributed but functionally connected regions that are in constant communication with each other and transport information has been on the agenda for a long time. Recent advances in technology have also shown their effects on neuroimaging methods, leading to the development of new techniques to understand brain connections. One of these techniques is effective connectivity, which explains the effect that one neuronal system exerts on another so that it can examine the causality between activated brain regions. Although it is generally used in anatomically based predictions, it is often necessary to create a model with structural parameters. After mentioning the purposes of connectivity prior to effective connectivity, dynamic causal modelling and psychophysiological modelling used for effective connectivity will be discussed in this review. It is aimed to explain basic terms and techniques for investigators that interest in neuroimaging.

Key Words: Effective Connectivity, Dynamic Causal Modelling, Psychophysiological Modelling, Neuroimaging

Giriş

Nörogörüntüleme yöntemleri ve veri işleme yöntemleri geliştikçe, beyin ağları ve işlevlerini anlamak için yeni yöntemler geliştirilmiştir. Beyin bölgelerinin birbiri ile iletişimini anlama önem kazanmıştır (1-4). Beyin ağları arasındaki nedensel ilişkiyi

açıklayan etkin bağlantısallık karmaşık matematiksel işlemlerden oluşan yapısı ile anlaşılması zor yöntemlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Bu sebeple yazımızda okuyucunun etkin bağlantısallık yöntemleri hakkında, karmaşık matematiksel işlemlerden büyük ölçüde arındırılmış olarak genel bir bilgi edinmesini ve işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yasemin Hoşgören Alıcı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 542 725 90 66 E-posta: ysmnhosgoren@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3384-8131

Geliş Tarihi/Received: 19.01.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2023

©Telif Hakkı 2023 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır. Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



çalışmalarındaki kullanım alanları hakkında fikir sahibi olmasını amaçladık. Bu makalede İMRG etkin bağlantısallık çalışmalarına yön veren iki ana modelden: Dinamik Nedensel Modelleme ve Psikofizyolojik Etkileşimden bahsedeceğiz. Terimlerin Türkçe karşılıkları ve açıklamaları metin kutusunda tanımlanmıştır.

Tarihçe ve Temel Kavramlar

Beyin sürekli aktivite gösteren ve dinamik değişimle karakterize bir organdır. Milyarlarca nöron, paylaşılan işleve bağlı olarak esnek bir şekilde entegre olabilen, göreceği işleve göre aktivasyonu sınırlandırılabilen (bilişsel görevler sırasında deaktivasyon yapabilen), ama yapısal özelliklerle birebir uyumlu olmayan ağlar oluşturmaktadırlar (6).

Sinir sisteminin yapısının en önemli yönü karmaşık morfolojileriyle nöral işleme elemanlarının birbirleriyle kurdukları karmaşık bağlantılarda yatmaktadır (7,8). Yüksek düzeyde evrimleşmiş sinir sistemlerinde, beyin bağlantısı mikro, orta ve makro ölçek düzeyinde tanımlanabilir. Tüm ölçek seviyelerindeki anatomik bağlantılar hem özgül hem de değişkendir. Özgüllük, morfolojik ve fizyolojik olarak farklı nöronal tipler arasındaki bireysel sinaptik bağlantıların düzenlenmesinde, nöron hücrelerinin yapısında ve birleşmelerinin uzaysal dağılımıyla ilişkili bağlantılarında bulunur. Değişkenlik, tek tek nöronların şeklinde ve gelişim süreçlerinde olduğu kadar, büyük ölçekli yapıların boyutunda, yerleşiminde ve birbirine bağlanmasında da bulunur. Aynı türden canlıların beyinlerindeki ilgili yapılar arasında bile değişkenlik bulunabilir (9).

Tarihsel bir perspektiften bakıldığında beyin işlevleriyle ilgili lokalizasyon (yerleşim) ve bağlantısallık ayrışması 19. yüzyılda başlamıştır. Gall tarafından Frenolojinin domine edilmesi ile birlikte, beyin belirli bir bölgesinin belirli bir işleve

tanımlanması sinirbilimin merkezi bir teması haline gelmiştir (5). 1808 yılında Cuvier'in başkanlık ettiği Paris'teki Athene'nin bilimsel toplantısında frenolojinin bilim dışı ve geçersiz olduğu ilan edildikten sonra işlevlerin hayvanlarda gerçekten lokalize olup olmadığını test etmek için lezyon ve elektriksel uyarılma paradigmaları geliştirilmeye başlanmıştır (10). Flourens'in güvercin deneylerinden, Broca ve Wernicke gibi klinisyenlerin yaptığı lezyon çalışmalarına kadar alanda yapılan birçok erken araştırmada belirli bir işlevi kortikal bir alana atfetmenin zorluğu fark edilmiştir (11).

İşlevsel yerleşim görüşü, bir beyin işlevinin kortikal bir alana sınırlı bir şekilde gerçekleştirilebileceğini ileri sürmektedir (5,12-15). Öte yandan fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, ölçülebilir davranışların nöral aktiviteden kaynaklandığı ve deneysel uyarıların nöral aktiviteyi değiştirdiği varsayımına dayanır. Bu aktivite, özellikle söz konusu uyarı veya davranış işlemek için uzmanlaşmış, uzamsal olarak dağılmış bölgelerde beyinde yaygın olarak gerçekleşir. Farklı bölgeler farklı işleme modülleri olarak kabul edilir. Bu kavrama "işlevsel ayrışma" denir. Bununla birlikte, nöronal işleme bu modüllerdeki aktivitenin toplamından fazlasıdır; uyarıların işlenmesi ve optimal şekilde iletebilmesi için bölgelerin birbirleri ile iletişim kurması da gerekir. Bu kavram da "işlevsel entegrasyon" olarak tanımlanır. Son dönemde yapılan çalışmalar işlevsel ayrışmadan işlevsel entegrasyona dönmeye başlamıştır. Bu da bağlantı analizlerine artan ilgiye işaret eder (5).

Nörobilim açısından bağlantısallık terimi, beyin organizasyonunun birkaç farklı ve birbiri ile ilişkili yönünü temsil etmektedir (1). Temel olarak üç alanda incelenmektedir; yapısal bağlantısallık, işlevsel bağlantısallık ve etkin bağlantısallık (16).

Metin Kutusu: TERİMLER

Konnektom: Nöronlar arasındaki bağlantıların haritalandırılması (12).

iMRG BOLD sinyali: MR'de kan oksijenlenme seviyesine bağımlı olarak genliği değişen sinyaldir. Oksijene ve deoksijene hemoglobinin farklı manyetik özellikler taşıması bu sebeple MR'de farklı görüntü kontrastı oluşturması özelliğine dayanmaktadır (13).

Graf: Gerçek dünya ağlarının veya bağlantılı elemanlara sahip sistemlerin matematik temsildir (14).

Köşe (Verteks)/Düğüm (node): Sistemin temel elemanıdır. Örnek olarak belirli bir nöron grubu ya da beyin bölgesi temsil edilir (14).

Kenar (Edge): Düğüm ikilileri arasındaki bağlantıdır. Örneğin sinapslar ya da sinirsel öğeler arasındaki istatistiksel bağımlılığa karşılık gelir (14).

Differansiyel denklem: Bir veya birden fazla fonksiyonu ve bunların türevlerini ilişkilendiren denklemdir.

Konvolüsyon (Convolution): Bir fonksiyonun başka bir fonksiyonla etkileşime girerek yeni bir fonksiyon ürettiği matematik işlemidir. Sıklıkla sinyal işleme ve görüntü işleme alanlarında kullanılır. Bir sinyal üzerinde filtrenin gezdirilmesi ve sinyalin her bölgesi için filtrenin her bir elemanı ile sinyalin o bölgesindeki verinin çarpılıp toplanması ve çıkış sinyalinin aynı bölgesine sonucun yazılmasıdır.

Tersine konvolüsyon (Deconvolution): Konvolüsyonu tersine çeviren işlemidir. Filtrelenmiş veriden orijinal sinyale ulaşabilmek amaçlanır.

Regresyon (Regression): Bağımlı bir değişkenin bir veya daha fazla bağımsız değişkenle ilişkisini modellemek ve bu ilişkiyi kullanarak bağımlı değişkeninin tahmin edilebilmesini sağlamak amacıyla kullanılan bir istatistik yöntemidir.

Genel Doğrusal Model (Generalized Linear Model-GLM): Bağımlı değişkenin bağımsız değişkenlerle ilişkisini ölçmek için kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Farklı türlerdeki bağımlı değişkenler ile çalışmaya müsaade etmesi bu yöntemin güçlü yönüdür. Bu modelde, bağımlı değişkenin beklenen değeri, bağımsız değişkenlerin doğrusal birleşimi ve link işlevinin tersi kullanılarak modelde tahmin edilir. Bu tahmin işlevi genellikle en büyük olasılırlık (maximum likelihood estimation) yöntemi ile gerçekleşir.

İlintili Eşdeğişken (Covariate of Interest): Analiz edilen temel değişkenin yanında sonuca etki edebilen ve incelemeye katılması gereken diğer parametredir.

1. Yapısal (Anatomik) Bağlantısallık: Komşu nöronlar arasındaki sinaptik temaslar yoluyla veya uzamsal olarak uzak beyin bölgelerindeki nöron kümeleri arasındaki aksonal yollarla konnektomu oluşturur. Anatomik bağlantılar kısa zaman ölçeklerinde (sn., dk.) oldukça kalıcı ve stabildir ancak daha uzun zaman aralıklarında önemli ölçüde esneklik gözlemlenebilir (2,12).

2. İşlevsel (Fonksiyonel) Bağlantısallık: Temelde istatistiksel bir kavramdır. İşlevsel bağlantı ile beyindeki farklı bölgeleri aktiviteleri arasındaki iş birliği ve koordinasyonu ifade eder, bilişsel işlevler sırasında ortaya çıkan zamanlama ve etkileşim desenlerini araştırır. İşlevsel olarak dağıtılmış ve genellikle uzamsal olarak uzak nöronal birimler arasındaki istatistiksel bağımsızlıktan sapmaları yakalar. Yani birlikte aktive ya da deaktive olan bölgeleri belirler. Lokal işlevsel aktivitenin benzerlik derecesi (regional homogeneity) de ele alınarak bir beyin bölgesi zaman içerisinde komşu bölgelerle karşılaştırıldığında ne kadar tutarlı bir aktivasyon gösterdiği de incelenir. Bu nedenle, temelde korelasyon, kovaryans, spektral tutarlılık veya faz kilitlemesi gibi istatistiksel ölçütlere dayanan istatistiksel bir kavramdır. Analizler yapısal bağlantılardan bağımsız olarak bir sistemin tüm elemanları üzerinde yapılır. İşlevsel bağlantısallık büyük ölçüde zamana bağlıdır ve milisaniyeden saniyeye kadar değişen zaman ölçeğinin farklı seviyeleri ve katlarında dalgalanır. Bağlantının yönünü gösteremez, bu sebeple altta yatan nedensellik yargısı vermeyeceğine dikkat edilmelidir (2).

3. Etkin Bağlantısallık: Bir nöronal sistemin diğerine uyguladığı etkiyi açıklar, böylece aktive edilmiş beyin alanları arasındaki nedensel etkileşimleri yansıtır. Yapısal ve etkili bağlantıyı, bir nöronal ağ içindeki yönsel etkileri yansıtan bir bağlantı şemasında birleştirir. Nedensellik, ağın karmaşıklığından veya zamanlama farklarından çıkarılabilir. Genel olarak yapısal parametreleri oluşturabilecek yeterli bilgiye sahipsek ve model oluşturabileceğimiz durumlarda nedensellik algısı için kullanılır. Bu süreçte genelde anatomik temelli tahminler kullanılır. Ayrıca etkin bağlantısallığı çıkarabilmek için gerekli bazı tekniklerde yapısal parametreleri de içeren bir modele ihtiyaç duyarken bazı teknikler için modelden bağımsız olarak uygulanabilir (2,5,16).

Beyin bağlantısallığı bir ağ analizi yaklaşımı ile geniş bir yelpazede ele alınabilir. Biz İMRG kan oksijenlenme seviyesine bağımlı (BOLD) kontrastı üzerinden analiz yapabilmek için gerekli temel kavramları ele alacağız.

Graf teorisi, özellikle yönlendirilmiş graflar teorisi, tüm seviyelerde yapısal, işlevsel ve etkin beyin bağlantısı için geçerli olan önemli bir alandır. Königsberg probleminde yola çıkarak oluşturulan bu teori ağ veya grafiklerin matematik ile çalışılmasıdır (12,14).

Graf, köşe (vertex) ve kenarlardan (edge) meydana gelir. En basit hali ile graflar köşe çiftleri arasında yönlendirilmiş bir kenar varlığını veya yokluğunu temsil eden ikili elemanlara sahip bir "bağlantı matrisi (connection matrix)" ya da "bitişik matris (adjacency matrix)" olarak tanımlanabilir. Köşeler direk bağlantılarla ya da dolaylı olarak birçok kenarla etkileşime girebilir. Bu dolaylı etkileşimlerin işlevsel etkinliği, yol uzunluğuna bağlıdır (9).

Graf teorisi çeşitli düğüm ve kenarlarda oluşan ağı matematiksel olarak bir matris şeklinde ifade edilmesini sağlamaktadır (Şekil 1) (17). Yani karmaşık beyin ağını 1 ve 0'lar ile ifade edebilmemizi sağlar.

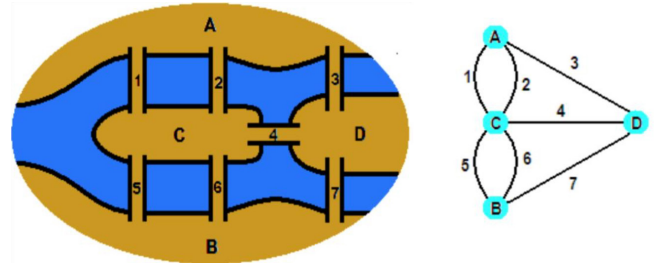
Son yıllarda nörogörüntüleme çalışmalarında Graf teorisinin öneminin artmasıyla beyin ağlarının incelenmesinde ve anlaşılmasında büyük gelişmeler kaydedilmiş, beyin ağlarının karmaşık sistemlerinin düşük kablolama ve enerji maliyeti sağlayacak şekilde uzaysal ve zamansal verimliliği en üst düzeyde tutacak şekilde dizayn edildiği görülmüştür (18-21).

Etkin Bağlantısallık Modelleri

Etkin bağlantısallık nöral birimlerin diğerine uyguladığı nedensel etkilerin tanımlanması üzerinde çalışır (8,16). Etkin bağlantısallık kaydedilen nöronlar arasında gözlemlenen zamansal ilişkilerini temsil edecek mümkün olan en basit devre şemasını oluşturmayı hedefler (21-33). Belirli bir işlevi açıklamaya çalışan graflar incelenerek en uygun model bulunmaya çalışılır (26). Bu model nedensel ilişkiyi açıklamak açısından kesinlik taşımasa da mevcut verilere uyan en iyi model olarak kabul edilir. Bu derleme kapsamında iki etkin bağlantısallık yöntemini inceleyeceğiz: 1) Dinamik Nedensel Modelleme 2) Psikofizyolojik Etkileşim.

1. Dinamik Nedensel Modelleme

Dinamik nedensel modelleme (DNM) nörogörüntüleme verilerinde çok bölgeli ağ yanıtlarının altında yatan etkin



Şekil 1: Graf Teorisi: Nehirler şehri dört bölüme ayırmaktadır, nehir üzerinde bu bölgeleri birleştiren yedi köprü bulunmaktadır. "Bütün köprülerden yalnızca bir kez geçilmek suretiyle yürüyüş yapılabilir mi?" sorusuna yanıt aramaya başlamıştır. Şekilde kara parçaları harflerle, köprüler sayılarla işaretlenmiştir. Çözümü daha kolaylaştırmak amacıyla şekil sadeleştirilmiştir. Şekil Biggs ve ark.'nın (17) Graph Theory (1986) kitabından uyarlanmıştır.

bağlantısallık mekanizmalarını araştırmak için tasarlanmıştır (34,35). Tüm DNM varyantları "üretici modeller" olarak adlandırılan modellere, yani gözlenen verilerin üretildiği mekanizmaların incelendiği nicel bir tanıma dayanır. DNM'de nörogörüntüleme (iMRG, M/EEG) verilerindeki çok bölgeli ağ yanıtlarının altında yatan etkili bağlantı mekanizmalarını (bir beyin bölgesinin diğeri üzerindeki etkisi) araştırmak için tasarlanmıştır (36). DMN yaklaşımı zaman serisi içerisindeki verilerinin nasıl üretildiğine ilişkin modelleri karşılaştırmada bayesci bir olasılık yaklaşımı kullanır (34,35,37,38). Bayesci olasılık bir fenomenin sıklığı veya eğilimi yerine olasılığını ifade eden bir durumdur. Makul bir beklenti, kişisel inançların ölçüsü veya bilgi durumunu olayın gerçekleşme olasılığını temsil eder (39). Bayes faktörünün amacı modellerin doğru olup olmadığını ölçmekten çok bir modelin desteğini diğerine göre ölçmektir (38,40).

DNM'nin arkasındaki temel fikir, beyni girdilere maruz kalan ve çıktılar üreten deterministik doğrusal olmayan dinamik bir sistem olarak ele almaktır. Klasik nedensel modellemelerinin aksine tasarlanmış bir pertürbasyon yoktur. Girdiler bilinmeyen ve stokastik (hata payı içeren) olarak ele alınır. DNM sadece nöronal etkileşimlerin doğrusal olmayan ve dinamik yönlerini barındırarak değil, aynı zamanda tahmin problemini deneysel olarak tasarlanmış girdileri barındıran pertürbasyonlar açısından çerçeveleyerek alternatif yaklaşımlardan ayrılır. Bu şekilde etkin bağlantı analizini bölgeye özgü etkilerin geleneksel analizine çok daha yaklaştırır. Nörogörüntüleme çalışmasından tasarlanmış ve bilinen girdinin kullanılması, tasarlanmış deneyden gelen verileri analiz etmede kolaylık sağlar (37).

DNM, beyin bölgeleri arasındaki eşleşmeyi ve bu eşleşmenin deneysel değişikliklerden (örneğin; zaman veya bağlam) nasıl etkilendiğini tahmin etmek için geliştirilmiştir ve bu hedefte uygulanmıştır. Temel amaç, etkileşimli kortikal bölgelerin veya düğümlerin makul derecede gerçekçi modellerini oluşturmaktır (37,38). Örneğin; iMRG için, nöral seviyedeki parametreler kullanılarak, ölçülen BOLD sinyaline en yakın BOLD sinyali paterni modellenmeye çalışılır. Bu modeller daha sonra, her bir düğümün gizli durumlarının (örneğin; nöronal aktivite) ölçülen yanıtlarla nasıl eşleştiğine dair ileri bir modelle desteklenir. Bu, en iyi modelin ve parametrelerinin (yani etkili bağlantı) gözlemlenen verilerden tanımlanmasını sağlar. Bayesian model karşılaştırması, kanıtları (model uzayı çıkarımı) açısından en iyi modeli seçmek için kullanılır ve bu model daha sonra parametreleri (parametre uzayı üzerindeki çıkarım) açısından karakterize edilebilir. Örneğin belirli bir nöron grubu aktivitesinin, göreve özgü bir şekilde diğer beyin nöron grupları arasındaki eşleşmeyi modüle edip etmediği gibi, düğümlerin nasıl iletişim kurduğuna dair hipotezleri test etmeyi sağlar (37).

DNM tabanlı bir etkin bağlantısallık çalışması tipik olarak 5 basamaktan oluşur (35).

1. Deney Dizayını: DNM, hipotez odaklı bir yaklaşımdır ve başarısı verimli bir deneysel tasarıma sahip olmasına bağlıdır (37,40-47). İlk olarak hipotezlerin açık bir şekilde ifade edilmesi gerekir. Hipotez üzerinden görev şekillendirilir. Daha önceki literatüre ve yapısal çalışmalara göre en uygun hipotezler belirlenip model oluşturulması gerekmektedir (35,47). İşlevsel nörogörüntüleme çalışmaları görev bağımlı ya da istirahat halindeki beynin aktivitesini görüntülemek için olabilir. Deneysel değişkenler beyinde uyarılan yerin değişmesine sebep olacağı için DNM'de kullanacağımız parametrelerin de değişmesine sebep olabilir (47). Deneysel manüplasyonlar bilinear doğrusal etkiler üreterek bağlantı gücünü değiştirebilir. Örneğin hastanın deneyden önce ilaç kullanması direkt damarlar üzerinde etkili olmasa bile aktivasyon zamanında değişikliklere sebep olabilir. Bu da uygun modelin değişmesine sebep olur (48).

2. Verinin Hazırlanması: Elde edilen veri ön işlemden geçer. DNM fMRI çalışmalarında BOLD sinyali üzerinden işlem yapar. BOLD sinyalinde gecikme ve gürültü olduğundan nedensel ilişkiyi ortaya koymak güçleşebilir ya da yanlış bağlantılar kurulabilir. Bu yüzden analizden önce verinin hazırlanması gerekir. Benzer özellikler belirlenir, gürültü uzaklaştırılır (36). DNM, ilgilenilen beyin bölgeleri (İBB) arasındaki bağlantıyı modellemek için kullanılır ve İBB'leri tanımlama kriterleri çalışmalar arasında farklılık gösterir. Dinlenme durumu deneyleri için deneysel bir etki yoktur, bu nedenle İBB'ler tipik olarak bir Bağımsız Bileşenler Analizi kullanılarak, stereotaksik koordinatlardan, meta-analizlerden veya literatürden maskeler kullanılarak seçilir (47). Görev bağımlı deneylerde ise İBB seçmek için daha önceki çalışmalardan yararlanılabilir (49,50). Beyin yapılarının anatomik lokalizasyonu ve karşılaştırılması için standartlaştırılmış bir referans sağlayan şablon beyin haritaları (referans beyin atlasları) da İBB belirlenmesinde bu süreçte kullanılabilir (51,52). Beyin atlasları, DNM analizinde ilgilenilen bölgeleri ve bağlantıları tanımlamak için uzamsal bir çerçeve sağlar. Araştırmacılar, DNM modellerinin düğümlerini veya bölgelerini tanımlamak için genellikle beyin atlaslarını kullanarak bağlantı modellerini belirlemelerini ve bu bölgeler arasındaki etkili etkileşimleri araştırmalarını sağlar. ALL ve Talarich atlası gibi tek denekli gibi anatomik atlaslara dayanan İBB'lerin kullanılmasındansa makroskopik anatominin olasılıksal atlaslarına veya SPM Anatomi Araç Kutusu'nun bir parçası olarak mevcut olan Brodmann alanlarının olasılıksal atlaslarına dayanan İBB'lerin kullanılması daha iyi sonuç verecektir (53-57).

3. Model Oluşturulması ve Spesifikleştirilmesi: Etkin bağlantısallık bir model tarafından tanımlanır. Bir bölgenin

diğerindeki aktivite değişim hızı üzerinde uyguladığı etkiye karşılık gelir. DNM'de etkin bağlantısallık ölçüleri, gelen sinyale yanıt olarak zaman içerisinde nöral aktivitenin değişimini dikkate alır. Beyinde var olan bağlantıların çoğu hatta muhtemelen tümü karşılıklıdır. Bu yüzden bir bölgenin etkisini matematiksel olarak belirleyebilmek için diğer bölgenin etkisinin zaman içerisinde değiştiğini dikkate almalıyız (36). Model aslında karmaşık ağ ilişkisini daha basit bir şekilde açıklamayı sağlayan bir graftır. DNM'nin amacı oluşturduğumuz model setleri içinde en uygun modeli seçmek olduğu için, ilk aşaması uygun model setini belirlemektir. Unutmamak gerekir ki hiçbir model doğru değildir. Her zaman mevcut ilişkiyi daha iyi açıklayabilecek bir model vardır. Verilen görevle ilgili beyin bölgeleri denkleme konur ve graflardan oluşan model seti belirlenir. Mümkün bütün modelleri belirleyip denkleme koymak en ideali olsa da modele konan bölge sayısı arttıkça graf ihtimali katlanarak artacağı için (süper-exponential) işlemek imkansız hale gelir. Her bölgeyi modele koymak mümkün değildir. Hayvan çalışmaları ve literatüre dayanarak daha küçük ve işlenebilir model setleri oluşturmak gereklidir (35,37,38,58,59).

4. Model Hesaplama: Model elde edilen verilerle uyumlu olabilmesi için düzenlenir. Sırasıyla; a) Nöral model oluşturulur: DNM bizim oluşturduğumuz model setlerine zamanı da dahil ederek nöral sinyali en uygun matematiksel yöntemle modeller, b) Forward model oluşturulur: Bir sonraki aşamada nöral sinyal forward model ile BOLD sinyale dönüştürülür (38,47).

5. Model Karşılaştırması: Bulguları en iyi açıklayan ve en tutumlu (parsimony) modeli bulmak için elde edilen modeller karşılaştırılır (35,60). Modelin tek başına uyumlu olması yeterli değildir çünkü çok fazla gereksiz parametrenin dahil edilmesiyle oluşmuş olabilir. Oluşturulan karmaşık modeller iyi bir şekilde genelleme yapamaz. Bu da Aşırı uyum (overfitting) dediğimiz hatanın oluşmasına sebep olabilir (35,38,60). Modelin karmaşıklığını azaltmak aşırı uyumdan kurtulmak için uygulanabilecek bir taktiktir (60).

Nörogörüntüleme çalışmaları tipik olarak grup düzeyinde korunan veya denekler arasında farklılık gösteren etkiler üzerinde araştırma yapar. Grup düzeyinde analiz için iki baskın yaklaşım bulunmaktadır: Rastgele bayesian etkiler (59) ve parametrik ampirik bayesian etkiler (58).

Rastgele bayesian etkiler deneklerin verilerini ürettikleri model açısından farklılık gösterdiğini varsayar. Örneğin belirli bir beyin işlevi için toplumda beyin bağlantısallığı, model 1 gibi olan bireylerin görülme olasılığı %25 ve model 2 gibi olma şansı %75 olabilir. Rastgele bayesian yaklaşım için bir dizi adım gereklidir ve bunların her biri DNM'nin bir hipotez içerdiği, konu başına birden çok DNM belirtilen ve tahmin edilen durumlardır. Verileri her model tarafından

oluşturulan deneklerin oranını tahmin etmek için Bayesian model ortalamasını kullanarak modeller arasında ortalama bağlantı parametreleri hesaplanır. Bu ortalama her model için son olasılıkla ağırlıklandırılır yani daha yüksek olasılığa sahip modeller daha düşük olasılığa sahip modellere göre ortalamaya daha fazla etki ettiği anlamına gelir (38,47,61). Alternatif olarak parametreler üzerinde hiyerarşik bir model belirleyen Parametrik ampirik bayes (PAB) de kullanılabilir (58,59,61). Bu yöntem, bireysel öznel düzeyinde farklı modeller kavramından kaçınır ve insanların bağlantılarının gücü açısından farklılık gösterdiğini varsayar. PAB prosedüründe ilk olarak konu başına ilgilenilen tüm parametreleri belirtilir ardından grup düzeyindeki tüm deneklerden parametreleri modellemek için Bayesian genel linear model belirlenir. Tüm grup düzeyindeki model için belirli bağlantı kombinasyonları kapatıldığında azaltılmış grup düzeyindeki modellerle karşılaştırılarak hipotezler test edilir (61). DNM önceden hazırlanmış ilgili bölgeler arasındaki etkileşimleri araştırmak için hipotez odaklı bir yaklaşımdır. DNM'de saptadığımız ilgili fonksiyonu en iyi açıklayan devre değil bizim alternatiflerimiz arasındaki en iyi açıklayan devredir. Bu nedenle model setleri iyi belirlenmelidir (38,60).

Klasik bir DNM çalışmasının üç soruyu cevaplaması gerekir; (i) Beyin bölgeleri arasında yatan mimari ağ nedir? (ii) Hangi bağlantılar deneysel manüplasyonla düzenlenebilir? (iii) Beyin bölgelerini ifade eden ağlar arasında iki grup arasında fark var mıdır? Örneğin sağlıklı ve kontrol arasında (48).

DNM keşif analizleri için ideal olarak uygun değildir. Yöntemler, indirgenmiş modeller üzerinde otomatik olarak arama yapmak ve büyük ölçekli beyin ağlarını modellemek için uygulanmış olsa da bu yöntemler, model alanının açık bir belirtimini gerektirir (35). Nörogörüntüleme, psikofizyolojik etkileşim analizi gibi yaklaşımlar keşif amaçlı kullanım için daha uygun olabilir, buradan elde edilen veriler sonraki DNM analizlerinde İBB'leri keşfetmek için uygun olabilir.

2. Psikofizyolojik Etkileşim

Psikofizyolojik etkileşim (PFE) 97 yılında Friston ve ark. (61) tarafından önerilmiştir. PFE analizi, göreve özgü olarak farklı beyin bölgelerindeki aktivite artışının birbiri ile ilişkisini inceler (62). Bu model bir psikolojik değişken (görev tasarımı olabilir) ve bir de fizyolojik değişken (bir beyin bölgesinin zaman serisi) arasındaki bir etkileşim terimini içerir (63). Etkileşim terimi, psikolojik ve fizyolojik değişkenlerin ana etkilerini hesaba kattıktan sonra başka bir beyin bölgesinin aktivasyonunu açıklayabiliyorsa, o zaman iki beyin bölgesi arasında göreve bağlı bir bağlantı olduğu anlamına gelir (31). Yani iki bölge arasındaki bağlantıda görev spesifik bir artış, bölgeler arasında o görev durumunda bir bilgi akışı olduğunu gösterir (64).

Bağlantının yönünü gösteremese de hangi bilişsel durumun bu aktivasyona sebep olduğuna işaret edebilir. Friston ve ark. (31) tarafından nedensellik ile ilgili bilgi verdiği için etkin bağlantısallık yöntemleri arasında kabul edilmiştir.

Literatürde PFE açıklamak için en sık kullanılan örnek labirent deneyi örneğidir (65). Bu deneyde hazırlanan sanal gerçeklik labirentinde, ilk durumda (navigasyon koşulu) katılımcıların aktif olarak bir labirentten çıkmaya çalıştıkları, ikinci durumda (kontrol koşulu) ise labirentte rastgele pasif olarak seyahat ettikleri bir durumdaki İMRG BOLD sinyallerini elde ettiğimizi hayal edelim. Veriyi analiz ettiğimizde, hem prefrontal korteksin hem de hipokampusün navigasyon koşulunda, kontrole göre daha aktif olduğunu bulduğumuzu hayal edelim (65). Bu bulgu, bir hipotez olarak "hem prefrontal korteks hem de hipokampus, navigasyon durumunda bağımsız olarak aktiftir; çünkü, navigasyon durumunda planlama gerektirdiğinden prefrontal korteks ve depolanmış uzamsal bilgi gerektiğinde hipokampus aktiftir" şeklinde yorumlanabilir. Bir diğer hipotezde "prefrontal korteks ve hipokampus, navigasyonda etkileşimli olarak birlikte çalışır, belki de prefrontal korteksten gelen bazı "yukarıdan aşağıya" sinyal, hipokampusta bilginin alınmasına neden olur ve bu bilgi daha sonra prefrontal kortekse geri gönderilir" olarak da yorumlanabilir (65). Prefrontal korteks ve hipokampus navigasyon durumunda birbirleri ile etkileşime girerse, pasif duruma göre çok daha güçlü bir şekilde birbiriyle ilişkili bulunabilir. Böyle bir etkileşimin gerçekleşip gerçekleşmediğini saptayabilmek için PFE analizi faydalıdır (65). PFE ile örneğin bu durumda hipokampusü tohum (seed) ya da İBB kabul edersek, navigasyon durumunda (görev durumu) bu tohum bölgesi için tüm beyindeki hangi voksellerin ilişkisini artırdığını gösterebiliriz. İki ayrı hipotez arasında seçim yapmak için, navigasyon durumunda pasif duruma kıyasla tohum bölgesi ile hangi bölgelerin etkileşimlerini artırdığını PFE analizi ile sorgulayabiliriz. PFE analizinde görev durumunda hangi alanların birlikte aktive olduğu saptanabilirken bu etkileşimin yönü ya da doğrusal olup olmadığı hakkında bilgi elde edilemez (65).

Bu etkileşimler fMRI çalışmaları ile elde edilmiş ise PFE BOLD sinyali üzerinden uygulanır (62). Hemodinamik yanıt nöral aktiviteye göre daha yavaş ilerlediği için Gitelman ve ark. (66) ilk olarak dekonvolve etmeyi önermişlerdir (66). Böylece gerçek zamanlı veriye yakın nöral sinyal oluşturulabilir (65,67). Etkileşim regresörü de benzer şekilde oluşturulur.

PFE'nin ilk ilkesi eğer iki alan etkileşim halindeyse, bu alanlardaki aktivite seviyesinin zamanla ilişkili olacağıdır. Yani iki alanda da senkronize olarak aktivite artar veya azalır bu bir alandaki aktivitenin diğerini etkilemesi ile oluşmuş olabilir. Bu ilişki, beyindeki diğer voksellerdeki aktiviteyi açıklamak için tohum bölgesindeki aktivitenin kullanıldığı doğrusal bir regresyon uygulanarak saptanabilir (65).

Bu yöntem nasıl uygulanır? Öncelikle 3 temel basamağı uygulamak gerekir.

Örneğin istirahat halindeki beyinde görüntüleme yapıldığında PFE uygulaması için temel basamaklar (65);

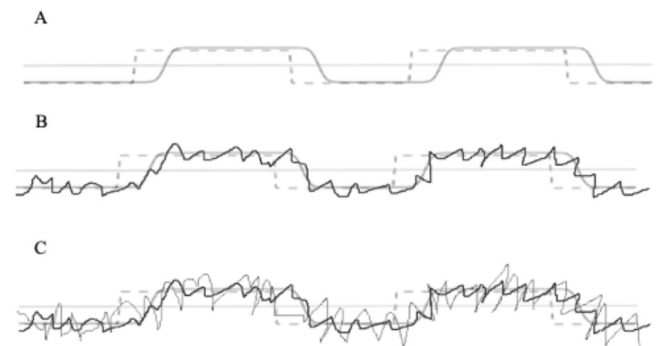
1. Tohum bölgeleri (ya da İBB'ler) tanımlanır,

2. Bu tohum bölgelerin zaman aralıkları (Time-course) belirlenir, yani İMRG veri analizindeki her zaman noktasını temsil eden vektörler çıkartılır. Bunu otomatik olarak yapmak için FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) ya da SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) gibi uygulamalar kullanılabilir.

3. İBB'lerdeki zaman aralığını temsil eden aktivite genel lineer model (GLM) analizinde regresör olarak girilir. GLM analizi bu aktivitenin bir regresör veya açıklayıcı değişken olarak önemli olduğu vektörleri belirleyecektir. Böylece aktivasyonu zaman serisi ile belirlenen bölgeler ortaya çıkartılır (Şekil 2A).

PFE görevle ilgili süreçlerin beyin bölgeleri arasındaki etkileşimler üzerindeki moderatör etkisiyle ilgilenir (68). Bu nedenle başka bir müdahale daha gereklidir bu da psikofizyolojik etkileşim analizi ile olanaklıdır.

Psikofizyolojik etkileşim, beyin bölgeleri arasındaki ilişkideki göreve özgü değişiklikleri belirlemeyi amaçlar (65). İki alan belirli bir psikolojik görev bağlamında daha fazla etkileşime girerse, bir alandaki aktivite diğer alandaki aktiviteyle, görev blokları sırasında kontrol görevi veya dinlenme sırasına kıyasla daha güçlü ilişki göstermelidir (65). PFE analizinin blok-dizayna sahip data analizde kullanışlı olduğu gösterilmiştir (69).



Şekil 2: PFE regresörü oluşturma

A: Kesikli çizgi, görev ana etkisini temsil eden bir regresör (örnekte blok tasarımı); düz siyah çizgi, görev regresörü; yatay gri çizgi, sıfır noktası.

B: İlgilenin tohum bölgesinde zaman akışı (siyah çizgi) ya da aktivitenin zaman süreci, görev regresörü ile ilişkilendirilecektir.

C: Görev regresörüne zaman akışı regresörü eklenerek bir PFE regresörü (gri çizgi) oluşturulur. Bu PFE regresörü, görev blokları sırasındaki çekirdek bölge zaman seyri ile korele, ancak dinlenme blokları ile anti-koreledir (65). (Soc Cogn Affect Neurosci, Volume 7, Issue 5, June 2012, Pages 604-609'da değiştirilerek alınmıştır)

Bir PFE analizinde, tohum İBB zaman serisi ile görev durumunda daha güçlü bir ilişki gösteren vokseller aranır. Korelasyon görev durumunda kontrol durumuna göre daha yüksek olmalıdır. Bunun için görevle ilişkili süreçlerde zaman aralığını kullanmak yerine bir etkileşim regresörü oluşturup GLM'de bunu kullanıyoruz. İBB'den elde edilen MR sinyali görev serisi ve indirgenmiş İBB serisi kullanılarak etkileşim regresörü oluşturulur (Şekil 2) (65). Yani görevin zaman serisi ile fizyolojik zaman serisinin birleşimi ile oluşur. PFE etkileşim regresörünün ile aktivitenin iyi tanımlandığı vokseller, görev koşullarında (navigasyon) tohum bölgesinin zaman akışının diğer koşullarda (pasif yolculuk) olduğundan daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu voksellerdir. Birden çok PFE regresörü oluşturularak, bir tohum bölgesi ve birden çok göreve veya birden çok tohum bölgesi ve bir görev için PFE etkilerine bakmak mümkündür. En kolay yol ilgili her görev/tohum bölgesi kombinasyonu için bir PFE regresörü oluşturmak ve bireysel deneklerin analizlerinde bunlar arasındaki zıtlıkları kurmak olabilir. Görev durumundaki değişiklikleri görev durum ile kontrol durumu karşılaştırılarak elde edileceğinde, beyin bölgeleri arasındaki göreve özgü olmayan, temel etkileşimler (işlevsel bağlantı) koşullar boyunca sabit kalmalıdır (65).

Bu analiz ile ilgili problem, görev dışı zamandaki etkileşimlerin de gösterilmesidir. Etkileşim regresörü İBB-zaman serisi ve görev-zaman serisinin birleşimi olduğu için bu iki regresörün ayrı ayrı sonuçlarını da içerir. Görevle ilişkili beyin alanları arasındaki ilişkideki değişiklikler için görevle ilgili olmayan bir dizi açıklamanın ekarte edilmesi gerekir. Bu nedenle fizyolojik ve psikolojik zaman serileri de GLM'ye "covarites of no interest" olarak eklenir (65). Analiz sonucuna göre sadece etkileşim regresörünün açıkladığı varyans daha güçlü bir şekilde ortaya çıkar. Bu sayede son PFE modeli ortaya çıkar. Sonuçları daha güvenilir kılmak için data ile ilgili diğer değişkenler de eklenebilir (65). Özetlersek, PFE analizinde iMRG'den alınan sinyal de önce tohum bölgeleri belirlenir, sonra zaman serisinin etkisi, sonrasında görev-zaman serisi etkisi, son olarak da fizyolojik ve psikofizyolojik zaman verileri de eklenerek görev ve kontrol verileri analiz edilerek sadece göreve özgü değişiklikler elde edilir.

PFE yöntemi simülasyon kullanılarak doğrulanmış olup (62,64). McLaren ve ark. (62) iki koşuldaki fazla koşul için PFE etkilerini modellemek için, iki görev koşulu arasındaki PFE etkilerini analiz etmek yerine, her görev koşulunu diğer tüm koşullara göre ayrı ayrı modellemeyi ve ardından ilgili koşullar arasındaki PFE etkilerini karşılaştırmayı önerildi. Farklı görev durumlarına bağlı bağlantısallık analizi için PFE yaygın olarak kullanılmaktadır (63).

Sonuç

Etkin bağlantısallık, bir nöronal sistemin diğerine uyguladığı etkiyi açıklar, böylece aktive edilmiş beyin alanları arasındaki nedensel etkileşimleri yansıtır. Etkin bağlantısallık kavramında nedensellik bilgisi veren DNM ve PFE yöntemleri incelenmiştir. DNM, beyin bölgeleri arasındaki eşleşmeyi ve bu eşleşmenin deneysel değişikliklerden (örneğin; zaman veya bağlam) nasıl etkilendiğini tahmin etmek için geliştirilmiştir ve bu hedefte uygulanmıştır. PFE analizi, beyin alanları arasındaki ilişkideki göreve özgü değişiklikler olarak tanımlanan, işlevsel bağlantıdaki göreve özgü değişiklikleri araştırmak için bir tekniktir. DNM yön bilgisi verirken PFE da bu bilgi elde edilemez.

Bu makale beynin bir ağ olarak nasıl çalıştığını anlamamıza yardımcı olabilecek nörogörüntüleme veri inceleme yöntemlerinden etkin bağlantısallığın temel kavramlarını ele almış ve başlıca analiz modellerine mümkün olduğunca basit bir giriş yapmaya çalışmıştır. Etkin bağlantısallık analizi beyin fonksiyonlarının anlaşılması, nörolojik hastalıkların ve bilişsel süreçlerin incelenmesi gibi birçok farklı alanda kullanılmaktadır. Araştırma sorusu ve alanına göre tercih edilen metotta değişmektedir. DNM sıklıkla algı, dikkat, hafıza ve karar verme gibi çeşitli bilişsel süreçlerle ilişkili altta yatan nöral mekanizmaları ve bağlantı modellerini anlamayı amaçlayan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. PFE analizi, beyin bölgelerinin farklı koşullarda veya bağlamlar altında nasıl farklı etkileşime girdiğini keşfetmek, bağlama dair değişkenlerin etkisini gözlemlemek için kullanılır. Beyin bağlantıları üzerinde, duygusal durumların, deneysel manipülasyonların ve fizyolojik değişkenlerin etkisini gözlemleyebilmek için yaygın kullanılan bir metottur. Daha detaylı bilgi kaynaklarda verilen eğitici özelliği önde derlemelerden elde edilebilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.H.A., M.K.K., M.Ç., Dizayn: Y.H.A., M.K.K., M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: Y.H.A., M.K.K., M.Ç., Analiz veya Yorumlama: Y.H.A., M.K.K., M.Ç., Literatür Arama: Y.H.A., M.K.K., M.Ç., Yazan: Y.H.A., M.K.K., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma herhangi bir kurum, kuruluş ya da kişi tarafından finanse edilmemiştir.

Kaynaklar

- Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*. 2003;19(2):466-70.
- Lang EW, Tomé AM, Keck IR, Górriz-Sáez J, Puntonet CG. Brain connectivity analysis: A short survey. *Computational intelligence and neuroscience*. 2012.
- Li K, Guo L, Nie J, Li G, Liu T. Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. *Comput Med Imaging Graph*. 2009;33:131-139.
- Sporns O. *Networks of the Brain*: MIT press; 2010.
- Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connectivity*. 2011;1:13-36.
- Vincent JL, Patel GH, Fox MD, Snyder AZ, Baker JT, Van Essen DC, et al. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*. 2007;447:83-86.
- Brodman K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues: Barth; 1909.
- Swanson LW, Bota M. Foundational model of structural connectivity in the nervous system with a schema for wiring diagrams, connectome, and basic plan architecture. *PNAS*. 2010;107:20610-20617.
- Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2005;1:e42.
- Staum M. Physiognomy and phrenology at the Paris Athénée. *Journal of the History of Ideas*. 1995;56:443-462.
- Phillips C, Zeki S, Barlow H. Localization of function in the cerebral cortex: past, present and future. *Brain*. 1984;107:328-361.
- Bargmann CI, Marder E. From the connectome to brain function. *Nature Methods*. 2013;10:483.
- Bushong S. *Magnetic Resonance Imaging (MRI) Physical and Biological Principles*. Mosby, 4th Ed, Philadelphia. 2003.
- Avena-Koenigsberger A, Misić B, Sporns O. Communication dynamics in complex brain networks. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19:17.
- Passingham RE, Stephan KE, Kötter R. The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3:606-616.
- Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human Brain Mapping*. 1994;2:56-78.
- Biggs N, Lloyd EK, Wilson RJ. *Graph Theory, 1736-1936*: Oxford University Press; 1986.
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10:186-198.
- Bullmore ET, Bassett DS. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol*. 2011;7:113-140.
- Guye M, Bettus G, Bartolomei F, Cozzone PJ. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *MAGMA*. 2010;23:409-421.
- Reijneveld JC, Ponten SC, Berendse HW, Stam CJ. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118:2317-31.
- Jirsa VK. Connectivity and dynamics of neural information processing. *Neuroinformatics*. 2004;2:183-204.
- Stephan KE. On the role of general system theory for functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*. 2004;205:443-470.
- Leunberger D. *Introduction to Dynamic Systems: Theory, models, and Applications*. 1979.
- Smith LB, Thelen E. Development as a dynamic system. *Trends Cogn Sci*. 2003;7:343-348.
- Stephan KE, Friston KJ. Analyzing effective connectivity with functional magnetic resonance imaging. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2010;1:446-459.
- David O, Kiebel SJ, Harrison LM, Mattout J, Kilner JM, Friston KJ. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *NeuroImage*. 2006;30:1255-1272.
- Friston KJ, Trujillo-Barreto N, Daunizeau J. DEM: a variational treatment of dynamic systems. *NeuroImage*. 2008;41:849-885.
- Büchel C, Friston KJ. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cerebral cortex (New York, NY)*. 1997;7:768-778.
- Bullmore E, Horwitz B, Honey G, Brammer M, Williams S, Sharma T. How good is good enough in path analysis of fMRI data? *NeuroImage*. 2000;11:289-301.
- Friston K, Buechel C, Fink G, Morris J, Rolls E, Dolan RJ. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*. 1997;6:218-229.
- McIntosh A, Gonzalez-Lima F. Structural modeling of functional neural pathways mapped with 2-deoxyglucose: effects of acoustic startle habituation on the auditory system. *Brain Research*. 1991;547:295-302.
- Aertsens A. Dynamics of activity and connectivity in physiological neuronal networks. *Nonlinear Dynamics And Neuronal Networks*. 1991.
- Moran RJ, Pinotsis DA, Friston KJ. Neural masses and fields in dynamic causal modeling. *Front Comput Neurosci*. 2013;7:57.
- Stephan KE, Penny WD, Moran RJ, den Ouden HE, Daunizeau J, Friston KJ. Ten simple rules for dynamic causal modeling. *NeuroImage*. 2010;49:3099-3109.
- Daunizeau J, David O, Stephan KE. Dynamic causal modelling: a critical review of the biophysical and statistical foundations. *NeuroImage*. 2011;58:312-22.
- Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage*. 2003;19:1273-1302.
- Friston KJ, Preller KH, Mathys C, et al. Dynamic causal modelling revisited. *NeuroImage*. 2019;199:730-744.
- Hailperin T. *Sentential probability logic: Origins, development, current status, and technical applications*: Lehigh University Press; 1996.
- Ly A, Verhagen J, Wagenmakers E-J. Harold Jeffreys's default Bayes factor hypothesis tests: Explanation, extension, and application in psychology. *Journal of Mathematical Psychology*. 2016;72:19-32.
- Bastos-Leite AJ, Ridgway GR, Silveira C, Norton A, Reis S, Friston KJ. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Bull*. 2015;41:144-153.
- Dirkx MF, den Ouden H, Aarts E, et al. The cerebral network of Parkinson's tremor: an effective connectivity fMRI study. *Journal of Neuroscience*. 2016;36:5362-5372.
- Goulden N, Khusnulina A, Davis NJ, et al. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *NeuroImage*. 2014;99:180-190.
- Daunizeau J, Stephan KE, Friston KJ. Stochastic dynamic causal modelling of fMRI data: should we care about neural noise? *NeuroImage*. 2012;62:464-481.
- Kloeden P, Platen E. *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations*, (Springer-Verlag, Berlin, 1999).
- Sharaev MG, Zavyalova VV, Ushakov VL, Kartashov SI, Velichkovsky BM. Effective connectivity within the default mode network: dynamic causal modeling of resting-state fMRI data. *Frontiers in human neuroscience*. 2016;10:14.
- Zeidman P, Jafarian A, Seghier ML, et al. A guide to group effective connectivity analysis, part 2: Second level analysis with PEB. *NeuroImage*. 2019;200:12-25.
- Kahan J, Foltynie T. Understanding DCM: ten simple rules for the clinician. *NeuroImage*. 2013;83:542-549.
- Frässle S, Paulus FM, Krach S, Jansen A. Test-retest reliability of effective connectivity in the face perception network. *Hum Brain Mapp*. 2016;37:730-744.

50. Khoshnejad M, Piché M, Saleh S, Duncan G, Rainville P. Serial processing in primary and secondary somatosensory cortex: A DCM analysis of human fMRI data in response to innocuous and noxious electrical stimulation. *Neurosci Lett*. 2014;577:83-88.
51. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15:273-289.
52. Talairach J. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-D proportional system: An approach to cerebral imaging. 1988.
53. Nieto-Castanon A, Ghosh SS, Tourville JA, Guenther FH. Region of interest based analysis of functional imaging data. *Neuroimage*. 2003;19:1303-1016.
54. Hammers A, Allom R, Koeppe MJ, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human Brain Mapping*. 2003;19:224-247.
55. Shattuck DW, Mirza M, Adisetiyo V, et al. Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. *Neuroimage*. 2008;39:1064-1080.
56. Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage*. 2006;32:570-582.
57. Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2007;2:67-70.
58. Friston KJ, Litvak V, Oswal A, et al. Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. *Neuroimage*. 2016;128:413-431.
59. Stephan KE, Penny WD, Daunizeau J, Moran RJ, Friston KJ. Bayesian model selection for group studies. *Neuroimage*. 2009;46:1004-1017.
60. Lohmann G, Erfurth K, Müller K, Turner R. Critical comments on dynamic causal modelling. *Neuroimage*. 2012;59:2322-2329.
61. Friston K, Zeidman P, Litvak V. Empirical Bayes for DCM: a group inversion scheme. *Front Syst Neurosci*. 2015;9:164.
62. McLaren DG, Ries ML, Xu G, Johnson SC. A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *Neuroimage*. 2012;61:1277-1286.
63. Di X, Huang J, Biswal BB. Task modulated brain connectivity of the amygdala: a meta-analysis of psychophysiological interactions. *Brain Structure and Function*. 2017;222:619-634.
64. Kim J, Horwitz B. Investigating the neural basis for fMRI-based functional connectivity in a blocked design: application to interregional correlations and psycho-physiological interactions. *Magn Reson Imaging*. 2008;26:583-593.
65. O'Reilly JX, Woolrich MW, Behrens TE, Smith SM, Johansen-Berg H. Tools of the trade: psychophysiological interactions and functional connectivity. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2012;7:604-609.
66. Gitelman DR, Penny WD, Ashburner J, Friston KJ. Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *Neuroimage*. 2003;19:200-207.
67. Di X, Reynolds RC, Biswal BB. Imperfect (de) convolution may introduce spurious psychophysiological interactions and how to avoid it. *Hum Brain Mapp*. 2017;38:1723-1740.
68. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1986;51:1173.
69. Di X, Zhang Z, Biswal BB. Understanding psychophysiological interaction and its relations to beta series correlation. *Brain Imaging and Behavior*. 2020:1-16.