

NEURÁLIS ÉS SZOCIÁLIS HÁLÓZATOK: SZERKEZET ÉS DINAMIKA

A doktori értekezés tézisei

Kiss Tamás

Magyar Tudományos Akadémia, KFKI Részecske- és Magfizikai Kutatóintézet,
Biofizika Osztály

CNS Csoport

Témavezető: Dr. Érdi Péter

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar
Fizika Doktori Iskola, Statisztikus fizika, biológiai fizika és kvantumrendszerek
fizikája doktori program

A Doktori Iskola vezetője: Dr. Horváth Zalán

Programvezető: Dr. Vicsek Tamás

Budapest, 2004

A disszertációról

Dolgozatom két részből áll. Első részében a szepto-hippokampális rendszer időbeli mintázat-generálásának lehetséges mechanizmusait vizsgálom a számítógépes idegtudomány módszereinek alkalmazásával, második részében szociális hálózatok gráfelméleti leírásával foglalkozom.

Időbeli mintázat-generálás a szepto-hippokampális rendszerben

Bevezetés

A hippokampusz az agy egy evolúciós szempontból régi területe, mely az *előagyban* (*telencephalon*) helyezkedik el, a *halántéki lebeny* középső részében. Elnevezése az 1500-as évekre nyúlik vissza, mikor Giulio Cesare Aranzi, bolognai sebész 1564-ben először leírja ezt a páros szervet és alakját a csikóhaléhoz hasonlítja. Kísérleti eredmények azt mutatják, hogy a hippokampusz és a hozzá szorosan kapcsolt egyéb agyi régiók (szeptum, entorhinalis kéreg, stb.) a hosszútávú memórianyomok kialakításában játszanak fontos szerepet. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a hippokampusz sérülése retrográd és anterográd amnéziához, illetve új memórianyomok kialakítási képességének elvesztéséhez vezet. A hippokampusz kognitív térképek reprezentálásában, így a navigációban is funkciókat lát el.

Hippokampális sejtpopulációk elektromos aktivitásának és a kísérleti állat viselkedésének egyidejű vizsgálatával korreláció mutatható ki a különféle frekvencia tartományokba eső agyi elektromos ritmusok és az állat viselkedése között, így feltételezhető, hogy az agyi oszcillációk szerepet játszanak a kognitív- és memória folyamatok kivitelezésében. Ezért ezen periodikus agyi aktivitások kísérleti és elméleti vizsgálata egyaránt fontos az agyműködés neurális- és magasabb szintű megértéséhez.

Célkitűzések

Disszertációmban a szepto-hippokampális rendszerben kialakuló theta és gamma oszcillációk generálási mechanizmusát vizsgáltam számítógépes modellek segítségével. Leginkább a neurális hálózatot alkotó különféle idegsejtek, azok ioncsatornáinak és szinaptikus kapcsolatainak szerepét kívántam azonosítani az oszcillációk létrehozásában. Választ kerestem arra a mindmáig eldöntetlen kérdésre is, hogy a hippokampusz képes-e önmagában, csupán belső neurális kapcsolathálózatának és az idegsejtek dinamikájának segítségével szinkronizált, koherens theta és gamma oszcilláció kialakítására.

Módszerek

Kérdéseim megválaszolására idegsejtek és szinapszisaik matematikai modelljének számítógépes szimulációját végeztem el azzal az elvárással, hogy a modell az elektrofiológiai mérések eredményeit a lehető legpontosabban visszaadja, miközben ragaszkodtam a biológiai realitáshoz. Ezen elvárásoknak leginkább a Hodgkin-Huxley formalizmus felelt meg, melyet az általam vizsgált jelenségek magyarázatához szükséges áramokkal kiegészítve használtam.

Először a hippokampusz CA3 régió kölcsönösen, véletlen kapcsolatokkal csatolt interneuron hálózatának populációs aktivitását vizsgáltam, három féle depolarizáló beidegzés hatására: konstans, sejtenként homogén fázisú inputtal; periodikus, sejtenként homogén fázisú inputtal; illetve periodikus, sejtenként inhomogén fázisú inputtal. A szimulációk kimenetei a sejtek membránpotenciál-idő függvényei voltak, melyeket numerikus analízisnek alávetve korrelációt és populációs aktivitást vizsgáltam a hálózatban.

Másodszor a szeptum–hippokampusz CA1 régió részletes, szeptális GABAerg sejt-populációt, alveus/oriens sejt-populációt, kosársejt populációt és piramissejt populációt implementáló modelljével vizsgáltam a ritmogenézis lehetséges mechanizmusait, részben Dr. Hajós Mihály, a Pfizer Inc. kutató gyógyszerészének elektrofiológiai mérésinek eredményeire támaszkodva. A modellben részletes, realiztikus anatómiai kapcsolatokat tételeztem fel a különféle sejt-populációk között, illetve az alveus/oriens és a piramissejtek esetében is figyelembe vettem a bennük megtalált hiperpolarizáció aktiválta nemspecifikus kation áramot.

Eredmények

T/I.1. *Számítógépes szimulációval megmutattam, hogy a hippokampusz CA3 régió interneuron hálózata képes belsőleg generált robusztus, koherens gamma frekvenciájú oszcilláció kialakítására, illetve rezonanciára külső fázikus gerjesztő inputtal*

T/I.2. *Megmutattam a jelterjedés véges sebességét figyelembe véve, hogy a hippokampális CA3 interneuron hálózat gamma frekvenciájú oszcillációja theta frekvenciában modulálódik*

T/I.3. *Megmutattam, hogy a szeptális, feltételezeten GABAerg sejtek preferált tüzelési tulajdonságainak alakulását hálózatban elfoglalt helyük szabja meg, és nem szükséges sejtmembránbeli különbségek feltételezése*

T/I.4. *A hippokampusz CA1 régió anatómiai és fiziológiai szempontokat figyelembe vevő többpopulációs modelljének segítségével a sejtek preferált tüzelési fázisát magyarázó mechanizmust adtam intra-hippokampális theta oszcilláció generálására*

T/I.5. *Magyarázatot adtam a hiperpolarizáció aktiválta áram, illetve a sejtek heterogenitásának intra-hippokampális theta oszcilláció generálásában játszott ellentétes, és szükséges szerepére*

T/I.6. *Megmutattam, hogy a hippokampusz CA1 régió theta frekvenciában modulált gamma ritmus kialakítására képes, továbbá rámutattam a kosársejt hálózat, illetve a kosársejt hálózat–piramissejt kapcsolat szerepére a gamma ritmus kialakításában.*

Konklúzió

A fenti eredmények összefoglalva azt mutatják, hogy lehetséges olyan, a korábbi anatómiai és fiziológiai mérésekre támaszkodó mechanizmust mutatni, mely az intra-hippokampálisan generált theta és gamma oszcillációk létét támasztja alá és magyarázza azok létrejöttét. A hosszú periódusidejű ritmus létrejöttében fő szerepet játszik a különféle szinkronizáló erők (gátló populációk rekurrens hálózatában létrejövő szinkronizáció, a hiperpolarizáció aktiválta áram időzítő hatása) és a heterogenitás, vagy zaj deszinkronizáló hatásának összjátéka.

Szociális hálózatok gráfelméleti leírása

Bevezetés és célkitűzések

Napjaink tudományos gondolkodásában látványosan előtérbe került az élet különféle területein megtalálható sokféle hálózat. Vizsgálatuk során fény derült számos olyan strukturális jellegzetességre, melyek sokukban közös: él-eloszlásuk gyakran mutat hatványfüggvény eloszlást, sokuk rendelkezik az ún. kis-világ tulajdonsággal, stb. Sok hálózat tudományos érdekessége mellett mindennapi életünkre is hatással van, így több oldalról is felmerült az igény, hogy megértsük hogyan alakulnak ki, és miért mutatják a talált jellegzetességeket.

A vizsgált hálózatok egy speciális esetét jelentik azok, ahol a csomópontok embereket szimbolizálnak – az ún. szociális hálózatok. A szociális hálózatok leírására használt modellek egyik talán legnagyobb hiányossága az, hogy az embereket szimbolizáló csomópontok homogének, nincsenek tulajdonságokkal felruházva, mely minden bizonnyal befolyásolja a kapcsolatok kialakítását. Munkám jelen részét az a cél motíválta, hogy számot adhassak arról, hogy a csomópontok egyéni tulajdonságai milyen módon befolyásolják egy növekvő hálózat statisztikus tulajdonságait.

Módszerek

Analitikus számításokkal és numerikus, számítógépes szimulációkkal vizsgáltam kétféle növekvő hálózati modellt. Az első esetben a csomópontok azonosak voltak, közöttük a kapcsolatok azonos valószínűséggel, véletlenül alakulhattak ki. A második esetben a csomópontokat tulajdonságokkal ruháztam fel, lehetővé téve, hogy a különféle típusú csomópontok a hálózat növekedése során végig meghatározott valószínűségekkel kapcsolódhassanak más típusokhoz, ezáltal korrelációkat hozva létre a hálózatban. A hálózat struktúráját az élek és a kialakuló klaszterek méreteinek eloszlásával jellemeztem és ezek alapján vettem össze a kétféle hálózatot.

Eredmények

T/II.1. *Növekvő hálózatok egy új modelljében, a csomópontokból kialakított klaszterek méretének vizsgálatával fázisátalakulást mutattam ki, azaz bebizonyítottam, hogy a kapcsolódás valószínűsége és a választott partnerek számának függvényében a hálózatban a hálózat méretével arányos méretű klaszterek alakulhatnak ki*

T/II.2. *Megmutattam, hogy a hálózat növekedésének mechanizmusa meghatározza a hálózat statisztikus, általános tulajdonságait, azonban a finom-szerkezeti jellemzőkre a csomópontok tulajdonságai is nagy hatást gyakorolnak.*

Konklúzió, kitekintés

Hálózatok alapvető strukturális jellemzőinek ismeretében képesek vagyunk jóslatokat tenni a hálózatban zajló dinamikus jelenségek kimenetelére (vélemények vagy fertőzések terjedése emberek vagy számítógépek hálózatában, keresés hálózatokban, stb). A disszertációmban bemutatott új hálózat növekedési modell példát szolgáltat arra, milyen körülmények között jöhet létre egy, a teljes rendszert magába foglaló, összefüggő hálózat, azaz mikor következik be kvalitatív változás a szerkezetben. Rávilágít arra is, hogy ugyan a hálózat általános strukturális jellemzőit annak növekedési algoritmusa szabja meg, a finomabb részletek alakulásáért – a fázisátalakulás pontos helye, az eloszlásfüggvények pontos alakja, stb. – a csomópontok tulajdonságai felelősek.

Publikációs lista

A tézisek alapjául szolgáló közlemények

- Orbán G, **Kiss T**, Lengyel M, Érdi P: Hippocampal rhythm generation: gamma related theta frequency resonance. *Biological Cybernetics* 84 (2001) 123–132
- **Kiss T**, Orbán G, Lengyel M, Érdi P: Intrahippocampal gamma and theta rhythm generation in a network model of inhibitory interneurons. *Neurocomputing* 38–40 (2001) 713-719
- Hajós M, WE Hoffmann, Orbán G, **Kiss T**, Érdi P: Modulation of septo-hippocampal theta activity by GABA_A receptors: Experimental and computational approach. *Neuroscience* 126/3 (2004) 599–610
- Zalányi L, Csárdi G, **Kiss T**, Lengyel M, Warner R, Tobochnik J, Érdi P: Properties of a random attachment growing network. *Physical Review E* 68 066104 (2003)

A dolgozat témájában megjelent egyéb közlemények

- **Kiss T**, Orbán G, Lengyel M, Érdi P: Hippocampal rhythm generation: gamma related theta frequency resonance. *Cybernetics and System Research: 2000* (ed. Trapp R), Austrian Society for Cybernetic Studies, Vienna, (2000) 330–335
- Orbán G, **Kiss T**, WE Hoffmann, Érdi P, Hajós M: Modulation of Septo-hippocampal Theta Oscillation by GABA_A Receptors: an Experimental and Computational Approach Program No. 679.11. 2003 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2003. Online
- Érdi P, **Kiss T**: The Complexity of the Brain: Structural, Functional and Dynamic Modules. *Emergent Neural Computational Architectures based on Neuroscience*, (Eds. S. Wermter, J. Austin, D. Willshaw), Springer Heidelberg (2001)