

**Az agykéreg normális és epileptikus
működésének tanulmányozása statisztikus
neurodinamikai modellel**

Kiss Tamás

*Eötvös Loránd Tudományegyetem
Természettudományi Kar,
fizikus szak*

Témavezető:

Prof. Érdi Péter, egyetemi magántanár
MTA KFKI Részecske és Magfizikai Kutatóintézet,
Biofizikai osztály

2000. május 31.

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás	3
1. Bevezető	4
1.1. A téma ismertetése	4
2. Alkalmazott technika és eszközök	6
2.1. Biológiai háttér – feladatok megfogalmazása	7
2.2. Fizikai módszerek	9
2.2.1. A felhasznált egysejt modell	9
2.2.2. Populációs modellek	12
2.2.3. A populációs modell és a Fokker-Planck egyenlet	14
2.2.4. A macska agykérgének populációs modellje	18
2.3. Informatikai módszerek	21
2.3.1. Kölcsönös információ	22
2.3.2. Numerikus módszerek	24
2.3.3. Számítástechnikai eszközök	26
3. Eredmények	27
3.1. Az egysejt modell működése	27
3.2. Hullámterjedés a szövet térben	29
3.3. Epileptikus viselkedés	30
3.4. A kölcsönös információról	33
4. További lehetőségek, kitekintés	36

TARTALOMJEGYZÉK	2
<hr/>	
A. Az egysejtmodellek kinetikai leírása	38
A.1. A piramissejt csatornaáramai	38
A.2. Az interneuron csatornaáramai	40
B. Kapcsolaterősségek és késleltetések	43
Irodalomjegyzék	46

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Érdi Péternek a dolgozat elkészítésénél nyújtott segítségét, valamint a KFKI RMKI Biofizikai Osztály Idegrendszeri Modelllezés Csoport tagjainak támogatását.

1. fejezet

Bevezető

Az elmúlt évtizedben az idegrendszer, és azon belül is a központi idegrendszer kutatása nagy fejlődésen ment keresztül. Ez új mérési módszerek, technikák kifejlődésének, valamint a már korábban is alkalmazott eljárások javításának és kiegészítésének, illetve addig különálló módszerek egyesített, vagy egyszerre történő alkalmazásának eredményeként következett be. Ezen kísérleti technikákat, mint például az EEG, PET, fMRI, vagy a mikroszkópikus intracell, patch-clamp technikák, kiterjedten használják az orvosi diagnosztikában sérülések, fejlődési rendellenességek és egyéb idegrendszeri elváltozások vizsgálatára. Ugyanakkor jelentős szerepet játszanak az alapkutatások terén is, mind állat-, mind ember-kísérletekben.

Az egyre bővülő kísérleti információmennyiség, javuló idő és térbeli felbontás lehetővé tette, hogy elméleti megfontolásokat fogalmazzunk meg, modelleket alkossunk, predikciókkal éljünk az idegrendszer részeinek, így például az agykéregnek működésére vonatkozóan.

1.1. A téma ismertetése

Az agy hierarhikus szerkezete több modellezési stratégiát tesz lehetővé és szükségessé. Az alulról felfelé történő (*bottom-up*) modellezés egyik alternatívája a részletes morfológiájú idegsejt modellek alkotása, melyek segítségével képet kaphatunk egy idegsejt működéséről. *Makroszkópikus*, illetve az idegsejtek szintjén

történő folyamatokat a makroszkópikus tartományban mérhető mennyiségekkel összekötő *mezoszkópikus* modellek más stratégiát követnek.

Dolgozatomban megpróbáltam felhasználni a statisztikus fizika módszereit egy makroszkópikus tér és időbeli folyamatok leírását lehetővé tevő, folytonosnak tekintett neurális térben (az agyi szövettérben) történő folyamatok dinamikai leírására alkalmas modell létrehozására.

A dolgozatban tárgyalt fő feladatok:

1. Egymástól távoleső neurális populációk dinamikai leírására szolgáló elmélet létrehozásának problémája.
2. Az elmélet és a megalkotott modell alkalmazása a macska agykéreg normális, illetve epileptikus viselkedésének vizsgálatára.

2. fejezet

Alkalmazott technika és eszközök

A hagyományos neurofiziológiai, anatómiai és viselkedéstani kutatások mellett egyre nagyobb figyelmet kapnak az elméleti idegtudomány, bevett angol nevén a *computational neuroscience* (CNS) terén végzett vizsgálódások, kísérletek is. Ez a viszonylag fiatal tudományág több más diszciplína - orvostudomány, matematika, fizika, informatika - ismereteit, módszereit használja fel és ötvözi magába. Előretörése nagymértékben köszönhető a mára könnyen elérhetővé vált, a feladatok megoldásához szükséges kapacitással rendelkező számítógépek megjelenésének, melyek segítségével az addig csak közelítőleg, vagy egyáltalán nem megoldható egyenletek numerikusan tanulmányozhatóvá váltak. Ennek segítségével bepillantást nyerhetünk bonyolult dinamikai rendszerek komplex viselkedésébe.

Amellett, hogy ismerjük a numerikus szimulációk hátrányait, a véges és olykor nehéz kompromisszumok megkötését igénylő pontosság, közelítések és elhanyagolások elfogadhatóságának, plauzibilitásának kérdését, és a modellezés nehézségeit, a korrektül működő és valóban a feladatot végrehajtó program elkészítésének problémáját, feltétlenül megemlítenünk annak előnyei is. Neurális modellek esetén mindenképpen hangsúlyozandó azok költség- és anyag-takarékossága a laboratóriumokban elvégzett kísérletekéhez viszonyítva. Az egyes vizsgálatok flexibilitása is egy erős érv szimulációk tervezése mellett, hiszen laboratóriumokban egy új kísérlethez szükséges berendezések beszerzése, beállítása, megfelelő preparátumok előállítása nagyon hosszú időt vehet igénybe, míg a szimuláció esetén sok probléma megoldható esetleg néhány új programsor beiktatásával.

Azonban önmagában sem szimulációk, sem kísérletek nem állhatnak. Az előbbiek triviális módon az utóbbiak eredményeinek felhasználásával, azok értelmezésével esetleg látszólag különböző jelenségek közti kapcsolatok feltárással jutnak újabb és újabb eredményekhez, míg a kísérletezők friss gondolatokat meríthetnek szimulációs eredményekből, egyes vizsgálataikat az azok által jósolt eredmények alapján jobban és eredményesebben tervezhetik meg, vagy vethetik el egy költséges kísérlet tervét.

Dolgozatomban szeretném felvázolni a KFKI Részecske és Magfizikai Kutató Intézetének Biofizikai Osztályán végzett kutatásomban alkalmazott módszereket és eredményeket.

2.1. Biológiai háttér – feladatok megfogalmazása

Az agykérget anatómiai, funkcionális vagy egyéb szempontból több, egymástól elkülönülő, de egymással információt cserélő egységre bontják. Az agy egészséges működéséhez szükség van ezen területeken belüli, illetve a területek közötti finoman szabályozott, kényes egyensúly fennállására. Ugyanakkor a lejátszódó folyamatok megértéséhez nagyban hozzásegít az egyensúly megbomlásának tanulmányozása, amit sokszor mesterségesen hoznak létre éppen ilyen célból.

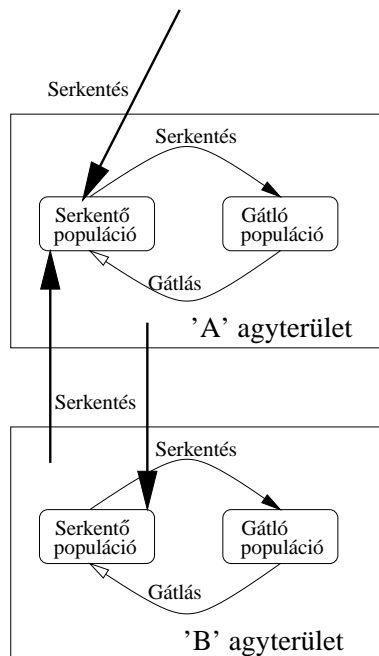
Az epilepszia kialakulásának egyik lehetséges magyarázata a gátló kapcsolatok hiánya (Halász, 1997), illetve a gátlás túlzott mértékű gátlása, melynek következtében a szabályozó folyamat megbomlik, a serkentő sejtek a normálisnál nagyobb mértékben szinkronizálják tevékenységüket. Az itt tárgyalt modell egyik felhasználása éppen ennek a feltételezésnek a vizsgálata, melyet részletesebben a 3.3. fejezetben tárgyalok.

A modell egyik lényeges és nélkülözhetetlen eleme különféle viselkedésű idegsejtek figyelembe vétele az egyes területeken. Jelen esetben egy serkentő jeleket emittáló piramissejt-szerű populáció és egy gátló sejt típus szerepel a modellben. Az egyes területeken belül a serkentő sejtek beidegzik a gátlókat, azok pedig viszont a serkentőket, így valósul meg a modellben, bizonyos agyterületeken belül megfigyelt, illetve feltételezett ún. *feed-back* gátlás. A különböző területek között hosszú távú, csupán serkentő típusú kapcsolatokat feltételeztem. Ezt szemlélteti vázlatosan a 2.1. ábra. A agyterületek közötti hosszútávú, tényleges kapcsolatokat

a Scannell és mtsai által elkészített anatómiai adatbázisból (Scannell et al., 1995) vettem.

Az egészséges agyban makroszkópiusan megfigyelhető jelenség az agyterületeken belül, például a nagyagykéregben (Golomb and Amitai, 1997) terjedő aktivitás hullám. Ezt a jelenséget hippokampális CA3 szeleteken is megmérték. A kísérleti tapasztalat azt mutatja, hogy egy kis terület konstans árammal való ingerlésének hatására utóbbiban az aktivitás $0.16 \frac{m}{s}$ sebességgel terjed tovább (Miles et al., 1988). Ezzel a kérdéssel részletesebben a 3.2. fejezetben foglalkozom.

A modell egy másik felhasználása lehet az agyi információ terjedésének vizsgálata. Arról, hogy pontosan milyen fizikai mennyiség jelenti az agy számára az információ egységét nincs egységes, kikristályosodott kép. Ismert, hogy az idegsejtek képesek membránpotenciáljukat ugrásszerűen megváltoztatni, az alapállapotban mérhető polaritást ellentétes előjelűre változtatni. Régebben úgy gondolták, hogy ezek az ugrások hordozzák magukban az információt. Azonban, mivel ezeknek a potenciál csúcsoknak az alakja nagyon hasonló, a terjedés közben könnyen változó, a zajra igen érzékeny, az újabban elterjedt nézet inkább az, hogy a periódikusan generált potenciál-ugrások frekvenciáját (Richmond et al.,



2.1. ÁBRA. A populációs modellben feltételezett kapcsolatok fajtái. Agyterületeken belül a serkentő és a gátló sejtek kölcsönösen beidegzik egymást rövid hatótávolságú, a modellben a távolsággal exponenciálisan csökkenőnek feltételezett szinapszisokkal. Agyterületek egymás között serkentő kapcsolatokon keresztül kommunikálnak.

1997), vagy ami nagyon hasonló, az ugrások közt eltelt időt, illetve ezek átlagát és más, a zajra kevésbé érzékeny tulajdonságokat tekintenek az információ hordozójának. A most tárgyalt modellben az agyterületekhez, mint ezt később részletesen kifejtem, időben változó *aktivitás* értékek tartoznak. Különböző területek adott időpillanatban különböző mértékű aktivitást fejthetnek ki. Ezek között az aktivitás értékek között információelméleti módszerekkel korrelációkat fedezhetünk fel, illetve vizsgálhatjuk a területek egymásra hatását, például egy kölcsönös információmennyiséget definiálva. A 3.4. részben az agyat ért lokális sérülések információcserére vonatkozó hatását vizsgáltam.

2.2. Fizikai módszerek

2.2.1. A felhasznált egysejt modell

Dolgozatomban nagy számú idegsejt nagy populációjának viselkedésének modellezését kíséreltem meg. Ez csak úgy lehetséges, ha az egyes elemi egységek (az idegsejtek) nem pontos morfológiával, illetve csatorna kinetikával jellemzettek, mint egyes részletes modellek, – például a Hodgkin-Huxley neuronok (Hodgkin and Huxley, 1952) – esetén, hanem ezekénél egyszerűbben számítható a viselkedésük.

Metodikájában a laborban folyó korábbi kutatásokat követtem (Érdi et al., 1997; Gröbner et al., 1998; Barna et al., 1998), ezért átmeneti bonyolultságú egysejt modellt kerestem. Azaz olyat, amely elegendően bonyolult ahhoz, hogy biológiai szempontból realiztikusnak legyen tekinthető, ugyanakkor elég egyszerű legyen ahhoz, hogy kis számításigénnyel lehessen követni állapotának változását.

A modellben két sejtpopulációból építettem fel a különböző kérgi területeket. Az egyes területek az idegsejtek vonatkozásában, azok sűrűségében különböznek. A serkentő sejttípus mintapéldányának R. Traub '91-es piramis sejt modelljét (Traub et al., 1991) tekintettem. Ez egy igen bonyolult, többrekeszes modell melyben a membránpotenciál változását Hodgkin-Huxley típusú egyenletek írják le. A következő csatornaáramokat vették figyelembe ($I_s^{(i)}$): I_{Na} (.) nátriumáram, I_{Ca} (.) kalciumáram, $I_{K(DR)}$ (.), $I_{K(A)}$ (.), $I_{K(AHP)}$ (.), $I_{K(C)}$ a négyféle káliumáram, és I_L (.) szivárási (*leak*) áram. Az egyes csatornaáramok kinetikai leírása az

A. függelékben található meg.

A populációs modellben a küszöbalatti viselkedés játszik fontos szerepet. Ezt az a feltételezés indokolja, miszerint a neurális információfeldolgozás lényegi aspektusa nem az akciós potenciálok konkrét alakjában, hanem sokkal inkább azok számában és időzítésében rejlik pl. (Richmond et al., 1997). Ezért a fő feladat az egysejt modellezés terén az idegsejteknek a tüzelések közti időszakában felírható dinamika megragadása volt. Ezt a sejtek áram-feszültség karakterisztikájának és az ebből létrehozott ún. *return-map*-eknek a segítségével valósítottam meg. Ahhoz, hogy ez a fajta érvelés helytálló lehessen egy erős feltétellel kell élni, nevezetesen azzal, hogy az egész idegsejt leírható egyetlen paraméterrel, membránpotenciálja értékével. A konkrét megvalósításhoz felhasználtam a GENESIS nevű, általános neurális szimulációkat megvalósító szoftvercsomagot (Bower and Beeman, 1998), melyre a Traub '91-es modellt David Beeman implementálta. Ezt a programot használva, szimulációk segítségével vettem fel a piramissejt szómáján átfolyó feszültségfüggő áram karakterisztikáját, a sejt nemtüzelő állapotában, majd a fenti feltételt felhasználva, az egész idegsejtet egyetlen, kiterjedés nélküli objektumnak tekintve a

$$C \frac{dV}{dt} = I(V)$$

membránra felírt Kirchoff-törvényt felhasználva hoztam létre a feszültségre vonatkozó, egydimenziós *return-map*-et, egy adott dt integrációs lépésközt használva. A populációs modellbe csupán ezt az egyszerűen számítható függvényt programoztam, feltételezve, hogy az idegsejtek alapvető dinamikai jellemzői megmaradnak. A modell elkészítésekor egy további módosítást is végre kellett hajtanom annak érdekében, hogy a fiziológiai mérések eredményeként kapott gerjesztő áram-tüzelési frekvencia eredményeket figyelembe tudjam venni. Ezt a neurális modellezésben bevett módon, (Spruston et al., 1993) a membránkapacitás eredeti értékének megsokszorozásával, konkrét esetben a piramissejt-szerű sejtmodellnél a kapacitásérték háromszorosára való növelésével értem el. Ez az egynél nagyobb számmal való szorzási művelet azt a változást kompenzálja, ami akkor keletkezik, amikor a részletes morfológiát elhanyagoljuk, így elveszítve a sejtre jellemző elektronikus hosszat. Mivel a piramis sejtek elektronikus szempontból igen kiter-

jedt objektumok, mely tulajdonságot a dendritfa membránjának számos elágazása és kitüremkedése okoz, a morfológia elvesztése lényeges változást okozna.

Korábban említettem, hogy elképzeléseink szerint az akciós potenciálok konkrét alakjának kevés szerepe van a neurális információ hordozásában, ezért a modellben sem vettem ezeket figyelembe. Neurofiziológiai mérésekkel megmutatták (Katz, 1996), hogy az idegsejt membránja egy akciós potenciál generálása után néhány milliszekundumig olyan állapotba kerül, melyben nem lehetséges újabb akciós potenciál generálása. Ezt az időt nevezik *refraktori periódus*nak. Az idegsejt modellben az akciós potenciálokat ilyen refraktori periódusok segítségével vettem figyelembe. Azt, hogy egy idegsejt melyik időpillanatban kerül a küszöb alatti dinamikából ebbe a refraktori periódusba, – azaz generál egy akciós potenciált, tüzel – egy feszültségfüggő tüzelési valószínűség-függvény határozza meg.¹

A modell másik sejtjeként gátló interneuronokat használtam. Ez egy lényegesen egyszerűbb modell, mint a piramissejt modellje, hiszen csupán egy kompartment alkotja és koncentrációtól függő áramokat nem tartalmaz. A gátló sejt típus elkészítésénél is hasonló gondolatokat és eljárásokat követtem, mint a piramissejt vizsgálatokor. Itt a felhasznált sejtet egy másik, Orbán Gergővel közösen végzett kutatásban (Orbán et al., ; Kiss et al., 2000) már alaposan megvizsgált gátló interneuron jelentette. A serkentő sejt esetén leírtakhoz képest a különbség annyi volt, hogy ez a modell eredetileg is egy rekeszes modell volt, valamint az interneuronokra jellemző elektronikus kompaktság miatt a kapacitás korrekcióját sem kellett elvégezni.

A gátló sejtet leíró csatornaáramok szintén az A. függelékben található meg részletesen. A modell részletes elemzéséhez ld. még (Orbán, 2000).

2.2.2. Populációs modellek

Idegsejtek egy populációjának leírása az egysejt modellezéstől eltérő matematikai apparátus alkalmazását kívánja meg. Ventriglia 1974-ben kezdődő úttörő cikksorozatában (Ventriglia, 1974; Ventriglia, 1988; Ventriglia, 1990) olyan kinetikai elméletet alapozott meg, mellyel agytevékenységek nagyléptékű modellezését lehet megvalósítani. Érdi; Barna, Gröbller és Érdi munkájának (Gröbller and Barna,

¹Ld. a 2.28. formulát, valamint a 2.2. ábrát.

1996; Érdi et al., 1997; Barna et al., 1998) kiindulási alapját is ez a modell jelentette. Ezen modellek voltaképpen statisztikus térelméleti modellek, melyekben sűrűségfüggvények fázistérbeli viselkedésének tanulmányozására van lehetőség. A modellben az idegsejtek membránpotenciálja és az intracelluláris kalcium koncentráció feszíti ki a térben rögzített idegsejtek adott térkoordinátájához tartozó fázistérét, melyen egy valószínűség sűrűség függvényt $g_s(\cdot)$ definiálnak, ahol $g_s(\mathbf{r}, u, \chi, t)$ jelöli az \mathbf{r} térbeli koordinátában, t időpillanatban, (u, χ) állapotban lévő s populációbeli idegsejtek sűrűségét. Az idegsejtek közti információcserét akciós potenciálok biztosítják, melyeket szintén sűrűség függvénnyel jellemeztek. Ez az akciós-potenciálsűrűség függvény $f_s(\cdot)$ az $R \times A$ téren értelmezett, ahol R valós kétdimenziós vektorok tere, a neurális szövet tér, A pedig a $[0, 2\pi]$ intervallum. $f_s(\alpha, \mathbf{r}, t)$ az s populáció által emittált, t időben, \mathbf{r} szövet térbeli helyen, α irányban mozgó akciós potenciálok sűrűségét adja. A sejtsűrűség függvényt a fázistérben, valamint az akciós potenciálokat a neurális szövet térben hasonló alakú, sodródást és diffúziót leíró dinamikai egyenletek vezérlik.

Jelen dolgozat a fent leírt elméleten alapszik. Azonban, míg a fenti munkák az agy egy adott területének (a hippocampus CA3 régiójának) populációs leírását, pontosabban az ott kialakuló szinkronizációs jelenségek vizsgálatát célozták, az elmélet módosításával lehetővé válik több, egymástól elhelyezkedésben és funkcióban különböző, de egymással összeköttetésben lévő agyterület modellezése. Ehhez az szükséges, hogy egymástól messze lévő agyterületekre, – melyeket távolra projektáló idegrostok kötnek össze – eljuthassanak az akciós potenciálok anélkül, hogy a neurális szövet minden egyes pontján, végighaladnának. Az eredeti modellben szereplő, az akciós potenciálok terjedését dinamikai úton megvalósító leírás ezt nem teszi lehetővé. Ehelyett egy véleményem szerint egyszerűbb, de mind az egyes agyterületeken belül, mind az agyterületek közötti akciós potenciál terjedés leírását lehetővé tevő, általános *kapcsolatfüggvényt* használtam. A lokális, tehát adott agyterületen belüli kapcsolatok erősségét, ami a statisztikus leírásban a szinaptizálási valószínűségnek, vagy a szinapszisok számának feleltethető meg, ezután egy, a neurális szövet térben mért távolságtól függő, exponenciálisan lecsengő formula írja le, míg a hosszútávú kapcsolatok leírására kapcsolaterősség mátrix használható. Az akciós potenciálok terjedését a jelen modellben determinisztikus egyenletek írják le.

A populációs modell konkrét számítógépes megvalósítása – újabb átalakítások eredményeként – nagy szabadságot enged a felhasznált sejttypusok terén. A Barna, Gröbner, Érdi modell célja az ún. populációs burst jelenség, – azaz a nagy frekvenciával, csomagokban terjedő akciós potenciálok – szinkronizálódásának vizsgálata volt. Ehhez olyan egysejt modelleket konstruáltak (Gröbner et al., 1998), melyek képesek burst generálására. Neurofiziológiai mérések és numerikus szimulációk egyaránt arra világítottak rá, hogy a populációs burst kialakulásában nagy szerepet játszanak a kalcium függő ioncsatornák, ezért a jelenség modellezéséhez az egysejt modellben figyelembe kellett venni az intracelluláris kalcium koncentrációt. A jelen dolgozat célja a távoli agyterületek közti információáramlás az előbbinél nagyobb léptékű, ugyanakkor kevésbé részletes vizsgálata, így elegendő olyan idegsejt modellt beépíteni a populációs modellbe, melyek különálló akciós potenciálok generálására képesek csak. Azért tehát, hogy a modell számításigényességét csökkentsem, a program flexibilitását kihasználva az előző részben részben ismertetett piramis-sejt-szerű modellt alkalmaztam, úgy, hogy a sejt membránpotenciáljának az intracelluláris kalcium koncentrációtól való függése az egyenletekben explicit módon nem jelenik meg, csupán az $I(V)$ karakterisztika mérése során kap szerepet.

2.2.3. A populációs modell és a Fokker-Planck egyenlet

A populációs modell egy diffúziós modell, melyben a kezdetben a fázistér egy pontjában lévő sejtek különböző állapotba diffundálhatnak külső hatás nélkül is, amennyiben a kezdeti állapot nem az egyensúlyi állapot volt. A modell matematikai alapjait a *sztochasztikus differenciál egyenletek* (SDE), illetve sztochasztikus integrálok szolgáltatják. A legegyszerűbb sztochasztikus folyamatokat, az ún. időben homogén, folytonos idejű, folytonos állapotterű, folytonos Markov-folyamatokat a Langevin egyenlettel szokás leírni. Klasszikusan a Langevin-egyenlet a sztochasztikus erők hatására mozgó részecske mozgásegyenlete:

$$\frac{dx}{dt} = a(x, t) + b(x, t) \xi(t) \quad (2.1)$$

Ebben $\xi(t)$ egy gyorsan és irregulárisan fluktuáló véletlen függvény, $a(x, t)$ és $b(x, t)$ ismertnek feltételezett függvények. A gyorsan és irregulárisan változó

függvény matematikai megfogalmazásban azt jelenti, hogy minden $t \neq t'$ -re $\xi(t)$ és $\xi(t')$ statisztikusan függetlenek, valamint feltesszük, hogy $\langle \xi(t) \rangle = 0$, és így

$$\langle \xi(t) \xi(t') \rangle = \delta(t - t') \quad (2.2)$$

Ez a függvény, az ún. fehér zaj matematikai idealizáció, a vizsgált rendszerre jellemző időskálához képest rövid korrelációs idejű zaj modellje. Ha feltételezzük, hogy (2.1.) integrálható, azt kell gondolnunk, hogy

$$u(t) = \int_0^t dt' \xi(t') \quad (2.3)$$

létezik. Ha $u(t)$ t folytonos függvénye, akkor $u(t)$ egy Markov folyamatnak felel meg, mivel

$$\begin{aligned} u(t') &= \int_0^t ds \xi(s) + \int_t^{t'} ds \xi(s) \\ &= \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left[\int_0^{t-\varepsilon} ds \xi(s) \right] + \int_t^{t'} ds \xi(s) \end{aligned} \quad (2.4)$$

minden ε pozitív szám esetén az első integrálban szereplő $\xi(t)$ statisztikusan független a másodikban szereplőtől, ezért és $u(t)$ folytonossága miatt $u(t)$ és $u(t') - u(t)$ is statisztikusan függetlenek, továbbá $u(t') - u(t)$ független $u(t'')$ -től, minden $t'' < t < t'$ esetén. Azaz $u(t')$ -t $u(t)$ értéke teljesen meghatározza, minden korábbi értékétől függetlenül, ennél fogva $u(t)$ Markov folyamat. Belátható továbbá (Gardiner, 1994), hogy $u(t)$ eleget tesz a Wiener folyamat feltételeinek is, azaz

$$\int_0^t \xi(t') dt' = u(t) = W(t) \quad (2.5)$$

Ez egy paradoxon, hiszen $\xi(t)$ integrálja egy Wiener folyamat, ami viszont nem differenciálható. Így a 2.1. Langevin egyenletről matematikai értelemben nem beszélhetünk, csupán a neki megfelelő integrál egyenletről:

$$x(t) - x(0) = \int_0^t a[x(s), s] ds + \int_0^t b[x(s), s] \xi(s) ds \quad (2.6)$$

Ha felhasználjuk, hogy

$$\int_0^t \xi(t') dt' = W(t) \quad (2.7)$$

írható, hogy

$$dW(t) \equiv W(t+dt) - W(t) = \xi(t) dt, \quad (2.8)$$

amit (2.6.) jobb oldali második tagjába helyettesítve a Stieltjes féle sztochasztikus integrál egy fajtáját kapjuk:

$$\int_0^t b[x(s), s] dW(s) \quad (2.9)$$

A sztochasztikus integrálok kezelésénél figyelni kell, hogy az integrál Ito vagy Stratonovich féle definícióját használjuk. Az Ito definíció szerint az

$$\int_{t_0}^t G(t') dW(t') \quad (2.10)$$

sztochasztikus integrált egyfajta Riemann-Stieltjes integrálként definiáljuk, azaz a $[t_0, t]$ intervallumot n darab részintervallumra osztjuk t_1, t_2, \dots, t_{n-1} osztópontok közbeiktatásával, úgy, hogy

$$t_0 \leq t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_{n-1} \leq t_n$$

és köztes pontokat definiálunk, melyek

$$t_{i-1} \leq \tau_i \leq t_i.$$

Ezzel a 2.10 integrált a

$$S_n = \sum_i 1^n G(\tau_i) [W(t_i) - W(t_{i-1})] \quad (2.11)$$

összeg limeszeként értelmezzük. Belátható, hogy az így értelmezett limesz függ a köztes pontok megválasztásától. Az Ito féle definíció szerint $\tau_i = t_{i-1}$, azaz

$$\int_{t_0}^t G(t') dW(t') = \text{ms-} \lim_{n \rightarrow \infty} \left\{ \sum_{i=1}^n G(t_{i-1}) [W(t_i) - W(t_{i-1})] \right\}, \quad (2.12)$$

ahol $\text{ms-} \lim_{n \rightarrow \infty}$ jelentése:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int d\omega p(\omega) [X_n(\omega) - X(\omega)]^2 \equiv \lim_{n \rightarrow \infty} \langle (X_n - X)^2 \rangle = 0.$$

Például ezzel az integrál fogalommal lehetségessé válik az $x(t)$ sztochasztikus mennyiségre sztochasztikus differenciálegyenletet értelmezni. $x(t)$ egy Ito féle SDE-nek tesz eleget, ha minden t és t_0 -ra

$$x(t) = x(t_0) + \int_{t_0}^t dt' a[x(t'), t'] + \int_{t_0}^t dW(t') b[x(t'), t']. \quad (2.13)$$

Ekkor az Ito féle SDE írható a

$$dx(t) = a[x(t), t] dt + b[x(t), t] dW(t) \quad (2.14)$$

alakban. Ennek az egyenletnek a megoldását úgy képezzük, hogy felvesszünk t_i osztópontokat, majd az egyenletet a

$$x_{i+1} = x_i + a(x_i, t_i) \Delta t_i + b(x_i, t_i) \Delta W_i \quad (2.15)$$

alakban írjuk, ahol

$$\left. \begin{aligned} x_i &= x(t_i) \\ \Delta t_i &= t_{i+1} - t_i \\ \Delta W_i &= W(t_{i+1}) - W(t_i) \end{aligned} \right\} \quad (2.16)$$

Ennek a módszernek, az ún. *Cauchy-Euler módszernek* a segítségével akár szimulációkat is megvalósíthatunk, azaz előállíthatjuk a sztochasztikus folyamat egyes realizációit.

Az egyenlet megoldását formálisan úgy kapjuk, hogy az osztópontok számát minden határon túl növeljük. A megoldás egyértelműsége azt jelenti, hogy a $W(t)$

Wiener folyamat egy konkrét $\tilde{W}(t)$ realizációja esetén az egyenlet ezen bizonyos megoldása egyértelmű. A megoldás egy $[t_0, T]$ intervallumban való létezésének és egyértelműségének feltételei, a részletekre nem kitérve:

i. Lipschitz feltétel: létezik egy K , melyre

$$|a(x, t) - a(y, t)| + |b(x, t) - b(y, t)| \leq K|x - y| \quad (2.17)$$

ii. Növekedési feltétel: létezik olyan K , melyre minden $t \in [t_0, T]$ -re

$$|a(x, t)|^2 + |b(x, t)|^2 \leq K^2(1 + |x|^2). \quad (2.18)$$

Az ún. Ito formula felhasználásával egy tetszőleges $f(x(t))$ függvény időfejlődését tekintve írható, hogy

$$\frac{d}{dt} \langle df[x(t)] \rangle = \left\langle a[x(t), t] \partial_x f + \frac{1}{2} b[x(t), t]^2 \partial_x^2 f \right\rangle \quad (2.19)$$

Az $x(t)$ függvényre előírt kezdeti valószínűség függvény felhasználásával ez átalakítható

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \langle df[x(t)] \rangle &= \int dx f(x) \partial_t p(x, t|x_0, t_0) = \\ &= \int dx \left[a(x, t) \partial_x f + \frac{1}{2} b(x, t)^2 \partial_x^2 f \right] p(x, t|x_0, t_0) \end{aligned} \quad (2.20)$$

amely képletből $f(x(t))$ -t tetszőleges volta miatt elhagyhatjuk, amivel a

$$\partial_t p(x, t|x_0, t_0) = -\partial_x [a(x, t) p(x, t|x_0, t_0)] + \frac{1}{2} \partial_x^2 [b(x, t)^2 p(x, t|x_0, t_0)] \quad (2.21)$$

diffúziós és sodródási tagokat tartalmazó Fokker-Planck egyenletet kapjuk.

Ezzel megmutattuk, hogy sztochasztikus folyamatokat, például a mostani esetben neurális szerveződésekben lezajló folyamatokat, melyeket sztochasztikus differenciál egyenletekkel modellezünk, leírhatunk Fokker-Planck egyenlettel, mely

a valószínűségi sűrűség időbeli változását a fázistérben adja meg. Ilyen szempontból a Fokker-Planck egyenlet a Langevin egyenlettel ekvivalens módon használható.

2.2.4. A macska agykérgének populációs modellje

Fiziológiai mérések közben megfigyelték, hogy idegsejtek a kísérletezők külső beavatkozása nélkül, spontán módon is képesek megváltoztatni membránpotenciáljuk értékét, esetleg akciós potenciálokat generálni. Emögött a jelenség mögött olyan mikroszkópikus folyamatok állnak, – ionszatornák, membránfehérjék áteresztőképességének nem szokásos okokból való megváltozása, a sejtet alkotó sejt-testecskék kölcsönhatása a membránpotenciált közvetlenül meghatározó alkotórészekkel, stb. – melyeket még részletes modellekben sem vesznek explicit módon figyelembe, hanem valamilyen, az idegsejtek tipikus viselkedésének időskálájához képest rövid korrelációs idejű zaj jelenlétét feltételezik. A fentieknek megfelelően ezen jelenségek hatását egy neuronra, annak fázistérében ható Fokker-Planck-szerű egyenletekkel vettem figyelembe. A modellben diszkrét neuronok helyett azok sűrűsége szerepel, így a neurális szövetter minden pontjához egy sejtsűrűség rendelhető. Ezekhez a pontokhoz hozzárendeltem egy, a jelen esetben egydimenzós fázistert, melyben az adott pontban lévő idegsejtek egy Fokker-Planck-szerű egyenletnek tesznek eleget. Minthogy a neuronok térben rögzítettek (azaz $\frac{\partial g_s(\mathbf{r}, u, t)}{\partial \mathbf{r}} = 0$), a fázistérbeli valószínűségi sűrűség függvényre konkrétan a

$$\begin{aligned} & \frac{\partial g_s(\mathbf{r}, u, t)}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial u} (\varepsilon_s(\mathbf{r}, u, t) \cdot g_s(\mathbf{r}, u, t)) + \\ & - \frac{D_u}{2} \cdot \frac{\partial^2 g_s(\mathbf{r}, u, t)}{\partial u^2} = \\ & = b_s(\mathbf{r}, u, t) - n_s(\mathbf{r}, u, t) \end{aligned} \quad (2.22)$$

dinamika érvényes. A bal oldal, – mely a tüzelések közti dinamikát írja le – második tagja az ε sebességű sodródást, a harmadik tag pedig a diffúziót írja le, D diffúziós együtthatóval. A sodródási sebességet a

$$\varepsilon_s(\mathbf{r}, u, t) = -\frac{1}{C_s} \sum_i I_s^{(i)}(u) - \frac{1}{C_s} \sum_{s'} I_{s's}^{syn}(\mathbf{r}, u, t) \quad (2.23)$$

egyenletből számítottam. Ebben C_s a posztszinaptikus populációban lévő sejtek membrán-kapacitása. A képletben szereplő $I_{s's}^{syn}$ a szinaptikus áramokat, $I_s^{(i)}$ pedig a gerjesztésként kívülről adható áramokat, valamint az egyes sejtek, a modellben, – a 3.1. részben leírt – $I(V)$ karakterisztikával jellemzett csatorna áramokat jelenti.² A szinaptikus áramokat

$$I_{s's}^{syn}(\mathbf{r}, u, t) = -\gamma_{s's}(\mathbf{r}, t) \cdot (u - E_{s's}) \quad (2.24)$$

egyenlettel írtam le, ahol $E_{s's}$ az s és s' populációk közti szinapszis *reverzál potenciálja*, $\gamma_{s's}(\mathbf{r}, t)$ a posztszinaptikus konduktancia függvény, amely a

$$\gamma_{s's}(\mathbf{r}, t) = \int_{R_{s'}} \Phi_{s'}(\mathbf{r}') \int_0^\infty a_{s'}(\mathbf{r}', t - t' - d_{s's}(\mathbf{r}', \mathbf{r})) A_{s's}(k_{s's}(\mathbf{r}', \mathbf{r}), t') dt' d\mathbf{r}' \quad (2.25)$$

egyenletnek tesz eleget. A neurális szövettérbeli integrál a populáció teljes területén veendő, $\Phi_s(\mathbf{r})$ az s populáció sejtssűrűsége az adott \mathbf{r} pontban, $a_{s'}(\mathbf{r}, t)$ az s populáció aktivitása \mathbf{r} pozícióban, t időpillanatban, $d_{s's}(\mathbf{r}', \mathbf{r})$ az axonális késleltetés az s és s' populációk között³, $A_{s's}(x, t)$ s és s' közötti x erejű kapcsolat posztszinaptikus konduktanciaváltozásának nagysága a szinaptikus hatás kezdetétől számított t idő múlva. $A_{s's}(x, t)$ függvény rendszerint *duális-exponenciális* függvényt jelentett⁴:

$$A(x, t) = \frac{C \left(g_{\max} + \frac{x-1}{m} \right)}{\tau_1 - \tau_2} \left(e^{-\frac{t}{\tau_1}} - e^{-\frac{t}{\tau_2}} \right) \quad (2.26)$$

Az aktivitást a modellben definíció szerint az alábbi képlet adja

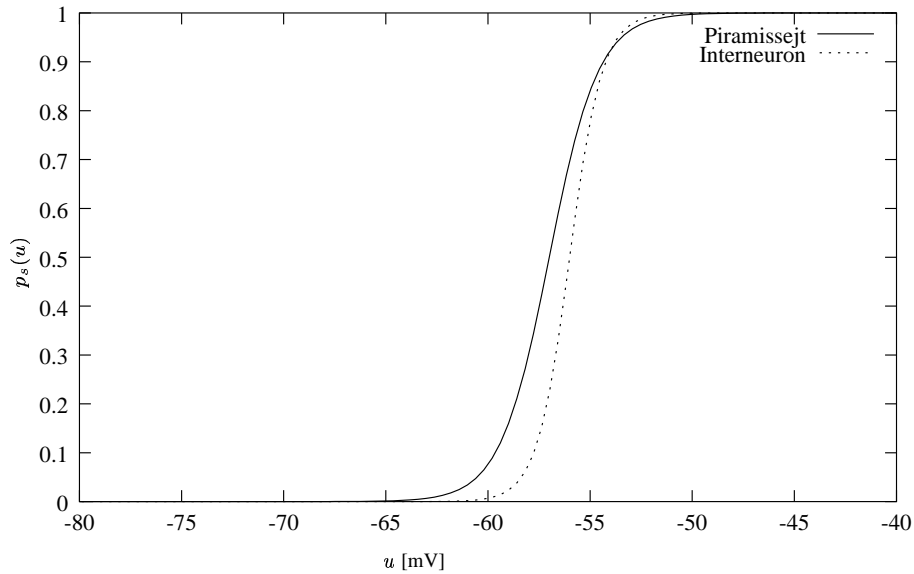
$$a_s(\mathbf{r}, t) = \int_0^{t_{ref}} dt' \int_{-\infty}^\infty du' (n_s(\mathbf{r}, u', t - t') - b_s(\mathbf{r}, u', t - t')) \quad (2.27)$$

A 2.27-ban és 2.22. jobb oldalán szereplő tagok forrás valamint nyelő tagok, és a tüzelések közti dinamikából tüzelésbe váltó, valamint onnan visszatérő sejtek

²Ld. még az A. függelék is.

³Ld. még a B. függelék is.

⁴De az *alfa* függvényt is használtam.



2.2. ÁBRA. A piramissejtre (folytonos vonal), illetve az interneuronra (szaggatott vonal) kirótt, szigmoid függvénnyel megvalósított membránpotenciáltól függő tüzelési valószínűség.

arányát írják le. A nyelő tagot, – ami természetesen a tüzelés közti dinamika szempontjából nyelő – mindkét sejtípusra a következő egyenlet írja le.

$$n_s(\mathbf{r}, u, t) = \begin{cases} p_s(u) \cdot \varepsilon_s(\mathbf{r}, u, t) \cdot g_s(\mathbf{r}, u, t) & \text{ha } \varepsilon_s(\mathbf{r}, u, t) > 0 \\ 0 & \text{ha } \varepsilon_s(\mathbf{r}, u, t) \leq 0 \end{cases} \quad (2.28)$$

A forrástag pedig

$$b_s(\mathbf{r}, u, t) = \delta(u - E_{s,ret}) \cdot \int_{-\infty}^{\infty} du' n_s(\mathbf{r}, u', t - t_{ref}) \quad (2.29)$$

alakú. Itt $p_s(u)$ egy membránpotenciáltól függő valószínűség. A szimulációk során kétféle variációját használtam: egy *soft-threshold* modellt, melyet *sigmoid* függvénnyel írtam le és képe a 2.2. ábrán látható, valamint egy *hard-threshold* modellt, melynél a tüzelés valószínűsége a 3.1 ábrán látható instabil fixpont alatti membránfeszültség értékekre 0, fölötte pedig 1 volt.

A tüzelésből visszatérő sejtek membránpotenciálja piramissejtek esetén $E_{P,ret} =$

55 mV, interneuronok esetén $E_{I,ret} = 79$ mV volt.

2.3. Informatikai módszerek

Az agy kognitív és szenzorimotoros funkcióit biztosító neurális dinamika és a két funkció közti kapcsolat kérdését két úton szokták megközelíteni. Egyrészt az agyat, mint funkcionálisan elkülönített területek együttesét szokták kezelni, mely területeknek egy-egy specifikus feladat ellátása a feladatuk. A másik megközelítés funkcionálisan specializálódott területek integrációjáról beszél és a kognitív valamint pszichológiai funkciók neurofiziológiai alapjait szétszott kapcsolatokban látja. Bizonyos betegségek magyarázatául elegendő az agy lokalizált sérüléseit feltételezni, azonban sok betegség, mint például a schizofrenia összetett tünetegyüttesének magyarázatára nem megfelelő (Friston and Frith, 1995).

Ismert, hogy a prefrontális kéreg (PFC) egészséges léte szükséges ún. *belsőleg generált viselkedés létrehozásában*, azaz például valamilyen cselekvés végrehajtásának belső megtervezéséhez. Ugyanakkor a lebeny kérgi része a külsőleg végrehajtott viselkedésben játszik fontos szerepet (elsősorban szavak generálásának tekintetében). A belsőleg kialakított viselkedés elválaszthatatlan az érzékeléstől. Normális, egészséges esetben az érzékelés és a cselekvés szoros kapcsolatban van egymással, a belsőleg generált viselkedés a múlt megfelelő stimulusainak hatására alakul ki. Ennek következtében az egyén valamilyen módon manipulálja a környezetét és megfigyeli a környezet változásait. A időben koherensen lefolyó, az egyén által kiváltott cselekvés-érzékelés folyamat a motoros viselkedést szabályozó és az érzékelésért felelős neurális hálózatok folyamatos dialógusán alapszik. Azonban képzeljük el azt az esetet, mikor a fenti két terület közötti kapcsolat valamilyen okból megsérül. A beteg ebben az esetben nem tudja eldönteni, hogy az általa érzékelt változások vajon saját cselekvésének, vagy rajta kívülálló okoknak a következményei-e. Ilyen sérülés vezethet esetleg hallucinációhoz, ami a schizofrenia egyik jellegzetes tünete (Friston, 1998).

Az agykéreg funkcionális kapcsolatainak szerepét jellemzi, hogy például a mediodorsalis prefrontális lebeny kérgi része és a posterior cingulum, az amygdala, illetve a hippocampus közötti struktúrális kapcsolat megszakadása autista jegyek és paranoid téveszmék kialakulását okozhatja. Más tünetegyüttesel jár a

dorsolateralis prefrontális lebeny kérgi része és az anterior cingulum közti összeköttetés megszűnése. Ez önkéntes cselekvés zavaraihoz, illetve negativizmushoz, akár teljes motivációs hiányhoz is vezethet. Ilyenkor a beteg külső beavatkozás nélkül teljesen magatehetetlenné válhat. A prefrontális kéreg és a superior temporalis területek kapcsolatainak sérülését az agy kompenzálni próbálhatja, aminek következtében patológiás hiperkonnektivitás jöhet létre a mediális posterior temporalis lebeny kérgi részével, és ez egyes vélemények szerint schizophreniához vezethet.

2.3.1. Kölcsönös információ

Amellett, hogy megvizsgáltam az aktivitás terjedését olyan esetekben, amikor az anatómiai szempontból plauzibilis kapcsolaterősségektől eltérőt feltételeztem, megvizsgáltam, hogy miként változik ilyen esetekben a területek közti kölcsönös információ mennyisége.

Ehhez a Shannon által definiált kölcsönös információ mértéket használtam. Ezt a következőképpen kapjuk:

Bízzván abban az intuitív posztulátumban, hogy független valószínűségi változók megfigyelése annyi információt szolgáltat, mint az egyes változók információtartalmának összege, definiáljuk a Shannon féle információs entrópiáját a P eloszlású X valószínűségi változónak a

$$H(X) = H(P) \equiv - \sum_{x \in X} P(x) \log P(x). \quad (2.30)$$

szokásos Shannon formula alapján (Csiszár and Körner, 1986). Ez az entrópia egyben az adott valószínűségi változó mérés előtti meghatározásának bizonytalanságát is jelenti. A formulában $P(x)$ az x esemény valószínűség eloszlása, X a lehetséges események halmaza, a valószínűségi változó. Egy valószínűségi változó párt, – X és Y változókat – értelmezhetünk egyetlen, $X \times Y$ valószínűségi változóként, így entrópiájukra írható, – a rövideg kedvéért – hogy $H(X, Y)$. Az entrópia intuitív interpretációjából kiindulva megvizsgálhatjuk, hogy ebből a mennyiségből felépített további kifejezések milyen tartalommal bírnak. A $H(X, Y) - H(X)$ különbség azt a plussz információt méri, amit Y szol-

gálat, ha X -et már ismerjük. Ezt a mennyiséget feltételes entrópiának nevezzük és definíció szerint

$$H(Y | X) \equiv H(X, Y) - H(X). \quad (2.31)$$

Ha arra vagyunk kíváncsiak, hogy mennyi információt tartalmaz egy Y valószínűségi változóról egy X valószínűségi változó, definiálhatjuk a kölcsönös információ mennyiségét az alábbi módon:

$$I(X \wedge Y) \equiv H(Y) - H(Y | X) = H(X) - H(X | Y). \quad (2.32)$$

Ezt az összefüggést kifejezhetjük a Shannon formula segítségével az egyes események valószínűségével:

$$I(X \wedge Y) = \sum_{x \in X} \sum_{y \in Y} P_{XY}(x, y) \log \frac{P_{XY}(x, y)}{P_X(x)P_Y(y)}. \quad (2.33)$$

Konkrét szimulációk esetében ezt a képletet használtam a kölcsönös információ számítására úgy, hogy a $[0, 1]$ intervallumba eső aktivitás értékeket felosztottam tíz egyenlő tartományra, melyek a lehetséges eseményeket jelentették.

2.3.2. Numerikus módszerek

Röviden szeretnék a modellben használt numerikus algoritmus működéséről is pár szót szólni. Numerikus szimulációk használata a populációs modell esetén azért indokolt, sőt elkerülhetetlen, mert a fölhasznált Fokker-Planck típusú egyenlet egzakt, nem stacionárius megoldását igen nehéz és ritkán megoldható feladat megtalálni.

A numerikus algoritmusnak biztosítania kell, hogy a valószínűségi függvények értelmezési tartományukon vett integrálja 1-et adjon. A jelen speciális esetben a $g_s(\mathbf{r}, u, t)$ függvény integráljához természetesen a tüzelő állapotban lévő sejtek is hozzáveendőek. Azonban a negatív valószínűségek előfordulása mindenképpen kizárandó.

A $g_s(\mathbf{r}, u, t)$ valószínűség-sűrűség függvényt megoldó algoritmus úgy műkö-

dik, hogy az adott szövettér-ponthoz rendelt fázisteret korlátossá teszi, – azaz értelmetlenül magas és alacsony membránpotenciál értékeket nem enged meg – és N pontra osztja. Minden pont a tőle jobbra található legközelebbi pontig vett integrálját tartalmazza a sűrűség függvénynek.

Egy diffúziót és sodródást leíró egyenlet a kezdetben egy pontba sűrített tömeget ($g(u, 0) = \delta(u)$) Δt idő elmúltával a

$$g(u, \Delta t) = \frac{1}{2\pi D_u \Delta t^2} \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot \frac{(u - u_0 - u_d)^2}{(D_u \Delta t)^2}\right) \quad (2.34)$$

állapotba viszi. Ebben u_d a sodródás (*drift*) által Δt idő alatt okozott elmozdulás, D_u a diffúziós együttható. Azaz a kezdetben u_0 pontban lévő tömeg szétkenődik egy $u_0 + u_d$ várható értékű (első momentumú) és $D_u \Delta t$ szórású (második momentumú) Gauss-eloszlás szerint. Mivel a számítógép diszkrét pontokon ábrázolja a sűrűségfüggvényt, ahhoz hogy a Gauss-eloszlás első és második momentumát megőrizzük a környező pontokon megfelelő módon kell a tömegeket elhelyezni. Sajnos az sem biztosított, hogy ha u_0 rácspont volt, akkor $u_0 + u_d$ rácspont lesz, ezért a tömeg szétoztását az $u_0 + u_d$ ponthoz legközelebb eső három ponton nem szimmetrikusan kell elhelyezni. Ha mondjuk $-u, 0, u$ pontokba osztjuk szét a teljes tömeget, – ami legyen most 1 –, úgy hogy a pontokra rendre g_1, g_2, g_3 tömeg esik, akkor teljesülni kell a tömeg, az első momentum (jelölje: a) és második momentum (jelölje: b) megmaradásának:

$$\begin{aligned} g_1 + g_2 + g_3 &= 1 \\ -g_1 \cdot u + g_3 \cdot u &= a \\ g_1 (a + u)^2 + g_2 \cdot a^2 + g_3 (a - u)^2 &= b. \end{aligned} \quad (2.35)$$

Ezekből az egyenletekből a $g_{(\cdot)}$ súlyok kiszámolhatók. Egy probléma azonban megmaradt, nevezetesen elképzelhető, hogy az így kiszámolt súlyok valamelyike negatív lesz. Tekintsük például a g_1 tömeget. Ez, a 2.35. egyenletrendszer megoldva

$$g_1 = \frac{b + a^2 - a \cdot u}{2u^2} \quad (2.36)$$

értéknek adódik. Tudjuk azt, hogy az a paraméter értéke $-u/2$ és $u/2$ közé esik – egyébként másik három pont között osztanánk szét a tömeget –, valamint, hogy g_1 – a $-u$ pontban felvett tömeg – minimális értékét $a = u/2$ -nél, maximális értékét $a = -u/2$ -nél veszi föl. Visszahelyettesítéssel kapjuk g_1 minimális és maximális értékét. Ha megszabjuk, hogy $g_1 \in [0, 1]$, akkor a 2.37. skála törvényt kapjuk.

$$0.25u^2 \leq D_u \Delta t \leq 1.25u^2 \quad (2.37)$$

Egyszóval azt az érdekes eredményt kapjuk, hogy az időlépések nagyságát és a fázistérbeli cellák nagyságát nem változtathatjuk egymástól függetlenül, ha a negatív valószínűségeket ki akarjuk zárni.

2.3.3. Számítástechnikai eszközök

A populációs modell eredményeit numerikus szimulációk útján állítottam elő. A számítógépen futtatható programok C++ nyelven készültek. A programot meglehetősen nagy számítógép-kapacitása és számításigényessége miatt az Idegrendszeri Modellezés Csoport 16 darab számítógépből összeállított Beowulf kategóriájú cluster gépén futtattuk (Szatmáry, 1999). Ez a gép voltaképpen egy *front-end* gépből és 15 *csomópontból* áll. A gépekben Intel Celeron 300MHz processzorok és darabonként 128MB memória található. A kommunikáció lokális 100Mbps sebességű Ethernet hálózaton, egy SuperStack Switch-en keresztül történik.

A program a *message-passing modelre* épülő Parallel Virtual Machine (PVM) környezet C könyvtárait használja a párhuzamos adatforgalom kezelésére. A számítógépek operációs rendszere a Linux Debian, Slink disztribúciója volt.

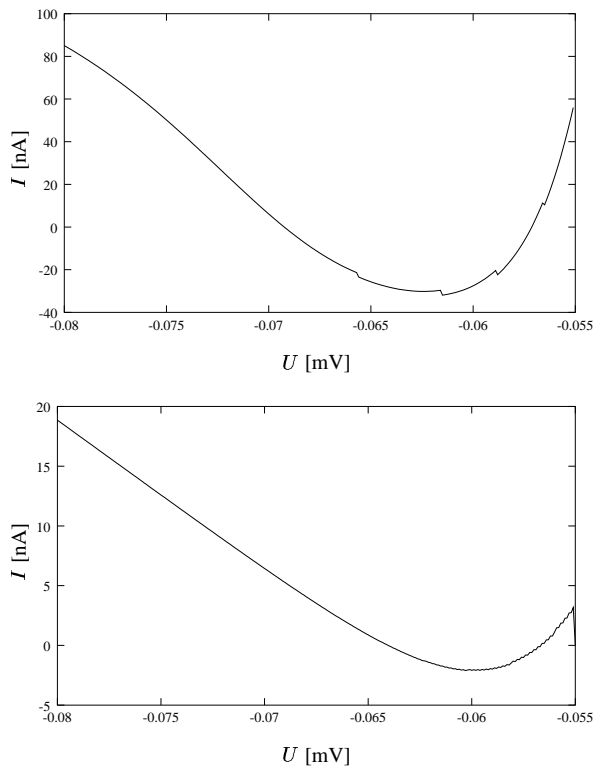
3. fejezet

Eredmények

3.1. Az egysejt modell működése

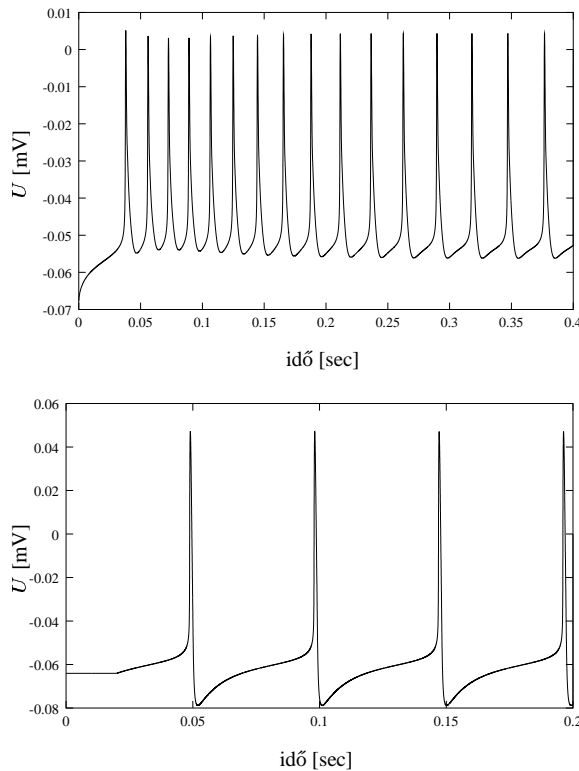
A modellben kétféle sejt modellt, egy serkentő és egy gátló sejtípust használtam. Mint a 2.2.1 fejezetben írtam a sejteket először részletes modellként, a GENESIS programcsomag segítségével vizsgáltam. Idegsejtek membránfolyamatainak klasszikus fiziológiai vizsgálati módszere az úgynevezett áram-zár módszer. A módszer lényege, hogy a sejtet úgy preparálják, hogy annak bizonyos részeiben, vagy akár az egész sejtben a membránpotenciál értéke állandó legyen. A sejtbe vezetett elektródák segítségével a sejt membránján átfolyó áram mérhetővé válik a sejtre kívülről, egy megfelelően megválasztott feszültséggenerátorból adott feszültség függvényében, amiből a sejtmembrán feszültség, idő és esetleg különböző anyagok koncentrációjától függő vezetőképessége meghatározható. Ez a módszer egyszerűen átültethető számítógépre is, a megfelelő visszacsatolások programozásával konstansnak tartott feszültségérték beállítása mellett a modellezett csatornák áramait összeadva a sejtmodellre jellemző $I(V)$ karakterisztika fölvehető. A populációs modellben alkalmazott serkentő és gátló sejtek $I(V)$ karakterisztikája a 3.1. ábrán látható.

Az ábrákon jól látható az idegsejtek tipikus viselkedése és az akciós potenciál generálásának kezdeti lépése. Mind a piramisajt, mind az interneuron esetén a membránpotenciálnak két-két fixpontja van, egy stabil és egy instabil. A stabil fixpont (a piramisajt esetén ~ 69 mV, az interneuron esetén ~ 64 mV) tűzi ki



3.1. ÁBRA. Piramissejt és interneuron $I(V)$ karakterisztikája. Az ábrák közül a fölül látható mutatja a Traub '91-es sejtmodellel elvégzett current-clamp szimuláció eredményét, míg az alsó ábra egy interneuronét.

a sejtek nyugalmi potenciálját, kis perturbáció hatására nem távolodnak el ebből az állapotból. Az instabil fixpont (a piramissejt esetén ~ 57 mV, az interneuron esetén ~ 56 mV) ellenben azt a membránpotenciál küszöböt szabja meg, amely fölé jutva egy kicsiny értékkel a sejt akciós potenciált fog generálni. Maga a populációs modell csatornakinetikákat nem tartalmaz, – habár erre lehetőség volna – ezért az akciós potenciálok időbeli lefutását nem az ezek által meghatározott dinamika hozza létre, hanem a könnyű számolhatóság kedvéért csupán refraktori periódusukkal írrom le őket. Tehát amennyiben egy sejt tüzelő állapotba jut, a tüzelés után néhány milliszekundumig újabb akciós potenciált nem generálhat. A sejt tüzelés-közi dinamikába való visszatérése úgy történik, hogy a refraktori idő eltelte után egy meghatározott membránpotenciál értéket kap a sejt, ahonnan a dinamika mozgatja tovább. Ezt a visszatérési potenciálértéket úgy határoztam meg, hogy a sejtet a lehető leghosszabb ideig mozgassa a dinamikai egyenlet a fázistérben és minimális ideig kelljen „kézzel” meghatározni a folyamatok lefolyását. Ezt úgy értem el, hogy részletes modell szimulációkkal meghatároztam azt a minimá-



3.2. ÁBRA. Piramissejt és interneuron tüzelési mintázata. A felső grafikon mutatja a Traub '91-es sejtmodell által, 0.5 nA áraminjekció hatására létrejövő depolarizáció következtében kialakuló periodikus tüzelési mintázatot, míg az alsó ábra egy interneuronét 0.3 nA áram hatására.

lis potenciált, az ún. *utóhiperpolarizációs* fázis legkisebb potenciálértékét, amit a sejt felvesz egy tüzelés után, és ezt az értéket tekintetem visszatérési értéknek. A 3.2. ábra mutatja egy a piramissejtre és az interneuronra jellemző akciós potenciál alakját. A görbékről leolvashatók a visszatérési potenciálok. A piramissejt esetében $V_{ret} \approx 55$ mV, és az interneuron esetében $V_{ret} \approx 79$ mV.

3.2. Hullámterjedés a szövetterben

A 2.1. fejezetben említettem Golomb és Amitai (Golomb and Amitai, 1997), valamint Miles és mtsai kísérletét (Miles et al., 1988), akik nagyagykéregben, illetve hippokampális CA3 szeleteket elektródák segítségével kis területen konstans árammal ingereltek és megfigyelték az ingerlés hatására kialakuló hullám terjedését a szövetben. Ezek a kísérleti eredmények lehetőséget biztosítottak számomra arra, hogy a modell eredményeit valódi szöveteken mért eredményekkel vessem össze.

A mérésekben a gátló sejtek hatását megfelelő vegyületek szelethez való hoz-

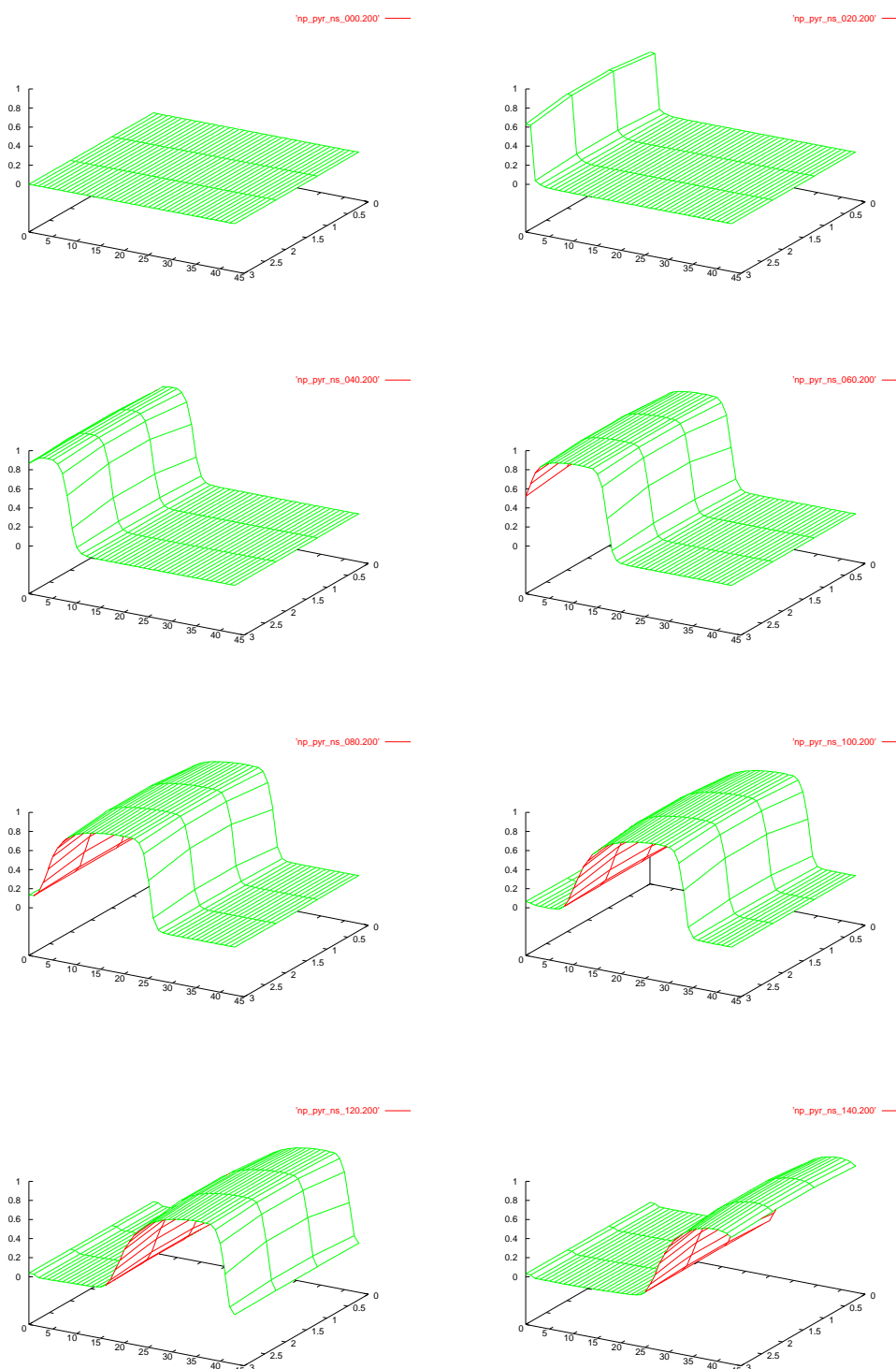
záadásával eliminálták, így a szimulációkban is csupán a piramissejt-szerű sejtek kaptak szerepet. Az eredmény a 3.3. ábrán látható.

3.3. Epileptikus viselkedés

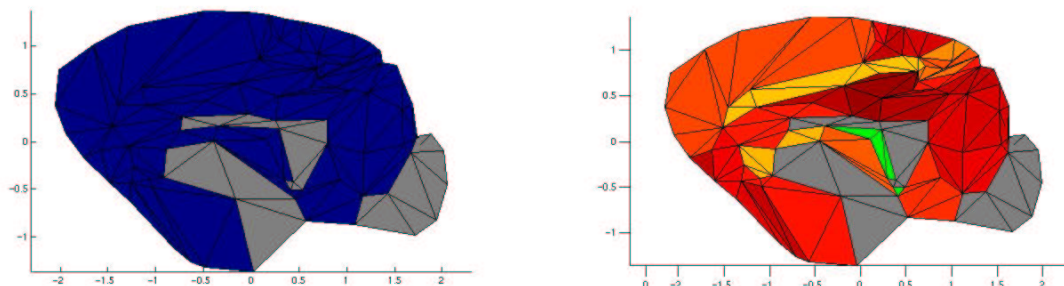
Az epilepszia fogalmat általában egy tünetegyüttes, pontosabban egy betegségcsoport megjelölésére szokták használni. Tünetei: rohamokban fellépő motoros, szenzoros, vegetatív és pszichés jelenségek, melyeket tudatzavar kísérhet. Alapját meghatározott neuroncsoportok rohamszerű, egyidejű, nagy intenzitású elektromos kisülései képezik. Ezek EEG-beli megfelelői a görcspotenciálok (Péter, 1991). Az epilepszia elnevezés görög eredetű, természetfeletti erők által való megragadottságot jelent. A középkorban isteni megszállottságnak tekintették, ezért szent betegségnek, *morbus sacernek*, és mivel gyakran jár görcsös megnyilvánulásokkal, *morbus convulsivus*nak is nevezik. Azonban arról, hogy pontosan milyen mechanizmusok alakítják ki a fenti tüneteket eltérőek a vélemények. Az epilepsziakutatás egyik módszere, hogy valamilyen vegyszer segítségével a gátló sejtek működését kiiktatják és a kialakuló egyensúlyi állapotot proba-elektrodok elhelyezésével térképezik fel. Az agykéreg egyik *in vivo* epilepszia modelljében telített strychnin oldattal kezelik az agyfelszín egy 2 mm x 3 mm méretű felületét, mely lokálisan gátolja a glicin és a GABA_A receptorokat, azaz blokkolja a gátló hatású szinapszisokat.

A populációs modell segítségével megvizsgáltam, hogy amennyiben egy adott agyterületen a gátló sejtek hatását kiiktatom hogyan változik meg az aktivitás terjedésének módja a modellezett kérgi területeken, illetve milyen állapot, milyen térbeli aktivitás mintázat alakul ki a beavatkozás eredményeként. Az egyik szimuláció eredményét a 3.4. ábra mutatja.

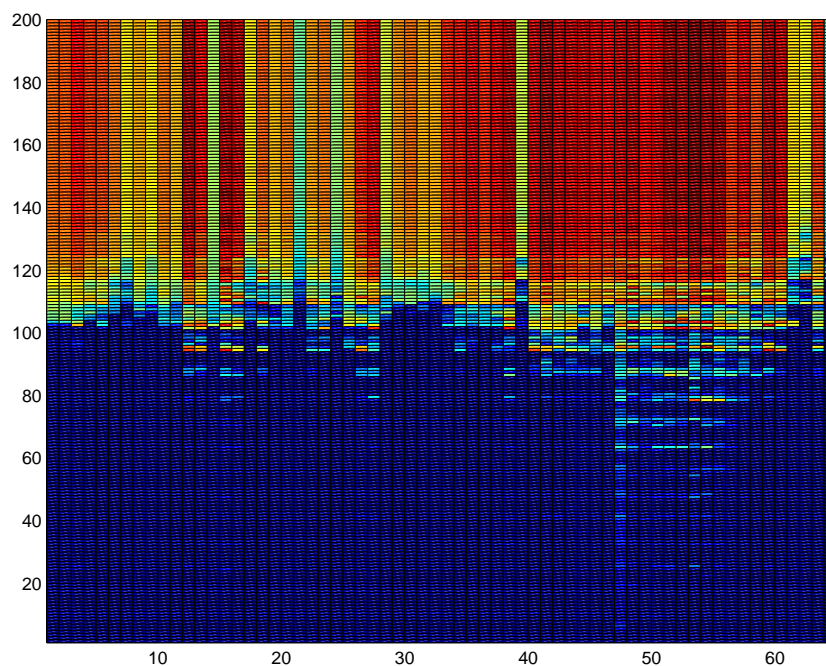
Az epilepszia strychnin-nel való kiváltását – *modellezését* – vizsgálta szimulációs módszerekkel Kötter és Sommer (Kötter and Sommer, 2000) is, akik azonban nem populációs modellt használtak, hanem egyszerű kétállapotú, küszöb modellel jellemezték az agyterületeket. Ők hívják fel a figyelmet arra, hogy a kísérletek során felvett stacionárius térbeli aktivitás mintázatok nem mindig egyeznek meg a szimulációkban kialakult mintázatokkal, annak ellenére, hogy a szimu-



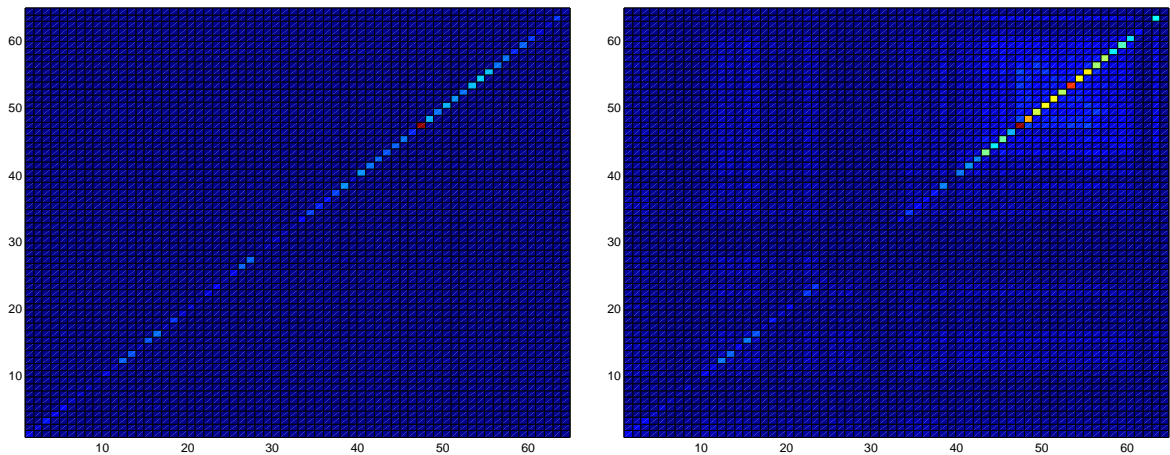
3.3. ÁBRA. Aktiváshullám terjedése szimulált CA3 szeleten. A szimulált szelet mérete $20\text{mm} \times 2\text{mm}$ volt. A függőleges tengely az adott pozícióbeli aktivitás mutatja. Az egyes grafikonok 20ms időkülönbséggel készültek. Látható, hogy az aktivitás hullám kb. 120ms alatt teszi meg a 20mm-es távot, ami kb. 0.16m/s terjedési sebességnek felel meg.



3.4. ÁBRA. Epileptikus aktivitás mintázat a macska agykérgén. A bal oldali ábra a szimuláció kezdetén meglévő állapotot, míg a bal oldali a kialakult epilepsziát mutatja. Az aktivitást színekkel jellemeztem: a kék szín alacsony aktivitás értéket, a piros magasat jelent. Az ábrán látható eredmény a 47. terület – a prefrontál cortex – dizinhibíálásának következménye.



3.5. ÁBRA. Aktivitás terjedése a szimulált agyterületeken. A vízszintes tengelyen a figyelembe vett kortikális területek sorszámja látható 1–65-ig, a függőleges tengely az időt mutatja, az értékek másodpercben vannak feltüntetve. A színek megegyeznek az előző ábrával. Az epileptiform aktivitás kiváltódását a 47. terület – a prefrontál cortex – dizinhibíálásával értem el.



3.6. ÁBRA. Kölsönös információ mátrixok egészséges (bal oldali ábra) és a 49. terület – a prefrontális cortex – kapcsolatainak részleges megszakítása utáni (jobb oldali ábra) esetben, a 65 modellezett agyterület között. A kék minimális, a piros maximális információ értéket mutat.

láció során a modellen kialakult a kísérletben megmért aktivitás. Azt, hogy a kísérleti stacionárius állapot nem fix pontja a modellnek a kísérleti eredményekben helyenként előforduló pontosság hiányának tulajdonítják: a Scannell és mtsai által összegyűjtött adatok szükségszerűen hiányosak, a különböző laboratóriumokban kissé eltérő módszereket használnak, a kísérleti állatok és a felszerelés sem lehet természetesen homogén.

A nagyagykéreg makroszkópikus szerkezetén alapuló dinamikus modellekkel való szimuláció fő értéke, hogy számot ad a lokálisan keletkező epileptikus roham globális terjedéséről. A mai EEG technikák nem elég finomak ahhoz, hogy a térbeli terjedésről pontosan számot adjanak. A közeljövő agyleképzési technikái azonban abban az irányban fejlődnek, hogy feltételezhető, sőt elvárható, hogy a modell jóslatai kísérletileg még pontosabban ellenőrizhetőek legyenek. Illusztrációként a 3.5. ábrán feltüntetett raszter diagramm mutatja be az aktivitás terjedésének módját.

3.4. A kölcsönös információról

A 2.3.1. fejezetben bevezettem a kölcsönös információ fogalmát és felvázoltam azt az összefüggést (2.33. képlet), aminek segítségével a populációs modell által kiszámolt eredményekből az agyterületek közti kölcsönös információ mennyiségét kiszámoltam. Az eredmények kiértékelésekor a nulla és egy közé eső aktivitás értékeket 10 diszkrét tartományba osztottam és az így kialakult sorozatokat vizsgáltam. Már a 2.30. formulából is látható, hogy a felosztás módjától függenek a kölcsönös információ konkrét értékei¹, azonban ha a felosztás és a számítás módszerét nem változtatom meg az egyes adatsorok feldolgozásánál, összehasonlíthatóvá válnak az egészséges és a sérült funkciók esetén jelentkező, az agyterületek kommunikációjára jellemző kölcsönös információ mérőszámok.

A 3.6. ábrán a kölcsönös információ mátrix változása látszik egy agyterület kapcsolatainak részleges megszakításának eredményeként. A mátrix főátlójában a 2.32. és a 2.33. egyenletek alapján az egyes agyterületeken mért jelsorozatokhoz tartozó entrópia jelenik meg. Legnagyobb entrópiát a dizinhibiált, 47. területen számoltam. Ez azzal magyarázható, hogy itt a gátló neuronok a piramissejt-szerű sejtek membránpotenciál növekedését nem tudták meggátolni, aminek következtében a piramissejtek tüzelő állapotba jutottak, majd onnan a refraktori idő elteltével ismét visszakerültek alapállapotukba, majd innen újra kezdődött ez a folyamat. A sejtek tehát bejárták a rendelkezésükre álló fázistérfigatot, majd tüzelő állapotba kerültek. Azonban tüzelő állapotban különböző mennyiségű sejt került a szimuláció folyamán, így a terület aktivitás értéke fölvelt majdnem minden lehetséges értéket, aminek a következtében a jelsorozat entrópiája megnőtt. Más területeken a gátló sejtek, legátolva a piramissejt-szerű sejteket, azoknak csak nagyon kis része jutott tüzelő állapotba, így az aktivitás értékek kicsik maradtak, nem mutattak nagy változatosságot a szimulációban, így a jelsorozatokhoz rendelhető entrópia értékek is kicsik maradtak.

A 49. terület kapcsolatainak megszakítását követően az 54. terület körüli kölcsönös információ értékek megnövekszenek. Ez a B.1. ábrát tanulmányozva válik

¹Érdekes problémát vet föl a diszkrétizáció kérdése abban a kontextusban, hogy vajon az agyban lezajló számítási folyamatok esetén az agy mekkora időablakokban dolgozza fel valójában a rendelkezésére álló akciós potenciál sorozatokat.

érthetővé. Itt látszik, hogy az 54. és a 49. területet erős kapcsolatok kötik össze egészséges esetben. Ez azt jelenti, hogy a két terület által generált jelsorozatok negy mértékben függenek egymástól normális körülmények között, azonban a kapcsolat megszakadása után értelemszerűen ez megszűnik, a kölcsönös információ mátrixelemek nagysága megnő.

Az agy működésének megértésében, illetve a neurológiai terápiában a fent ismertetett módszer ott kaphat szerepet, ahol funkcionális kapcsolatok kiesésének hiányára, vagy szerepére kell fényt deríteni. Ezek a kapcsolatok ugyanis nem feltétlenül esnek egybe a struktúrális, anatómiai kapcsolatokkal, a jelterjedés nyomon követése így meglehetősen nehéz kísérleti feladat. Azonban az új agyi leképezési módszerekkel, például PET módszerekkel, illetve fMRI mérések eredményéből az agy adott részén mérhető agytevékenység nagyságára lehet következtetni, amelyet összevetve más agyterületeken mért értékekkel a területpárok kölcsönös viselkedéséről nyerhető információ, amiből – mint a fenti vizsgálatból is látható – kapcsolatok meglétére, illetve hiányára lehet következtetni.

4. fejezet

További lehetőségek, kitekintés

A populációkra épülő leírás egy hatékony eszköz a modellező kezében arra, hogy a különböző idegsejtekről, más úton-módon nyert, azok részleteire kiterjedő szimulációk ismeretanyagát egy komplex, nagy területeket leíró modellben egye-sítse, aminek segítségével az agykutatás mai egyik nagy problémáját, az egyes idegsejtek vizsgálatából származó, mikroszkópikus szintű tudást és a makroszkó-pikus, esetleg viselkedéstani megfigyeléseket ötvözni tudja.

A dolgozatban bemutatott modell segítségével egyes agyterületek *aktivitása* volt vizsgálható, amely mennyiséget a tüzelő állapotba kerülő, illetve onnan vissza-térő neuronok számán keresztül a 2.27 egyenlettel definiáltam. Laboratóriumi mérések során, illetve a gyógyászatban elterjedt készülékekkel ezt a mennyiséget egyelőre nem lehet mérni. A populációs modell nagy jelentőségét abban látjuk, hogy lehetőséget kínál a mikroszkópikus jelenségek, mint az aktivitás, pontosab-ban aktivitás sűrűség és a nagyléptékű mérési módszerek közötti szakadék át-hidalására például szintetikus EEG (elektro-enkefalográfia), vagy PET (pozitron emissziós tomográfia) szimulációkkal.

A macska agykérgében terjedő epileptikus aktivitás szimulációja során kihasználtam azt az anatómiai tényt, hogy az agykéregben elhelyezkedő neuronok réte-ges szerkezetet alkotnak, mely rétegek az agy felületére merőlegesen helyezked-nek el. Éppen ez tette lehetővé a fent megmutatott egyszerű leírást. Azonban, más típusú kapcsolatok és potenciál terjedés figyelembe vételével, illetve alapvetően más fajta „populációkat” modellezve lehetőség nyílhat az agyfelszínre merőleges

(*transzverzális*) szeletek modellezése is. Itt a legfőbb nehézséget az okozza, hogy az itt kialakítandó populációk voltaképpen nem sejtekhez, hanem az adott rétegben található sejt-részekhez, mint az apikális és bazális dendritfa, vagy az axon, kapcsolódnak.

Egy harmadik további lehetőség a populációs modell *inverz feladatban* való alkalmazása volna. Ez, főként szintetikus EEG szimulátorral együtt segíthetné az EEG jelek máig sem tisztázott kialakulásának megértését. Természetesen itt nem volna elegendő egy sejtréteget figyelembe venni, hiszen az agyi elektromos jelek, főként szinaptikus áramok hatásai, az egész agyban jelen vannak és együttes hatásuk jelentkezik csupán a koponya felszínén.

A. Függelék

Az egysejtmodellek kinetikai leírása

A.1. A piramissejt csatornaáramai

A piramissejt modell (Traub et al., 1991), melyet a populációs modell egyik alapegységeként használtam egy többrekeszes modell, így különböző térbeli részein különböző csatornasűrűségek figyelembe vételére van lehetőség. Az ionáramok általános alakja a k . rekeszben

$$\begin{aligned} I_{ion,k} = & g_{L,k}u_k + \bar{g}_{Na}m_k^2h_k(u_k - E_{Na}) + \bar{g}_{Ca}s_k^2r_k(u_k - E_{Ca}) + \\ & + \bar{g}_{K(DR)}m(u_k - E_K) + \bar{g}_{K(A)}ab(u_k - E_K) + \\ & + \bar{g}_{K(AHP)}q(u_k - E_K) + \\ & + \bar{g}_{K(C)}c \times \min\left(1, \frac{\chi_k}{250}\right) \times (u_k - E_K), \end{aligned}$$

ahol u_k a k . rekesz membránpotenciálja, χ az intracelluláris kalcium koncentráció a k . rekeszben, $\bar{g}_{(\cdot)}$ az adott csatorna maximális vezetőképessége, $E_{(\cdot)}$ az adott ion egyensúlyi potenciálja.

A csatornákat Hodgkin-Huxley egyenletek írják le. A k . rekesz csatornáinak állapotát meghatározó kapuváltozókat (ξ) elsőrendű kinetika jellemzi:

$$\frac{d\xi}{dt} = \alpha_\xi(\psi_k)(1 - \xi) - \beta_\xi(\psi_k)\xi, \quad (\text{A.1})$$

ahol ψ_k a k . rekeszre jellemző u_k membránpotenciál, vagy χ_k intracelluláris kál-

cium koncentráció érték, ξ -től függően.

Az aktiváló kapuváltozók kinetikáját az alábbi táblázat foglalja röviden össze.

Csatorna/változó	α	β
g_{Na}/m	$\frac{0.32 \cdot (13.1 - u)}{\exp\left(\frac{13.1 - u}{4}\right) - 1}$	$\frac{0.28 \cdot (u - 40.1)}{\exp\left(\frac{u - 40.1}{5}\right) - 1}$
g_{Ca}/s	$\frac{1.6}{1 + \exp(-0.072 \cdot (u - 65))}$	$\frac{0.02 \cdot (u - 51.1)}{\exp\left(\frac{u - 51.1}{5}\right) - 1}$
$g_{K(DR)}/n$	$\frac{0.016 \cdot (35.1 - u)}{\exp\left(\frac{35.1 - u}{5}\right) - 1}$	$0.25 \cdot \exp\left(\frac{20 - u}{40}\right)$
$g_{K(AHP)}/q$	$\min\left(0.2 \times 10^{-4} \chi, 0.01\right)$	0.001
$g_{K(C)}/c$	$\begin{cases} \frac{\exp\left[\left(\frac{u-10}{11}\right) - \left(\frac{u-6.5}{27}\right)\right]}{18.975} & \text{ha } u \leq 50 \\ 2 \cdot \exp\left(-\frac{u-6.5}{27}\right) & \text{ha } u > 50 \end{cases}$	$\begin{cases} 2 \cdot \exp\left(-\frac{(u-6.5)}{27}\right) & \text{ha } u \leq 50 \\ 0 & \text{ha } u > 50 \end{cases}$

A.1. TÁBLÁZAT. A piramisajt többrekeszes, részletes modelljében alkalmazott, a GENESIS szimulátoron futtatott csatornák aktiváló kapuinak kinetikája. A táblázat második és harmadik oszlopában található α és β függvények az A.1 egyenlet megfelelő függvényei.

Az inaktíváló változók az A.2 táblázatban találhatóak.

Csatorna/változó	α	β
g_{Na}/h	$0.128 \cdot \exp\left(\frac{17-u}{18}\right)$	$\frac{4}{1+\exp\left(\frac{40-u}{5}\right)}$
g_{Ca}/r	$\begin{cases} 0.005 & \text{ha } u \leq 0 \\ \frac{\exp(-u/20)}{200} & \text{ha } u > 0 \end{cases}$	$\begin{cases} 0 & \text{ha } u \leq 0 \\ 0.005 & \text{ha } u > 0 \end{cases}$
$g_{K(A)}/b$	$0.0016 \cdot \exp\left(\frac{13-u}{18}\right)$	$\frac{0.05}{1+\exp\left(\frac{10.1-u}{5}\right)}$

A.2. TÁBLÁZAT. Az A.1 egyenletet az inaktíváló kapukra felírá az ebben a táblázatban található α és β függvényeket kell használni.

A feszültségdimenziójú állandók értékei mV-ban szerepelnek a képletekben, a koncentrációk μM -ban. Az képletekben szereplő konduktancia értékek rekeszről rekeszre változtak. A kalcium egyensúlyi potenciálja $E_{Ca} = 140\text{mV}$, a többi ioné megegyezik az interneuron kapcsán később említett értékekkel.

A.2. Az interneuron csatornaáramai

$$I_{Na}(u) = g_{Na} \cdot m_{\infty}^3 \cdot h(u - E_{Na})$$

$$I_K(u) = g_K \cdot n^4 \cdot (u - E_K)$$

$$I_L(u) = g_L \cdot (u - E_L)$$

Ebben a modellben az $m(u, t)$ kapu dinamikáját annak $t \rightarrow \infty$ -ben vett, $m_{\infty}(u)$ határértéke helyettesíti, annak, a többi kapuhoz képesti gyors változása miatt, a többi kapuváltozót a megszokott elsőrendű kinetika írja le. A kálium csatorna aktiváló kapujának egyenletei:

$$\begin{aligned}\frac{dn(u, t)}{dt} &= \phi(\alpha(u)_n(1 - n(u, t)) - \beta(u)_n n(u, t)) \\ \alpha(u)_n &= \frac{-0.1(u + 34)}{\exp(-0.1(u + 34)) - 1} \\ \beta(u)_n &= 0.125 \exp\left(\frac{-(u + 44)}{80}\right).\end{aligned}$$

A nátrium csatorna aktiváló kapuját $t \rightarrow \infty$ határértékével írva le, az a

$$\begin{aligned}m(u)_\infty &= \frac{\alpha(u)_m}{\alpha(u)_m - \beta(u)_m} \\ \alpha(u)_m &= \frac{-0.1(u + 35)}{\exp(-0.1(u + 35)) - 1} \\ \beta(u)_m &= 4 \exp\left(\frac{-u + 60}{18}\right)\end{aligned}$$

egyenleteknek tesz eleget. A nátriumcsatorna inaktiváló változóját pedig a

$$\begin{aligned}\frac{dh(u, t)}{dt} &= \phi(\alpha(u)_h(1 - h(u, t)) - \beta(u)_h h(u, t)) \\ \alpha(u)_h &= 0.07 \exp\left(\frac{-(u + 58)}{20}\right) \\ \beta(u)_h &= \frac{1}{\exp(-0.1(u + 28)) + 1}\end{aligned}$$

egyenletek írják le.

Az interneuron modell paraméterei a következők voltak:

$$g_K = 9 \text{ mS/cm}^2$$

$$g_{Na} = 35 \text{ mS/cm}^2$$

$$g_L = 0.1 \text{ mS/cm}^2$$

$$E_K = -90 \text{ mV}$$

$$E_{Na} = -55 \text{ mV}$$

$$E_L = 65 \text{ mV}.$$

B. Függelék

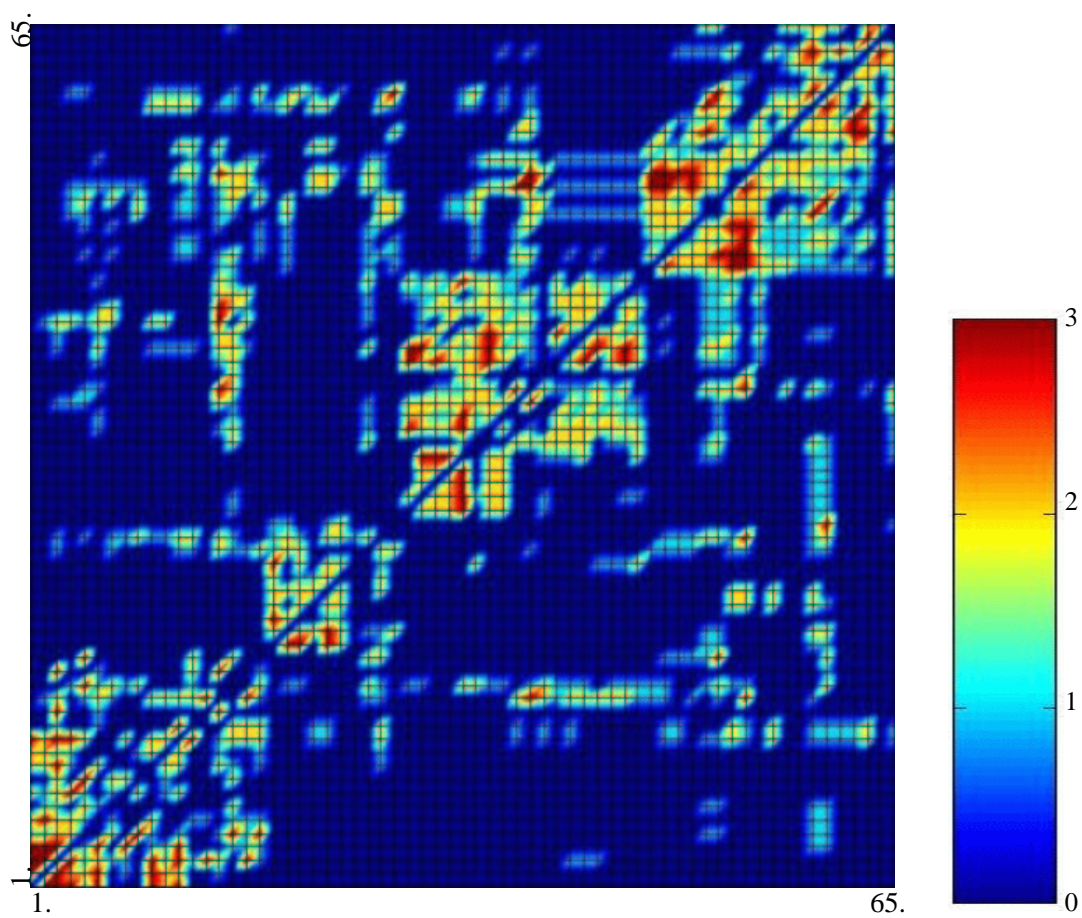
Kapcsolaterősségek és késleltetések

A kapcsolaterősségeket (B.1. ábra) és a szinaptikus jelterjedés (B.2. ábra) késleltetési értékeit, (az a 2.26 g_{\max} , valamint a 2.25 képlet $d_{s's}(r', r)$ függvénye) Scannell és mtsai által elkészített anatómiai adatbázisból vettem (Scannell et al., 1995). A modellben az egyes agyterületeknek egy index felel meg a B.1 táblázat szerint.

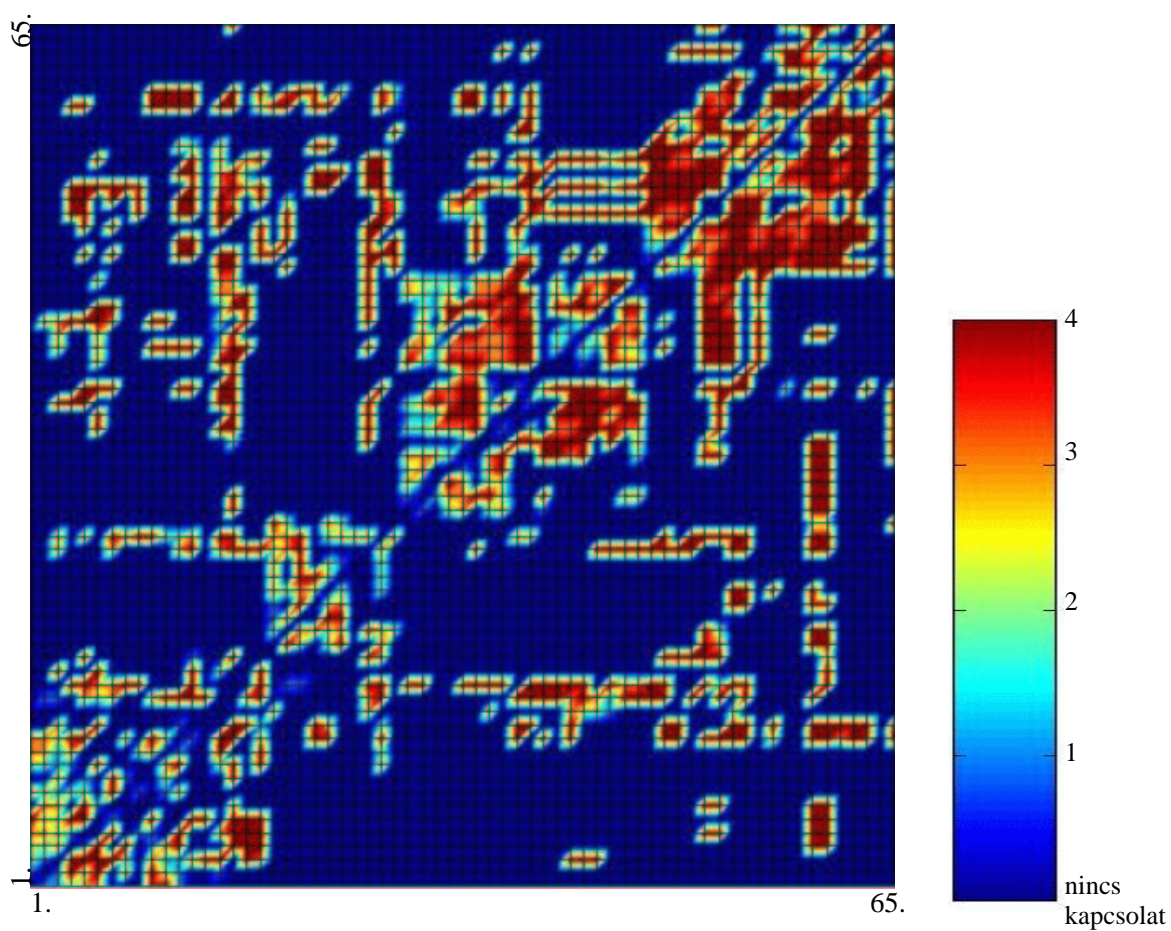
Név	Szám	Név	Szám	Név	Szám	Név	Szám	Név	Szám
S17	1	S18	2	S19	3	PMLS	4	PLLS	5
AMLS	6	ALLS	7	VLS	8	DLS	9	21a	10
21b	11	20a	12	20b	13	ALG	14	S7	15
AES	16	SVA	17	PS	18	AI	19	AII	20
AAF	21	DP	22	P	23	VP	24	V	25
SSF	26	Epp	27	Tem	28	3a	29	3b	30
S1	31	S2	32	SII	33	SIV	34	4g	35
S4	36	6l	37	6m	38	POA	39	5AM	40
5AL	41	5BM	42	5BL	43	5med	44	SSAo	45
SSAi	46	PFCr	47	PFCdl	48	PFCv	49	PFCm	50
Ia	51	Ig	52	Cga	53	Cgp	54	LA	55
RS	56	PR	57	IL	58	S35	59	S36	60
PSB	61	SB	62	ER	63	HIPP	64	AMYG	65

B.1. táblázat.

A kapcsolaterősségeket a B.1 ábra szemlélteti.



B.1. ÁBRA. Agyterületek kapcsolaterősségei. A bal oldali ábra mutatja a kapcsolaterősségeket a területek között (1-től 65-ig), a jobb oldali ábra a színkódolást tartalmazza.



B.2. ÁBRA. Agyterületek közötti késleltetések. A késleltetés értékeit négy diszkrét kategóriába soroltuk.

Irodalomjegyzék

- Barna, G., Gröbner, T., and Érdi, P. Statistical model of the hippocampal CA3 region II. the population framework: Model of rhythmic activity in the CA3 slice. *Biological Cybernetics*, 79(309–321), 1998.
- Bower, J. M. and Beeman, D. *The Book of GENESIS*. TELOS, Springer-Verlag, 2 edition, 1998.
URL <http://www.bbb.caltech.edu/GENESIS/genesis.html>
- Csiszár, I. and Körner, J. *Information theory. Coding Theorem for discrete memoryless systems*. Akadémiai Kiadó, 2nd edition, 1986.
- Érdi, P., Aradi, I., and Gröbner, T. Rhythmogenesis in single cells and population models: olfactory bulb and hippocampus. In P. Lansky, editor, *Bio Systems*, volume 40, pages 45–53. Elsevier, 1997.
- Friston, K. J. The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*, 30:115–125, 1998.
- Friston, K. J. and Frith, C. D. Schizophrenia: A disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience*, 3:89–97, 1995.
- Gardiner, C. W. *Handbook of stochastic methods for physics, chemistry and the natural sciences*, chapter 3.5.2 and 4.1. Springer-Verlag, 2nd edition, 1994.
- Golomb, P. and Amitai, Y. Propagating neuronal discharges in neocortical slices: computational and experimental study. *Journal of Neurophysiology*, 78:199–211, 1997.

- Gröbner, T. and Barna, G. A statistical model of the CA3 region of the hippocampus. In R. Trappl, editor, *Cybernetics and Systems '96*, pages 503–507. Austrian Society for Cybernetic Studies, Vienna, 1996.
- Gröbner, T., Barna, G., and Érdi, P. Statistical model of the hippocampal CA3 region I. the single-cell module: Bursting model of the pyramidal cell. *Biological Cybernetics*, 79:301–308, 1998.
- Halász, P. *Epilepsiás tünetegyüttesek*. Springer Hungarica, 1997.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117:500–544, 1952.
- Katz, B. *Nerve, muscle and synapse*, page 25. McGraw-Hill, New York, 1996.
- Kiss, T., Orbán, G., Lengyel, M., and Érdi, P. Hippocampal rhythm generation: gamma related theta frequency resonance. In R. Trappl, editor, *Cybernetics and Systems 2000*, volume 1, pages 330–335. Austrian Society for Cybernetic Studies, 2000.
- Kötter, R. and Sommer, F. T. Global relationship between anatomical connectivity and activity propagation in the cerebral cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, pages 127–134, 2000.
- Miles, R., Traub, R. D., and Wong, R. K. S. Spread of synchronous firing in longitudinal slices from the CA3 region of the hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, 60:1481–1496, 1988.
- Orbán, G. *Gyors és lassú oszcillációk kialakulása hippocampális interneuronhálózatban*. Master's thesis, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Fizikus Szak, 2000.
- Orbán, G., Kiss, T., Lengyel, M., and Érdi, P. Hippocampal rhythm generation: gamma related theta frequency resonance in CA3 interneurons. Under review.

- Péter, A. *Neurológia, neuropszichológia*, chapter Az epilepszia. Tankönyvkiadó, Budapest, negyedik edition, 1991.
- Richmond, B. J., Gawne, T. J., and Jin, G.-X. Neural codes: reading them and learning how their structure influences network organization. In P. Lansky, editor, *Bio Systems*, volume 40, pages 149–157. Elsevier, 1997.
- Scannell, J. W., Blakemore, C., and Young, M. P. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 15:1463–1483, 1995.
URL <http://www.psychology.ncl.ac.uk/jack/nature/scann95.txt>
- Spruston, N., Jaffe, D. B., Williams, S. H., and Johnston, D. Voltage- and space-clamp errors associated with the measurement of electronically remote synaptic events. *Journal of Neurophysiology*, 70:781–802, 1993.
- Szatmáry, Z. *Statisztikus neurális szövetmodell megvalósítása clustergépen*. Master's thesis, Budapesti Műszaki Egyetem, Villamosmérnöki és Informatikai Kar, Műszaki Informatikai Szak, 1999.
- Traub, R. D., Wong, R. K., Miles, R., and Michelson, H. A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *Journal of Neurophysiology*, 66(2):635–650, 1991.
- Ventriglia, F. Kinetic approach to neural systems. I. *Bulletin of mathematical biology*, 36:534–544, 1974.
- Ventriglia, F. Computational simulation of activity of cortical-like neural systems. *Bulletin of mathematical biology*, 50:143–185, 1988.
- Ventriglia, F. Activity in cortical-like neural systems: short-range effects and attention phenomena. *Bulletin of mathematical biology*, 52:397–429, 1990.