

NEURÁLIS ÉS SZOCIÁLIS HÁLÓZATOK: SZERKEZET ÉS DINAMIKA

Kiss Tamás

Doktori értekezés

mely az MTA KFKI Részecske- és Magfizikai Kutatóintézet Biofizika Osztály
CNS Csoportjában, Dr. Érdi Péter egyetemi magántanár, tudományos tanácsadó,
Henry R. Luce Professzor, a Biofizika Osztály osztályvezetőjének témavezetése
mellett készült.

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar

Fizika Doktori Iskola

Iskolavezető: Dr. Horváth Zalán, egyetemi tanár

Statisztikus fizika, biológiai fizika és kvantumrendszerek fizikája doktori program

Programvezető: Dr. Vicsek Tamás, egyetemi tanár

Budapest, 2004

„Das Vergnügen ist so wichtig wie die Arbeit“
Gotthold Ephraim Lessing

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani barátomnak, majd későbbi *Kollégámnak*, Orbán Gergőnek, akivel gimnáziumi tanulmányaink megkezdése óta közösen koptattuk iskoláink padjait, számítógépeink billentyűzeteit, jártuk a tudomány és a Himalája helyenként meglehetősen rögzös útjait, hogy itt is–ott is bekukkanthassunk korábban nem látott területekre. Az itt közölt munka I. részét Gergővel közösen végeztük.

Köszönetet mondok témavezetőmnek, Dr. Érdi Péternek, aki felkeltette érdeklődésemet a számítógépes agykutatás, és általánosságban is a számítógépes modellezés iránt, és aki harmadéves egyetemista koromtól kezdve irányítja tudományos munkámat.

A CNS Csoportban dolgozó kollégáimnak köszönöm a sok hasznos beszélgetést, vitát, okításukat és a velük folytatott értékes közös munkát. A dolgozatom II. részének alapjául szolgáló kutatómunkát Csárdi Gáborral, Zalányi Lászlóval és Dr. Lengyel Mátéval közösen végeztük. Máténak külön köszönöm, hogy a Csoportba érkezésem után Érdi Péter mellett TDK, majd diploma munkám témavezetését is elvállalta. A CA3 régió vizsgálatát Máté segítségével végeztük.

Szeretném megköszönni Édes Péter, általános iskolai- és Horányi Gábor, gimnáziumi fizika tanárainknak, hogy munkájukkal már akkor segítettek eldönteni, hogy a fizikusi pályát válasszam, illetve egyetemi oktatóimnak, hogy továbbvezettek választott utamon.

Családomnak pedig köszönöm a kitartó támogatást, s hogy munkámat mindig, mindenben támogatták.

Tartalom

Ábrák jegyzéke	vi
Táblázatok jegyzéke	vii
Előszó	viii
I. Időbeli mintázat-generálás a szepto-hippokampális rendszerben	1
1. Bevezetés	2
1.1. A hippokampusz	2
1.1.1. A számítógépes agyutatósról	3
1.1.2. A hippokampusz anatómiai szerveződése	4
1.1.3. A hippokampusz neurofiziológiája	8
1.2. Theta és gamma oszcillációk a hippokampuszban	9
1.2.1. Elektrofiziológiai jellemzés	9
1.2.2. Előfordulás, funkcionális szerep	11
1.2.3. Oszcillációk generálásának módjai	12
1.2.4. Matematikai modellekkel oszcillációk nyomában	15
2. Csatolt theta és gamma oszcilláció a CA3 régióban	22
2.1. Módszerek	23
2.1.1. A sejtmodell	23
2.1.2. A hálózat modellje	26
2.1.3. Stimulus	26
2.1.4. Adatanalízis	27
2.1.5. Numerikus módszerek	29
2.2. Eredmények	29
2.2.1. Konstans serkentő áram	29
2.2.2. Sejtenként homogén, időben periodikus serkentő áram	30

2.2.3.	Sejtenként inhomogén fázisú, időben periodikus serkentő áram	32
2.2.4.	Theta moduláció a CA3 piramissejtek tüzelésében	37
2.3.	Összefoglalás	39
3.	Csatolt theta és gamma oszcilláció a CA1 régióban	41
3.1.	Módszerek	45
3.1.1.	A sejtmodellek	45
3.1.2.	A hálózat modellje	48
3.1.3.	A mezőpotenciál modellezése	49
3.1.4.	Adatanalízis	49
3.2.	Eredmények	50
3.2.1.	Periodikus sejtek a szeptális hálózatban	51
3.2.2.	Populációs theta oszcilláció generálás a szepto-hippokampális rendszerben	55
3.2.3.	A theta ritmus generálásának javasolt mechanizmusa a hippokampusz CA1 régiójában	58
3.2.4.	Gamma ritmus kialakulása a hippokampusz CA1 részletes modelljében	66
3.2.5.	A heterogenitás és a szinkronizáció szerepe a theta ritmus kialakításában	68
3.3.	Összefoglalás	69
4.	Összefoglalás és tézisek	70
II.	Szociális hálózatok gráfelméleti leírása	73
5.	Bevezetés	74
5.1.	Nagy hálózatok leírása gráfokkal és vizsgálata hálózatelméleti modellekkel	75
5.2.	Csomópontok jellemvonásokkal	77
5.2.1.	Az általános modell	77
6.	Skálamentes tulajdonságok modellünkben	79
6.1.	A redukált modell	79
6.1.1.	A várható élek számának és az él-eloszlásnak korfüggése	80
6.1.2.	Kritikus viselkedés a redukált modellben	83
7.	Csomópontok tulajdonságának hatása	91
7.1.	A pq modell	91
7.1.1.	Csomópontok tulajdonságainak szerepe	92

8. Összefoglalás és tézisek	100
Irodalomjegyzék	102
Tárgy- és névmutató	117
Mellékletek	117
Összefoglaló	
Summary	

Ábrák jegyzéke

1.1.	A emberi hippocampusz és a csikóhal	5
1.2.	A hippocampusz főbb belső kapcsolatai	7
2.1.	Konstans serkentő áram hatása	30
2.2.	Hálózati rezonancia periodikus serkentés hatására	31
2.3.	Periodikus stimulus amplitúdójának hatása	32
2.4.	Hálózati szinkronizáció	33
2.5.	Fokozott hálózati szinkronitás a sajátfrekvencia körül	34
2.6.	Theta frekvenciában modulált gamma oszcilláció kialakulása	36
2.7.	Theta moduláció a CA3 piramissejtek tüzelésében	38
3.1.	Szeptális sejtek hippocampális theta oszcillációhoz viszonyított kedvelt tüzelési fázisának eloszlása	45
3.2.	A mediális szeptum–hippocampusz CA1 régió modelljének vázlata	46
3.3.	A szeptális GABA sejtek jellemzése	52
3.4.	Periodikus sejtek számának alakulása a szeptális hálózatban	53
3.5.	Szeptális sejtek preferált fázisának változása külső beavatkozás hatására	54
3.6.	Theta a szepto-hippocampális modellben	56
3.7.	Theta oszcilláció és jellemzése a CA1 régióban	57
3.8.	A piramissejt–O-LM sejt csatolt oszcillátor rendszer jellemzése	61
3.9.	A piramissejt depolarizáció hatása a theta oszcillációra	62
3.10.	Rebound borszt és a H áram hatása piramissejtekben	64
3.11.	Gamma oszcilláció megjelenése a CA1 régió modelljében	67
6.1.	Csomópontok várható élszáma és az él-eloszlás függvény	82
6.2.	Klaszterméret eloszlás a redukált modellben	86
6.3.	Fázisátalakulás a redukált modellben	88
7.1.	Tulajdonságok szerepe az él-eloszlás alakulásában	94
7.2.	Egy példa pq modell	99

Táblázatok jegyzéke

1.1. Hippokampális ritmusok	9
3.1. A H áram kapuváltozójának leírása	47

Előszó

Ez a dolgozat, melyhez a kutatómunkát részben Budapesten, részben az Egyesült Államokban, Kalamazooban végeztem, mindkét helyen Dr. Érdi Péter témavezetése mellett, két nagy részből áll. Az első agyi elektromos folyamatok létrejöttét vizsgálja, a második szociális rendszerek kialakulását, hálózatelméleti módszerekkel. A kettő közötti kapcsolat nem túl szoros, leginkább a szerző személye testesíti meg azt. Illetve, amint az a disszertáció cím is mutatja mindkét rendszer alkotóelemekből és köztük lévő kapcsolatokból áll – ma mindkettőt hálózatnak nevezünk – és kialakulásuk közben, illetve után dinamikai folyamatok játszódnak le.

Az első témakör *agyi oszcillációkkal* foglalkozik. A téma mindkét szava már önmagában is régóta érdekes volt számomra, a kettő együtt pedig elég izgalmat rejtegetett ahhoz, hogy mióta a Computational Neuroscience Csoporthoz csatlakoztam 1998-ban, folyamatosan foglalkoztasson. A témán Orbán Gergővel és Lengyel Mátéval kezdtünk el dolgozni, egy TDK munka keretében. Oszcillációkkal először gimnáziumi fizika óráimon találkoztam, mikor Horányi Gábor, akkori fizika tanárom leginkább harmonikus oszcillációkról, rugókról, s rájuk aggatott testekről beszélt. A témát érdekesebbé teendő megismerkedtünk a rezonancia, illetve a rezonancia katasztrófa jelenségével is, videofilmen nézve, amint a Galloping Gertie néven is ismert Tacoma Narrows híd¹ a szellőkések hatására lengésbe jön, majd leszakad. Ennek hatására egy darabig, kirándulások alkalmával, gyakran próbáltunk kiszáradt fákat a megfelelő frekvenciájú, de kis amplitúdójú gerjesztéssel – melyet a helyszíni megfigyelők talán lökdösésnek mondtak volna – kidönteni. Később, egyetemi tanulmányaim során, az első évtől kezdve, gyakran visszaköszöttek az oszcillációk, többek közt megzenésített formában:

Harmonikus oszcillátor, hidrogénatom,
Van-e más is a világon, én nem tudhatom.
De ha netán volna más is, rúgja meg a ló,
Az csak perturbáció.²

¹http://en.wikipedia.org/wiki/Tacoma_Narrows_Bridge

²Fizikus induló – refrén

A központi idegrendszer felépítéséről, működéséről ismereteimet nagyrészt a Csoportban szereztem meg. Ugyan előtte is hallottam neuronokról, szinapszisokról, ingerületről, stb., ami mindig is izgatta a fantáziámat, mégis, a pontos fogalmakat csak itt tanultam meg. Itt derült ki az is, hogy ha nem is harmonikus oszcillátorokból, de periodikus viselkedésre is képes elemekből épített hálózat – mint amilyeneknek a neurális hálózatokat is tekintem a következőkben – nem-triviális viselkedést mutathat. Sőt, állatkísérletekből arra lehet következtetni, hogy egy ilyen hálózat globálisan mérhető, populációs aktivitásnak köze van a magasabb rendű agyi tevékenységekhez is. Lehet persze azt gondolni, hogy sok idegsejt egyidejű elektromos tevékenységének méréséből körülbelül annyit tudhatunk meg az agyban lezajló számításokról – ha egyáltalán elfogadjuk, hogy ilyenek vannak – és folyamatokról, mintha egy számítógép házának belsejében az elektromágneses tér változását, vagy a CPU-ban felszabaduló hőt mérnénk, mégis igyekszem majd amellet érvelni, hogy ez nem így van.

Hogy ezeket a folyamatokat modellezni lehet számítógéppel soha nem volt kérdéses számomra. A problémák megoldására modellek egész hadserege áll rendelkezésre, az absztrakció legkülönbébb fokain, kezdve kétállapotú, diszkrét térbeli elemek hálózatával, a Hodgkin-Huxley modellen keresztül (részletesebben ld. a 2.1.1. szakaszt) egészen a Fokker-Plank, vagy a hullámegyenletet felhasználó modellekig. Az pedig, hogy érdemes is számítógépes modelleket használni rögtön kiderült, amint kicsit megismertem az agykutatással kapcsolatos, hihetetlenül szerteágazó irodalmat. Szinte minden diszciplína – és nem csak a biológia különféle ágaiból kikerülő – hozzátett valamit a központi idegrendszer megismeréséhez, aminek következtében rengeteg ismeret halmozódott fel mára, mindenféle nézőpontból vizsgálva ugyanazt a rendszert. A matematikai modellezés és a számítógépek kapacitásának hirtelen megugrása olyan eszközt adott az agykutatók kezébe, mellyel a vizsgálni kívánt struktúrák és jelenségek legalkalmasabb modelljét készíthetik el, korábban megismert, tetszőleges adatokat, mérési eredményeket felhasználva, rendszerezve, s különféle aspektusból, különféle kapcsolatokban vizsgálva azokat. Disszertációm I. részében tehát a neurális oszcillációkkal kapcsolatos eddigi eredményeket felhasználva, integrálva azokat mutatok be egy modellt, mely magyarázatot adhat agyi ritmikus viselkedés kialakulására.

Disszertációm II. része az előbbiektől témájában és módszereiben teljesen különböző területtel foglalkozik. Igaz ugyan, hogy a neurális rendszerek, melyeket az I. részben vizsgálók felfoghatók idegsejtek és közöttük lévő szinapszisok által megvalósított csomópontok és kapcsolatok hálózatának, ahol a kapcsolatok struktúrája is igen fontos és a részletes anatómiai ismereteken alapszik, mégis ott a hangsúly az alkotóelemek *tulajdonságain* van: milyen egy sejt tüzelési mintázata, hogyan és mennyire ingerelhető, rezonál-e periodikus inputokkal; mennyire erős egy kapcsolat két sejt között, a pre-szinaptikus ingerület képes-e kiváltani poszt-szinaptikus, milyen az ingerület áttevődésének sebessége a kapcsolaton; adott

sejtek adott kapcsolatokkal szinkronizált módon képesek-e működni, stb.

A II. részben inkább a struktúráról van szó. Azt vizsgálom, hogy mikor hálózatok felépülnek az alkotóelemeikből, milyen szerkezet alakul ki az adott feltételek mellett. Ebben a részben is előtérbe kerülnek a *tulajdonságok*, azok hatása – itt nem a dinamikára, hanem – a struktúrára. Nagy rendszerek vizsgálatánál sokszor feltételezhető, hogy az alkotóelemek heterogenitása kiátlagolható, s a makroszkopikus viselkedéshez elegendő egy átlag modell vizsgálata. A szociális hálózatokat leíró modellek is igen jól működnek ezekkel a feltételezésekkel. (Talán nem véletlenül jut erről eszembe Isaac Asimov Alapítvány sorozata, melyben a hipotetikus pszichohistória tudományával – mely egyéneket nem, de egész társadalmakat képes vizsgálni – matematikai módszerekkel jelzik előre az emberiség sorsát.) Dolgozatomban arra hívom fel a figyelmet, ugyan csak egy nagyon egyszerű matematikai modell segítségével, hogy létezhetnek olyan körülmények – a csomópontok tulajdonságai – melyek, ha a struktúra átfogó képét nem is változtatják meg gyökeresen, bizonyos nézőpontból jelentős változásokat hozhatnak létre benne. A bemutatott modell meglehetősen absztrakt, különféle jellemzői talán leginkább szociális hálózatokéira hasonlítanak. Ugyanakkor, talán a közeljövőben ez, vagy egy hozzá hasonló, *tulajdonság alapú modell* alkalmassá válhat a neurális hálózatok fejlődése, mindmáig tisztázatlan kérdésének vizsgálatára.

Disszertációm tehát a számítógépes modellezés eszköztárából vonultat fel néhányat, alkalmazva azokat a mai tudományos vizsgálatok középpontjában álló hálózatok dinamikájának és kialakulásának vizsgálatára.

I. rész

Időbeli mintázat-generálás a szepto-hippokampális rendszerben

Bevezetés

Hogyan képes az állati és az emberi agy ellátni a neki tulajdonított funkciókat: érzékelni a külvilágból érkező ingereket, összevetni azokat korábbi tapasztalatokkal, tárolt memórianyomokkal, az éppen aktuális belső állapottal; ezen információk alapján döntést hozni, majd a szervezetet utasítani a parancs végrehajtására? Melyek azok az agyban lejátszódó biofizikai, biokémiai és neurofiziológiai folyamatok, amelyek *megtestesítik* ezeket a magas szintű funkciókat? Illetve, ha találunk olyan, az agyban sok helyen és különféle agyi állapotokban látható jelenségeket, melyek a viselkedéssel korrelációt mutatnak – azaz jelöltjei a viselkedés neurális megfelelőinek – neuroanatómiai, biofizikai és idegéletani ismereteink alapján meg tudjuk-e magyarázni azok kialakulását, szükség esetén támpontot tudunk-e adni módosításuk mikéntjéhez?

Dolgozatom I. részében ennek az általános kérdésnek egy konkrét vetületét vizsgálom. A következő fejezetekben a *számítógépes agykutatás (computational neuroscience)* eszköztárának felhasználásával az ún. hippocampusban kialakuló neurális potenciál-oszcillációk, azok közül is a theta és gamma ritmusok generálásának [75, 88, 121] mechanizmusaira adok magyarázatot.

1.1. A hippocampusz

A Bevezetés következő szakaszaiban igyekszem röviden bemutatni az Olvasó számára a hippocampusznak, az agy egy „egyszerű” és „ősi” területének anatómiai

szerveződését, jellegzetes élettani, funkcionális jellemzőit, a kapcsolatot egyes élettani jelenségek és az állatok viselkedése között fellépő kapcsolatot, valamint az anatómiai struktúra és a megmutatkozó fiziológiai jelenségek közötti összefüggéseket. Ha az Olvasó korábban folytatott tanulmányokat e téren kérem, lapozzon tovább a következő fejezetre, ahol modellezési munkámat tárgyalom, hiszen itt a szűkre szabott keretek miatt csupán annyira szorítkozhatom, hogy az alapvető koncepciókat és ismereteket felvázoljam.

1.1.1. A számítógépes agykutatásról

Mielőtt vizsgálatom tárgyára térnék, bemutatom vizsgálatom eszközét, a számítógépes agykutatás módszerét, angolszász nevén a computational neuroscience-t. Miért is érdemes – és lehetséges egyáltalán – a biológiai realitást nagy részletességgel figyelembe vevő matematikai, számítógépes modelleket alkotni? Milyen is az a megközelítést, melyet munkám keretében választok? Nem áll távol tőlem, hogy matematikai modellemet *ad infinitum* egyszerűsítsem, és eljussak az agy valamely *spinívég* jellegű leírásához (pl. [50, 69]), ugyanakkor úgy gondolom, mára az agy vizsgálatával foglalkozó tudományos diszciplínák (neuroanatómia, neurofiziológia, neurokémia, pszichofarmakológia, kognitív idegtudomány, stb.) akkora mennyiségű tudást halmoztak fel, mely szinte felszólítja a matematikai modelleket alkotó, azon belül is a számítógépes modellezéssel foglalkozó kutatókat, hogy ezeket az ismereteket rendszerezzék, különféle oldalról megvilágítsák, feltárják a köztük fennálló kapcsolatokat és matematikai modellek segítségével a megfigyelt biofizikai jelenségeket magyarázzák.

Elektronmikroszkóppal pontosan feltérképezhetőek az idegsejtek kapcsolatai és azok anatómiai tulajdonságai. Modern festési eljárásokkal agyterületeken keresztül követhetjük feltöltött idegsejtek axonjainak futását, elágazását, vizsgálhatjuk dendritfájának alakját. A rendelkezésre álló nagyszámú és specifikus biokémiai marker segítségével azonosíthatunk különféle vegyületeket expresszáló idegsejteket, kémiai anyagok sejten belüli eloszlását. *Patch-clamp* technikával akár az idegsejtek sejtmembránjába ágyazódott egyetlen *ioncsatorna* viselkedése vizsgálható. Üveg és fém mikro-elektrodás mérésekkel megmérhetjük hogyan változik egyetlen idegsejt membránpotenciálja, miközben az állat valamely fela-

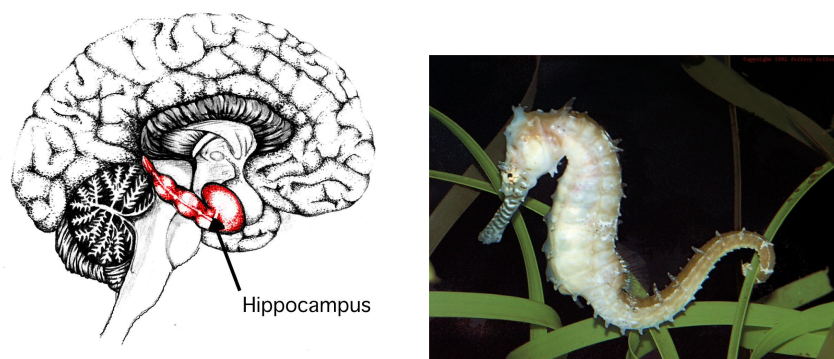
datot végez. Egyszerre vezethetünk el elektromos jeleket egy idegsejt különböző részeiről. Tetródok segítségével több neuron viselkedését szimultán vizsgálhatjuk. A nagy agy-leképező berendezések segítségével (EEG, MEG, fMRI, PET) az agy egészéről nyerhetünk információt. Az ingerületátvivő anyagok hatását serkentő, vagy éppen blokkoló vegyületekkel specifikusan, változtatható mértékben és visszafordíthatóan avatkozhatunk be a neurális kapcsolathálóba. A bevezetés következő fejezeteiben csupán az így szerzett ismeretanyag egy elenyészően kicsiny szeletkáját mutatom be, azt, mely feltétlenül szükséges modellezési munkám megértéséhez.

Ez a rengeteg információ mind rendelkezésre áll folyóiratok lapjain, elérhető az interneten, vagy más módokon hozzáférhető és felhasználható, hogy minél pontosabban megérthessük hogyan játszódnak le különféle folyamatok a központi idegrendszerben, hogyan lehet esetleg befolyásolni őket. Részletes és a biológiai valóságot igen jól megközelítő matematikai modellek állíthatók fel, melyek egyszer (reményeim szerint a nem is nagyon távoli jövőben) felhasználhatóak lesznek a gyógyszerészet és az orvostudomány számára is. Most már csupán egy óriási számítógépre van szükségünk. . .

1.1.2. A hippocampusz anatómiai szerveződése

A hippocampuszról szóló bevezetőt a hippocampális struktúra ismertetését anatómiai szerveződésének rövid áttekintésével kezdem, különös tekintettel a hippocampális sejtípusokra, illetve a hippocampusz kapcsolatrendszerére.

A hippocampusz az agy evolúciós szempontból régi területe, mely az *előagyban (telencephalon)* helyezkedik el a *halántéki lebeny* középső részében. Elnévezése az 1500-as évekre nyúlik vissza, mikor is Giulio Cesare Aranzi, bolognai sebész 1564-ben először leírja ezt a páros szervet és alakját a csikóhaléhoz hasonlítva (1.1. ábra). A hippocampusz egy másik névvel is büszkélkedhet, mellyel 1752-ben ruházta fel a dán származású, párizsi anatómus Jacques-Bénigne Winslow: számára ez az agyterület *Ammon Knep* mitológiai férfialak szarvához hasonlít, így az *Ammon-szarv (cornu Ammonis)* kifejezés is megtalálható a szakirodalomban. Lorente de No olasz anatómus 1934-ben a hippocampuszt hossz tengelye mentén régiókra osztotta, melyeket CA1-től CA4-ig szokás jelölni. A CA rövidí-



1.1. ábra.

A bal oldali ábra az emberi hippocampus elhelyezkedését mutatja az agyban. Ez a jellegzetes, a többi résztől elkülönülő agyterület az 1500-as években Giulio Cesare Aranzit a jobb oldalon látható csikóhalra emlékeztette.

tés a cornu Ammonist takarja.

Az Ammon-szarvval közvetlen, kiterjedt kapcsolatban lévő területeket, a *gyrus dentatus*-t (GD), a *subiculum*-ot, illetve az *entorhinalis kérget* (EK) a hippocampuszal együtt *hippocampus formatio*-nak is szokták nevezni.

A hippocampus sejtjeit fő, azaz principális, és nem principális sejtekre osztják [172]. A hippocampális principális sejtek az ún. piramissejtek, melyek a sejtszám 85–90%-át képezik. Ezen sejtek sejttestjei a réteges szerkezetű hippocampus *stratum pyramidale* (piramidális réteg) nevű rétegében helyezkednek el, neurotranszmitterük, azaz ingerületátvivő anyaguk a glutaminsav. A GD principális sejtjei a szemcsesejtek, melyek sejttestjei a *stratum granulosum*-ban helyezkednek el.

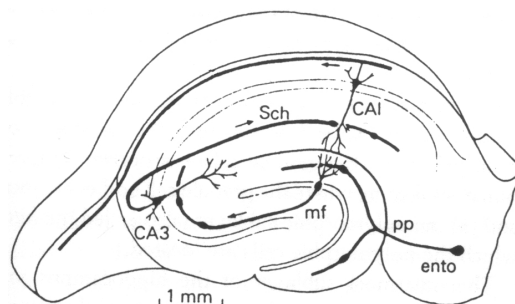
A nem principális sejtek interneuronok, melyek túlnyomórészt gamma-aminovajsavat (GABA) tartalmazó szinapszisokkal rendelkeznek. A hippocampális interneuronok a principális sejtekhez képest igen nagy változatosságot mutatnak mind élettani tulajdonságaik, mind elhelyezkedésük, mind pedig kapcsolathálózati rendszerüket tekintve. Ezek a neuronok ritkán vetítenek a hippocampuszon kívülre (kivéve a szeptumba vetítő hippocampo-szeptális interneuronokat). Ezek a sejtek többek közt csillársejtek, vagy kosársejtek lehetnek, de elhelyezkedésük és kémiai markerekkel szemben mutatott viselkedésük alapján tovább osztályozhatók. Alapvető különbség a két sejtípus között, hogy a csillársejtek a gyógyá-

szat szempontjából fontos – mert specifikusan ható –, igen szelektív axo-axonikus kapcsolatokat alakítanak ki, tehát szinapszisaik a poszt-szinaptikus sejt axonjának kezdeti részén, az ún. axon iniciális szegmensben találhatók. A kosársejtek axo-szomatikus és axo-dendritikus kapcsolatokat alkotnak, azaz szinapszisaik a poszt-szinaptikus sejt sejttestjén, illetve dendritjén fejtik ki hatásukat.

A hippokampusz több kortikális és szubkortikális agyterülettel is kapcsolatban van [10]: legfőbb bemenete az egyfajta átjátszó állomásként funkcionáló entorhinalis kéregből érkező perforans pálya. A perforans pálya rostjainak szinapszisaik mind a piramissejteken, mind interneuronokon alakítanak ki kapcsolatokat. A hippokampális efferensek nagy része CA1 piramissejtekből ered, melyek a szubikulumba, vagy az entorhinalis kéregbe vetítenek. A hippokampusz szubkortikális régiókkal is kapcsolatban van: fontos a szeptális bemenet, mely részben GABA-erg, részben kolinerg innerváció útján jön létre [11]. A GABA-gátlás főként interneuronokra, a kolinerg serkentés interneuronokra és principális sejtekre is érkezik. A hippokampusz is vetít a szeptumba, a hippokampális nempiramidális neuronok specifikusan a szeptum mediális részét, a piramidális sejtek nem specifikusan az egész szeptumot beidegzik. A hippokampusz legfontosabb agytörzsi bemenetei a raphe magból érkező szerotoninergerg innerváció, illetve a szubsztancia nigrából érkező dopaminerg input. Ezek szerepet játszhatnak a hangulati szabályozásban, ezért fontos farmakológiai célpontok.

A hippokampusz belső kapcsolatrendszerét nagyrészt egy serkentő hurok szabja meg (1.2. ábra): az EK-ból induló perforans pálya beidegzi a GD granulás sejtjeit, melyek az ún. moha rostokkal idegzik be a hippokampusz CA3 régiójának piramissejtjeit. Ezek rekurrens módon beidegzik önmagukat, illetve a ún. *Schaffer kollaterálisokon* keresztül a CA1 piramissejtjeinek apikális és bazális dendritjeit.

A fenti kvantitatív hálózat szerveződést kvalitatív jellemzőkkel is kiegészíthetjük [10], melyek érzékeltetik, milyen nagyságrendű mennyiségekkel kell a modellezőnek dolgozni. Anatómiai módszerekkel – megszámlálással – meghatározhatók sejtszámok, illetve konvergencia, divergencia arányok. Konvergencia alatt azon sejtek száma értendő, melyek beidegeznek egy adott célsejtet, divergencia alatt pedig az, hogy egy pre-szinaptikus sejt hány poszt-szinaptikus célsejtet idegez be. A GD-ben mintegy egymillió szemcsesejt található, melyeket körülbelül 200.000 EK-beli principális sejt idegez be. Minden szemcsesejtet nagyságren-



1.2. ábra.

A hippocampusz alapvető belső serkentő kapcsolatrendszerének és területeinek áttekintése a nyúl hippocampuszának laterális metszetén. Az ábrán egy CA1-beli és egy CA3-beli piramidális sejtet, illetve egy gyrus dentatusbeli szemcsesejtet tüntettek fel dendritikus arborizációjukkal együtt. A rövidítések: ento: entorhinalis kéreg, pp: perforans pálya, Sch: Schaffer kollaterálisok, mf: moharostok (Arbib és mtsai. (1998) alapján)

dileg 6000 EK-beli sejt idegez be, melyek 5%–10%-nak egyidejű tüzelése tud küszöb feletti poszt-szinaptikus aktivitást kiváltani. A DG principális sejtek CA3-beli principális sejtekre vett divergenciája csupán 15 körüli, ugyan ezek a kapcsolatok erősek. A CA3 régióban körülbelül 300.000 piramis sejt található, melyek mindegyike 16.000 serkentő szinapszist fogad. A CA1 régióban ≈ 400.000 piramis sejt található, melyek konvergencia és divergencia aránya is viszonylag magas, több ezerre tehető.

A hippocampuszban jóval kevesebb gátló, mint serkentő sejt van, mennyiségük aránya körülbelül 1:10. Ezen sejtek azonban elengedhetetlenek a hippocampusz normális működéséhez, kiiktatásuk többek közt epileptikus rohamokhoz vezet. Egy piramis sejt átlag 300 interneuront idegez be, míg egy ilyen sejt konvergenciája ezer körül van. Egy interneuron 600–4.000 piramis sejtet idegez be, a konvergencia arány itt 400–500. A gátló sejtek közötti kapcsolatrendszeréről igen kevés tudható, túlnyomórészt kvantitatív ismeretekkel rendelkezünk, az is erősen terület függő.

Számítógépes modelleket használva természetesen nincs lehetőség ilyen óriási számú neuron és kapcsolat modellezésére. A modellező előtt több lehetőség is nyitva áll azonban: mondhatjuk, hogy a neurális szövetnek egyfajta statisztikus fizikai (statisztikus neurodinamikai) leírását adva diszkrét sejtekkel nem, csupán

azok populációjával foglalkozunk [15, 53, 89]; követhetjük azt a korábban említett megoldást, miszerint a sejteket a végletekig leegyszerűsítjük, s az egyes sejtek viselkedésével itt sem törődünk; avagy – és munkámban ezt a megközelítést alkalmaztam – tekinthetjük úgy, hogy a szimuláció egyes, valamilyen részletességgel kidolgozott sejtjei egyszerre több sejtet reprezentálnak, s így egyszerre kaphatunk képet egy neurális hálózat, illetve egy jellegzetes sejt viselkedésére is.

1.1.3. A hippocampusz neurofiziológiája

Az anatómiai jellemzés után rövid összefoglalót adok a hippocampuszban mérhető elektromos tevékenységekről [136]. A hippocampusz egészére kiterjedő, globális aktivitás mintázatok jó korrelációt mutatnak az állat viselkedésével. Az ilyen globális elektromos mintázatokat kísérletileg nagy sejtcsoportok elektromos tevékenységének egyidejű mérésével, mint pl. az elektroencefalogram (EEG) lehet vizsgálni. Szinkronizált, sok neuront magába foglaló populációs oszcillációk az EEG-ben periodikus komponensekként tűnnek fel [18]. A periodikus jeleket különféle frekvenciatartományokba osztották és ezeket görög betűkkel nevezték el. Megfigyelték, hogy a különböző frekvencia sávokba eső oszcillációk az állatok különféle viselkedésekor dominálnak, úgymint ébrenlét, vagy alvás, evés, a patkányok bajusz tisztogatása, vagy a számukra ismeretlen labirintus feltérképezése.

Klasszikusan a hippocampuszban két fajta, egészséges állapotban előforduló elektromos tevékenységet figyeltek meg, melyek külön-külön fordulnak elő: az egyik az ún. *éles hullám* (sharp wave, large irregular activity), a másik a theta (θ) oszcilláció. A theta oszcilláció egy nagy amplitúdójú, 4–12 Hz frekvenciájú oszcilláció [32], melyről a következő fejezetekben részletesen lesz szó. Az éles hullám szabálytalan időközönként jelentkező, nagyon magas amplitúdójú aktivitás, melynek időtartama 40–120 ms. Ezen aktivitás alatt mind a principális sejtek, mind az interneuronok szinkronizáltsága igen magas, ugyan alatta marad az epileptikus aktivitás alatt jelentkező szinkronizációnak; a résztvevő sejtek nagy frekvenciával tüzelnek.

Ezek az elektromos mintázatok sokszor nem önmagukban, hanem más karakterisztikus oszcillációkkal együtt fordulnak elő. A theta oszcillációt sokszor – de

Név	Korai hálózati oszcilláció	SPW	θ	β	γ	slow ripple	fast
Amplitúdó (mV)	17-25	3.5	1	<1	<1	<1	<1
Időtartam (ms)	190-750	10-120			15-50	40-120	40-120
Frekvencia (Hz)	0.003-0.06	0.2-5	4-12	10-25	20-80	100-140	140-200

1.1. táblázat.

Fiziológiás és patológikus körülmények között megjelenő hippokampális ritmusok osztályozása amplitúdójuk, időtartamuk és frekvenciájuk alapján (Szalisznyó és Érdi, 2003 alapján)

nem mindig – kíséri az ún. gamma γ oszcilláció, mely a 40–100 Hz [28] frekvenciatartományba eső ritmus, s melyről a következőkben szintén szó fog esni. Az éles hullám gyakori kísérője az ún. *fodrok* (ripple), melyek a hippokampuszban előforduló legnagyobb frekvenciájú jelenségek, frekvenciájuk elérheti a 200 Hz-et is.

Patológikus állapotban, epileptikus aktivitás alakulhat ki, mely egy meglehetősen tetszőleges definíció szerint akkor áll elő, ha egy 100 milliszekundumos időablakban a sejtek legalább 25%-a aktív. Ennek jellemzői felnőtt állatban hasonlóak a kifejeletlen állatban jelentkező ún. korai hálózati oszcilláció jellemzőivel.

A fent leírt oszcillációs viselkedések jellemzőit az 1.1. táblázatban foglalom össze. Dolgozatom I. része a theta és gamma oszcillációk kialakulásának mechanizmusáról szól, ezért had álljon itt egy részletesebb ismertető e két agyi ritmusról.

1.2. Theta és gamma oszcillációk a hippokampuszban

1.2.1. Elektrofiziológiai jellemzés

Immáron a mindennapi beszédben is megjelentek – ugyan sokszor hibásan – azok a fordulatok, melyek az EEG-ben kimutatható frekvencia spektrumokkal kapcsolatosak. „Lemegyek alfába.” – mondják. Valóban, az alfa oszcilláció az emberi EEG legdominánsabb frekvenciája, mely Berger [18] munkássága óta jól ismert és az emberi kognitív és memória feladatokhoz kötődik. A theta oszcilláció emberben jóval kevésbé kifejezett, bár jelen lévő oszcilláció [24], mely az alfa oszcil-

lációval együtt tükrözi az alany kognitív és memória teljesítményét [92]. A theta oszcillációt legkönnyebben rágcsálókban lehet kimutatni. Itt nagy amplitúdójú, 4–12 Hz-es frekvenciájú oszcillációként jelentkezik a hippocampális EEG-ben, vagy mezőpotenciálban (azaz makroszkopikus, a sejtközi térben elhelyezkedő elektródával mérhető, több sejt elektromos jelét rögzítő regisztrátumban) [32]. Ez az oszcilláció a hippocampusz minden területén (CA régiók és GD) megtalálható.

A theta oszcillációt jellemzi amplitúdóján és frekvenciáján túl az ún. mélységi profilja, azaz a hippocampális rétegeken keresztül haladva, a különféle rétegekben mérhető amplitúdó és relatív fázis is [28, 32, 33]. Ez részben annak következménye, hogy a hippocampusz principális sejtjei mind közel azonosan helyezkednek el és alkotnak rétegeket – azaz különféle szinaptikus inputjaik nagyságrendileg azonos mélységben vannak –, részben azt tükrözi, hogy a sejtek egész kiterjedésükben szinkronizáltak. Kiderült azonban, hogy ugyan frekvenciájukban azonos, mélységi- és farmakológiai profiljukban különböző theta ritmusok hozhatók létre sebészi, illetve farmakológiai beavatkozásokkal, melyeket mind theta oszcillációnak szokás nevezni. Az állatokon így létrehozott *theta modellek* jóságát úgy mérhetjük, hogy összehasonlítjuk azokat a viselkedő állatban, *in vivo* mérhető thetával.

Az idegsejtek elektromos aktivitását két alapjában különböző tartományra bonthatjuk: küszöb alatti és küszöb feletti aktivitásra. Ha egy neuron membránpotenciálja elér egy küszöbértéket, az ugrásszerűen megváltozik, azt mondjuk, a sejt akciós potenciált, tüskét (spike) generált, tüzelt, kisült. Az akciós potenciál hossza pár milliszekundum. Ez alapján beszélhetünk a membránpotenciál küszöb alatti oszcillációjának szinkronizálódásáról, illetve maguknak a spike-oknak a szinkronizálódásáról. Természetesen maga a membránpotenciál szinkronizálódás csak spike-okon keresztül történhet meg, hiszen ahhoz, hogy valamely hatás egyik idegsejtről a másikra terjedjen aktiválni kell a poszt-szinaptikus sejt szinapsziszát, melyet csak küszöb fölötti aktivitás eredményezhet. Minthogy EEG-vel sok sejt egyidejű, átlagolt viselkedését lehet vizsgálni, belátható, hogy az így mérhető oszcilláció túlnyomó részt küszöb alatti jelenségekből kell, hogy származzék.

Beszélhetünk tehát az egyes sejtek theta alatti viselkedésétől, illetve az egyes idegsejtek és a populációs viselkedés közötti kapcsolatról is. Nagy vonalakban elmondható, hogy a hippocampális principális sejtek theta aktivitás alatt ritkán

tüzelnek, csupán körülbelül 3%-uk aktív [42, 43]. Ezzel ellentétben az interneuronok aktivitása nő a nem-theta állapotokhoz képest [35, 43]. Ahhoz, hogy létrejöhessen sok sejtet és több sejtcsoportot összefogó, makroszkopikusan mérhető populációs oszcilláció szükséges, hogy az egyes sejtek többé-kevésbé szinkronizáltan viselkedjenek, legalábbis a theta oszcillációra jellemző karakterisztikus idő nagyságrendjében. Ennek létrejöttére utal az, hogy mind a hippokampális principális sejtek, mind az interneuronok tüzelése fázis csatolt a mezőpotenciálhoz [43, 90, 91, 130].

A gamma oszcillációról jóval kevesebb ismerettel rendelkezünk, mind fiziológiai, mind funkcionális tekintetben. Ez egy kis amplitúdójú, gyors oszcilláció (40–100 Hz), mely a GD hilus rétegében a legmarkánsabb [28], de megjelenik a CA1 [28, 105, 122] és CA3 régiókban is [28, 44, 58]. Ez az oszcilláció szinkronizált lehet akár a hippokampusz egész hossz tengelye mentén, mintegy 2 mm távolságot felölelve [28], de a kéregben mértek 7 mm távolságban is szinkronizált gamma oszcillációt. Ugyanakkor gamma oszcilláció keletkezhet a CA régiókban és a GD-ben egymástól függetlenül is. Az entorhinalis kérget eltávolítva a hilusban mérhető gamma oszcilláció megszűnik, ugyanakkor szubkortikális inputok megszűnésére az oszcilláció érzéketlen. Az entorhinalis kéreg eltávolításával a CA3 régióban mérhető gamma aktivitás megmarad [28, 44, 58], ami arra enged következtetni, de legalábbis felveti annak a lehetőségét, hogy *ez a fajta agyi hullám a hippokampusz CA3 régiójában keletkezik*. Gamma oszcilláció alatt megfigyelték, hogy neuronok is nagy, – gamma tartománybeli – frekvenciával tüzelnek [28, 44].

1.2.2. Előfordulás, funkcionális szerep

Theta oszcilláció a kísérleti állat (leginkább patkány, de olykor nyúl, tengeri macac, vagy macska) különféle, de jól azonosítható viselkedési formáinál figyelhető meg. Ilyenek a szabad mozgás, tájékozódás, ismeretlen terep felderítése, illetve rapid-eye-movement (REM) alvás. Úgy tűnik, hogy ezek a viselkedési formák mind bizonyos mennyiségű figyelmet, azaz nem teljesen automatikus feladatmegoldást igényelnek. Ezt látszik alátámasztani az a tény is, hogy kondicionálási feladatoknál, vagyis mikor az állatnak valamilyen külső hatásra a megfelelő vá-

laszreakciót kell adni, a kondicionálás folyamán a theta oszcilláció erőssége csökken, minél inkább birtokába jutott az állat az elsajátítandó cselekvésnek. Hasonlóan, ha a theta oszcillációt farmakológiai, vagy sebészeti úton blokkolják, az állat kognitív feladatokban mutatott teljesítménye romlik.

Gamma oszcillációt az agy sok területén megfigyeltek. A látással kapcsolatos tanulmányozása során jutottak arra a következtetésre [71], hogy szinkronizált oszcilláció során a megfelelő idegsejtek együttes, időben szinkron aktivitást képesek mutatni, így a látott kép különféle modalitásait (szín, alak, hely, mozgási irány, stb.) egységes érzetté képesek alakítani. Ezt a hipotézist nevezik *temporal binding hypothesis*-nek. A hippocampális (szemben a kortikális) gamma oszcilláció memórianyomok tárolásában, illetve elhívásában [28, 40, 78] játszhat szerepet, ha feltételezzük, hogy a kétféle oszcilláció rokon funkciót lát el, ugyanis a gamma oszcilláció biztosíthatja a hippocampális sejtek, illetve a neokortexbeli piramis sejtek aktivitásának időbeli együttműködését, így teremtve kapcsolatot a már tárolt és az éppen érzékelt események között.

1.2.3. Oszcillációk generálásának módjai

A tárgyalt kétféle oszcilláció kialakulását feltételezhetően különböző mechanizmusok eredményezik, melyek részben sejt szintűek, részben intra-hippocampálisak, részben pedig a hippocampuszal kölcsönható, egyéb agyterületektől függenek.

A hippocampális theta oszcilláció keletkezésének „klasszikus” modellje (a pacemaker hipotézis) [32] szerint a hippocampális oszcilláció csupán követi a mediális szeptumból érkező ritmikus meghajtást [123]. Ezt a nézetet több megfigyelés is alátámasztja. Ismert, hogy a mediális szeptum sérülése, illetve a hippocampuszal való összeköttetésének megszűnése megszünteti a hippocampális theta oszcillációt [149]. Ezen felül a szeptális sejtek tüzelésmintázatának vizsgálatából kiderül, hogy a szeptális sejtek a hippocampális theta oszcillációval fáziscsatoltan tüzelnek [123, 132, 156].

Szükséges azonban megjegyezni, hogy a szepto-hippocampális kapcsolatnak több összetevője van [11, 155]: a szeptális GABAerg neuronok szelektíven hippocampális GABAerg neuronokat idegeznek be [64], így a piramis sejteket gátló

interneuronok gátlásával, azaz a piramissejtek dizinhibíciójával, közvetetten serkenthetik a piramissejteket [172]. A szepto-hippokampális kapcsolat GABAerg komponense ritmikus, tehát valóban, a szeptális GABAerg sejteknek lehetőségük volna ritmicitásukat a hippokampuszra kényszeríteni [133, 137, 156]. A szepto-hippokampális kapcsolat másik jelentős komponense a kolinerg (ACh) komponens [35], mely beidegez mind piramissejteket, mind interneuronokat [66, 110]. A muszkarinikus receptorok hatását vizsgálva atropin adásával – mely egy muszkarinikus ACh antagonistá – azt találták, hogy ez a szer nem tudja a teljes hippokampális theta oszcillációt megszüntetni [131, 132]. Ennek a vizsgálatnak mintegy ellenpróbája, a muszkarinikus acetilkolin receptorok aktiválása, melyet carbachollal értek el [99, 109]. A vizsgálat kimutatta, hogy carbachollal lehet theta oszcillációt létrehozni a hippokampuszban, de ennek tulajdonságai különböznek az *in vivo* theta oszcillációtól.

A klasszikus kép alkotta modellnek azonban vannak hiányosságai. Igaz ugyan, hogy a szeptális sejtek fáziscsatoltan tüzelnek a hippokampális mezőpotenciállal, ugyanakkor ahhoz, hogy jelentős populációs hatást tudjanak kifejteni, aktivitásuknak egymással is szinkronizálnak kellene lenni. Azonban King és mtsai. 1998-as munkája megmutatja, hogy ez nem így van: a szeptális ritmikusan (a cikk 2. ábrája), és nem ritmikusan (a cikk 3. ábrája) tüzelő sejtek sem mutatnak kitüntetett tüzelési fázis-preferenciát a hippokampális mezőpotenciálhoz képest, mely kérdéstről a 3. fejezetben részletesebb leírást is adok. Továbbá az entorhinalis kéregben és a hippokampusz különböző területein végzett szimultán mezőpotenciál mérések analízisével Kocsis és mtsai. (1999) kimutatták, hogy az entorhinalis kéreg, illetve a hippokampusz CA3 régiója is fontos szerepet játszik a theta oszcilláció generálásában.

A pacemaker hipotézissel szemben további kihívást jelentenek olyan *in vitro* kísérletek, melyekben hippokampális szeletekben váltanak ki oszcillációt külső agyterületek befolyásoló hatása nélkül. Chapman és Lacaille 1999-ben carbachollal végeztek kísérleteket transzverzális hippokampusz szeleteken és theta jellegű oszcillációt sikerült kiváltaniuk, ugyan ez az oszcilláció farmakológiai profilját tekintve inkább az epileptikus aktivitáshoz hasonló, mint az *in vivo* mérhető theta oszcillációra [168]. Gillies és mtsai. (2002) metabotropikus glutamát receptor aktivációval ért el hasonló eredményeket olyan hippokampusz szeleten, mely csak a

CA1 régiót tartalmazta.

Az agyterületek, vagy akár egy területen belüli sejtek kölcsönhatása (azaz közvetített serkentő-, vagy gátló poszt-szinaptikus potenciáljuk, EPSP/IPSP) mellett fontos szerepet játszanak a sejtek membrán tulajdonságai is. Vizsgálatok mutatják, hogy interneuronok [39] és principális sejtek [117, 134] is rendelkeznek saját periodikus viselkedéssel, így összességében matematikai szempontból több külső forrás által gerjesztett oszcillátorok csatolt rendszerét kell vizsgálnunk.

A theta oszcilláció esetéhez hasonlóan megvizsgálhatjuk, melyek azok az extra- és intra-hippokampális, illetve sejt szintű hatások, melyek a gamma oszcilláció kialakításában szerepet játszanak [136]. Korábban említettem, hogy az entorhinális kéreg léziója a gamma oszcillációt szignifikáns mértékben csökkenti a gyrus dentatusban, ellentétben a hippokampusz szubkortikális inputjainak megszüntetésével [28, 44]. Ugyanakkor a hippokampusz gamma oszcillációja nem csak külső forrásoktól függ, hiszen a CA1–CA3 régiókban mérhető gamma oszcilláció a sérülést követően is megmarad. Így feltehető, hogy a hippokampuszban két gamma generátor működik: a GD-beli, melyet az EK hajt meg, illetve a CA1-CA3 rendszerben, önszerveződő módon kialakuló. További vizsgálatok azt mutatják, hogy a CA1-CA3 rendszerben is a CA3 az a terület, mely a gamma aktivitás fő forrása, hiszen a két terület kapcsolatának megszüntetésével a CA1-ben, carbachollal létrehozott gamma oszcilláció megszűnt, ellenben a CA3-ban megmaradt [58]. Ezen felül két terület aktivitásának regressziós és korrelációs analízise alapján elmondható, hogy a CA3 gamma teljesítmény alapján lehet a CA1 gamma teljesítmény a legkisebb hibával jósolni [44]. Valószínűsíthető tehát, hogy a szinkronizált gamma oszcilláció a CA3 rétegben jön létre, majd a Schaffer kollaterálisokon keresztül terjed a CA1 régióba.

Hippokampusz szeleten végzett kísérletek is egy intra-hippokampális gamma generátor létezését támasztják alá. Fischer és mtsai. (2002) hippokampális szeletben kolinerg receptor aktivációval theta frekvenciával modulált gamma oszcillációt hoztak létre, melynek tulajdonságai nagyon hasonlítanak az *in vivo* megfigyelhető oszcillációjához. A kolinerg aktivációs eredményeket korábbi vizsgálatok eredményeivel összevetve [59] úgy tűnik, a kolinerg aktiváció csupán egy „engedélyező szignál”, az oszcillációt a CA3 GABAerg interneuronok hálózata alakítja ki. Az interneuron hálózat szerepét emeli ki az is, hogy a mezőpoten-

ciálok elemzésével a CA3 piramissejtek periodikus szomatikus gátlását találták [44].

A gamma oszcilláció esetében is elmondható, hogy az egyes sejtek önálló viselkedése is nagymértékben befolyásoló tényező. Hippokampális interneuronok membrán sajátosságai miatt képesek nagy frekvenciájú periodikus tüzelésre [39], CA1 interneuronok 40 Hz-es oszcillációt hoznak létre [28] belső tulajdonságaik miatt, illetve mutatható olyan membránba ágyazott ioncsatornákra épülő, sejt szintű mechanizmus, melynek segítségével [157] kortikális V. rétegbeli sejtek 10–50 Hz-es tartományú, intracelluláris membrán oszcillációt generálnak. Feltételezhető, hogy a CA3-beli interneuronok 40–100 Hz-es belső oszcillációt generálnak a szeptumból [108], vagy a perforans pályán keresztül [36] érkező depolarizáció hatására.

1.2.4. Matematikai modellekkel oszcillációk nyomában

Ebben a fejezetben rövid áttekintést kívánok adni az Olvasónak arról, milyen matematikai, számítógépes módszereket és modelleket dolgoztak és dolgoznak ki neurális oszcillációk létrejöttének magyarázatára. Az irodalom e tekintetben igen szerteágazó, így itt csupán néhány, az ebben a dolgozatban leírtak esetében is releváns modellt mutatok be.

A 2. részben részletesen tárgyalt modell [88, 121] alapját Wang és Buzsáki 1996-os modellje szolgáltatta. A bemutatott szimulációkban a szerzők egy egyszerű, Hodgkin-Huxley sejtekből álló (ld. a 2.1.1. fejezetet, illetve [79]-t) hálózatot használnak a gamma oszcilláció tanulmányozására, mely hálózatot GABA_A szinapszissal által hoznak létre. Munkájukban arra a kérdésre keresik a választ, milyen celluláris és hálózati tulajdonságoknak kell teljesülniük ahhoz, hogy egy hippokampális interneuron hálózat koherens gamma oszcillációjú bemenetet állíthasson elő a cél piramissejtek részére. Számítógépes szimulációkkal megmutatják, hogy a hálózatban kialakuló szinkronizáció feltételei, hogy az egyes sejtek tüzelésének utó-hiperpolarizációja a gátló szinapszis reverzál potenciálja felett legyen – mely okból a szinapszis mindig hiperpolarizáló; hogy a szinaptikus áram lecsengésének időállandója megfelelően nagy legyen az oszcilláció periódusidejéhez képest; hogy a hálózatban a heterogenitás (mely ebben a modellben a

külső serkentő áramban amplitúdójában megjelenő szórást jelenti) kicsiny legyen – minthogy a gyorstüzelő sejtek frekvencia-áram karakterisztikája meredek; és hogy a hálózat kapcsoltsága egy küszöbérték felett legyen (az átlagos konvergencia ≈ 40), mely küszöb nem függött a hálózat méretétől, illetve nem egyfajta egy sejtre eső maximális szinaptikus hatás jelképez, mert a szinaptikus erősség változtatására sem érzékeny egy széles tartományban. Ha ez a négy feltétel teljesült erős szinkronizáció és populációs aktivitás volt megfigyelhető a modellben a gamma (20–80 Hz) frekvencia tartományban, még úgy is, hogy a sejtek sokkal szélesebb tartományban (0–400 Hz) voltak képesek tüzelni.

Traub és mtsai. (1997) korábbi modelljeikre [140, 141, 143, 144, 146, 147] építve interneuronok hálózatában kialakuló gyors (γ) oszcillációk létrejöttét, illetve az interneuron hálózat – piramisajt kölcsönhatást vizsgálták. Ez a modell is az előbb bemutatotthoz hasonlóan idegsejtek membrán-áramainak szimulálására épül (konduktancia alapú modell), a modellben 16–16 darab részletes, több-kompartmentes interneuront és piramisajt használtak, melyeket gyors GABA_A gátló szinapszisokkal és NMDA, illetve AMPA típusú serkentő szinapszisokkal kapcsolnak össze, mindenkit-mindenkivel módon. Szimulációs kísérleteikkel belátják, hogy a korábbról ismert interneuron hálózat generálta gamma oszcilláció [146] kiegészíthető interneuronok és piramisajt által együttesen generált populációs gamma oszcillációvá, ha a piramisajt szinkronizált tüzelése az interneuronok lassan változó serkentését képes létrehozni, illetve, ha ez a lassan oszcilláló depolarizáció nagyjából azonos minden interneuron esetén. Modelljükben jól megfogalmazható mechanizmust adnak a szinkronizált gamma oszcilláció kialakulására az általuk vizsgált rendszerben: a piramisajt tonikus serkentése ritmikus tüzelést vált ki ezekben a sejteket, melyek NMDA szinapszisokon keresztül lassan depolarizálják az interneuronokat. Ez a lassú depolarizáció gamma oszcillációt vált ki az interneuron hálózatból, s ha a depolarizáció mértéke elegendően homogén az interneuronok között, – amit a valós rendszerben a nagy konvergencia biztosít, a modellben pedig a mindenki-mindenkivel kapcsolatrendszer – akkor az oszcilláció szinkronizálódik. A szinkronizált gamma frekvenciájú IPSP-k rezonálnak a piramisajt repetitív tüzelésével és szinkronizálják a piramisajt oszcillációját is. A kísérletekben megfigyelt és az oszcilláció stabilizálásában szerepet játszó interneuronális spike-dubletteket modelljükben az interneuronok

gyors (AMPA) serkentése hozza létre abban az esetben, ha a piramis sejtek szinkronizációja felépült.

Whittington és mtsai. (1998) Traub és mtsai. korábbi modelljét használja – átalakítások után, fiziológiai mérések mellett – egy vizsgálatra, melyet – mondhatjuk talán így – a computational neuropharmacology égisze alatt végeztek el: olyan kémiai vegyületek hatását vizsgálja neurális oszcillációkra, melyek klinikai és farmakológiai hatásai ismertek. A modellben két, térben elhelyezett sejtcsoportot vizsgálnak (gátló interneuronokat és serkentő principális sejteket), majd korábbi eredményeiket reprodukálva, kiegészítve térben és időben szinkronizált gamma oszcillációt hoznak létre. A vizsgálat fő eleme, hogy transzverzális hippocampusz szeleteket készítettek és ezeket helyezték morphint, vagy β -endorphint tartalmazó oldatba. A szimulációban ezeknek a szerekeknek a hatását a GABA_A szinapszisok szinaptikus erősségének csökkentésével érték. Mérésekkel és szimulációkkal mutatták meg, hogy az interneuron hálózat kapcsolatainak eliminálása, vagy erősségük jelentős csökkentése a hosszútávú szinkronizációt megszünteti úgy, hogy lokálisan megmaradhat a ≈ 40 Hz-es oszcilláció.

Borisyuk és Hoppensteadt (1999) cikkében az előzőekben ismertetett modellektől eltérő megközelítéseket, az úgynevezett fázismodellt [80] és az amplitúdó modellt [169] alkalmazza. Itt a hippocampuszt absztrakt, nemlineáris differenciálegyenlet rendszerekkel írják le, lehetővé téve oszcillátorok viselkedésének vizsgálatát a frekvencia és az idő doménban. Modellükben a szepto-temporális tengellyel párhuzamosan futó, láncba kötött hippocampális „egységek” gamma sajátfrekvenciájú oszcillációját modulálja két theta frekvenciájú input, melyek egyikét az entorhinalis kéreggel, másikat a szeptummal azonosítják. Modelljüket arra a hipotézisre építik, hogy az inputok térbeli eloszlása, – mely korábbi kísérletek alapján topografikus organizációt is mutat – szinkronizált oszcillációk kialakulásához vezető késleltetéseket eredményezhet. Fázismodelljük segítségével, analitikus számításokkal és számítógépes szimulációkkal megmutatják, hogy a hippocampális oszcillátorok fáziscsatolási mintázatai az inputok relatív fázisainak különbségétől függenek, és bizonyos esetekben fáziscsatolt állapotok alakulhatnak ki a szepto-temporális tengely hosszában. Az amplitúdó modellel végzett számítógépes szimulációkban különféle kapcsolat-típusokat próbálnak ki (lokális, lokális+hosszútávú, véletlen, extra-hippocampális inputtal és anélkül) és azono-

sítják az egyes típusokhoz tartozó térbeli aktivitás mintázatot. Megmutatják, hogy stacionárius viselkedésből Hopf bifurkációval oszcillációba megy át a rendszer (mint [169]-ben általában). Modelljükben megállapítják a két külső inputnak az oszcillátor-láncre gyakorolt hatását: ezek szerint az entorhinalis input a nagyfrekvenciás komponenst szolgáltatja (ennek megszüntetésekor theta oszcilláció marad fenn), míg a szeptális input a theta frekvenciájú oszcilláció létrejöttéért felelős.

White és mtsai. (2000) szintén konduktancia alapú modellel kísérleteztek. Ők theta és a hozzá kapcsolódó gamma oszcillációt két, kísérletileg kimutatott szinapszis típusal ($GABA_{A,fast}$, $GABA_{A,slow}$) rendelkező interneuron csoportok részvételével modellezték. Szimulációikban két interneuron csoportot használnak, melyek között nagyon finoman hangolt szinaptikus erősségeket kellett beállítaniuk ahhoz, hogy a kívánt jelenséget, – a theta-gamma ritmust – a modell létrehozza. Szükséges volt, hogy az azonos szinapszissal rendelkező interneuron osztály sejtjei az azonos osztályba eső más sejteket erősen idegezzék be, azonban a $GABA_{A,fast} \rightarrow GABA_{A,slow}$ kapcsolatoknak gyengéknek kellett lenniük. Hasonlóan erős feltétel volt, hogy a sejtek homogének legyenek egy populáción belül, illetve a külső meghajtás is homogéneen érkezzon az egyes sejtekre. Autonóm theta-gamma oszcilláció generálásán felül azonban megmutatták, hogy a hálózat még heterogén elemekkel is képes gyenge, fázis-szórt periodikus bemeneteket erősíteni és szinkronizálni, ami arra utal, hogy egy ilyen hálózat rezonátorként működhet külső fázikus bemenetek modulálásához.

Denham és Borisyuk (2000) is a Wilson-Cowan modellt (amplitúdó modellt) [169] használja a mediális szeptum–hippokampusz visszacsatolás vizsgálatára. Modelljükben két egységet használnak, azaz négy csatolt nemlineáris differenciál egyenletből álló egyenlet rendszert, melyek a leírt területek serkentő és gátló sejtpopulációinak aktivitását írják le. Numerikus bifurkáció analízissel megmutatják, hogy stacionárius állapotból Hopf bifurkációval a négy egyenletből álló rendszer oszcillációba vihető át, majd kétdimenziós paraméterter feltérképezéssel azonosítják azt a paraméter tartományt, melyben megtalálható a vonzó határciklus. Vizsgálataikkal megmutatják, hogy a kialakult oszcilláció frekvenciája a szeptohippokampális rendszerre vonatkozó paraméterek széles tartományában alig változik, azt nagyrészt csupán az agytörzsből érkező felszálló pályákkal kapcsolatos paraméterek modulációja képes megváltoztatni, illetve megmutatják, hogy az ál-

taluk használt, – Denham és Borisjuk szavai szerinti – minimális modell is képes a szeptális és hippokampális időzítés viszonyok reprodukálására. Ezeket az eredményeiket az irodalomból ismert fiziológiai kísérletekhez – melyekben különféle, a szepto-hippokampális rendszeren belül, illetve az agytörzs–szepto-hippokampális rendszer között ható neuromodulátorok hatását vizsgálták – hasonlítják.

Térben szeparált neuron együttesekben kialakuló γ és β (10–29 Hz) oszcillációkat tanulmányoznak Bibbig és mtsai. (2001, 2002) olyan részletes, többkompartmentes modellekkkel, ahol a szinapszisok erősségének változását az oszcillációk időskáláján is figyelembe veszik. Hebbi típusú tanulást vezetnek be mind a serkentő→serkentő, mind a serkentő→gátló, mind a gátló→serkentő kapcsolatok esetében. Korábbi munkákhoz [142, 165] hasonlóan a spike-dublettek szerepét hangsúlyozzák a térben egymástól nagy távolságban (≥ 8 ms) lévő idegsejtcsoportok szinkronizálódása esetén. Szimulációkkal pontosan meghatározzák a dublettek populációs időzítéshez szükséges tulajdonságait, kialakulásának feltételeit, a sejtek oszcillációjának fázisviszonyait és a tanulás (szinaptikus módosulás) szerepét az oszcilláció stabilitásában. Megállapítják, hogy igen nagy távolságokban a gamma frekvenciájú oszcilláció szinkronizálódása, lévén annak rövid periódusideje, csak gyors axonális ingerület terjedés segítségével jöhet létre, azaz például a fehérállományban futó axonkötegek segítségével. Olyan területek között, melyek a szürkeállományon keresztül kapcsolódnak egymáshoz, – tehát a neurális jelek csak lassan terjedhetnek a területek között – a gamma oszcillációk frekvenciája a két terület között eltérővé válik, majd a kölcsönhatás következtében területek béta frekvenciájú oszcillációban szinkronizálódnak.

Wang (2002) biofizikai (konduktancia alapú) modelljében a theta oszcilláció szeptális pacemaker hipotézise mellett érvel, két sejtpopulációt felhasználva. Az egyik egy szeptális, önmagától oszcilláló, GABA_A szinapszisokkal összekapcsolt sejtekből álló hálózat, melynek tüzelési mintázatát egy alacsony küszöbű, nem-inaktiválódó kálium áram teszi jellegzetessé: a gamma frekvenciatartományban generált tüzelések klaszterekbe szerveződnek miatta, mely klaszterek theta frekvenciával követik egymást. A másik sejtcsoport a hippokampo-szeptális sejtek csoportja, melyben kalcium- és hiperpolarizáció aktiválta depolarizáló áramok (I_h) is szerepet kapnak. Számítógépes szimulációk segítségével Wang megmutatja, hogy a szeptális GABAerg hálózat gamma frekvenciájú tüzelései szinkroni-

zálódnak, de a theta-beli szinkronizálódás nem következik be. Ennek oka abban keresendő, hogy a szinaptikus gátlás akkor képes sejtek oszcillációjának szinkronizálására, ha a szinaptikus időállandó megfelelően nagy az oszcilláció periódusidejéhez képest [159, 160, 166]. Jelen esetben a $GABA_A$ receptor csatornák bomlási időállandója ≈ 10 ms, a gamma oszcilláció periódusideje ≈ 25 ms, a theta pedig ≈ 100 ms volt. A szeptális sejtekkel ellentétben a hippocampális sejteknek nincs kitüntetett tüzelési frekvenciájuk, az a serkentő áramnak lineáris függvénye. Theta frekvenciában hajtva ezeket a – szintén $GABA_A$ receptorokat expresszáló – sejteket, Gauss eloszlást követő depolarizáló árammal, szinkronizáció nem volt megfigyelhető. Ugyanakkor a modell jóslata szerint a két sejtpopulációt egymással kölcsönösen összekötve szinkronizáció alakul ki. Ennek jellegzetessége, hogy a szepto-hippocampális sejtek mind gamma, mind theta ritmusa szinkronizált, ami a hippocampo-szeptális sejtek membránpotenciál oszcillációjában is tükröződik: ezek theta ciklusonként egy-két akciós potenciált generálnak, IPSP-ikben pedig megtalálható a gamma komponens is.

Az itt felsorolt munkák, – melyek csupán érzékeltetni tudják az irodalomban fellelhető tanulmányok sokaságát – képezték többek közt a továbbiakban bemutatott vizsgálatok elméleti előzményeinek egy részét. Ezek részletes tanulmányozása segítséget nyújtott az alkalmazható technikák áttekintésében és használatában, eredményeik megalapozták azt az irányvonalat, mely mentén továbbhaladtunk, illetve melyekre építeni tudtuk kísérleteinket. Néhány esetben a szerzőikkel való kommunikáció segített mélyebb bepillantást nyerni az általuk felhasznált mérési eredmények és matematikai technikák alkalmazásába.

Végül pár szóban szeretném megismertetni az Olvasót magával a *mindennapi munkával*, mellyel „bepiszkolja” kezét a kutató. A felsorolt tanulmányokból is látszik, hogy az ötletek előzetes, gyors ellenőrzéséhez papírt és ceruzát lehet használni, felvázolva egy lehetőséget, annak kvalitatív tulajdonságait megvizsgálva. A végső szó legtöbbször azonban – esetemben legalábbis – a számítógépé. Az ötletek és a matematikai egyenletek számítógép programmá transzformálása sokszor messze nem egyértelmű és mindig időigényes, fáradságos munka. Ritkán, de olykor mégis előfordult, hogy valamely feladat nagyon hatékony elvégzéséhez az – ismereteink szerinti – végletekig optimalizált kódot írtunk, legtöbbször a C, vagy a C++ nyelveken. Túlnyomórészt azonban magasabb szintű program-

nyelveket, programcsomagokat használtunk. Ezekről nem sok értelme van részletekbe menő összefoglalót írni, mert a ma használt csomag holnapra elveszíti támogatottságát és eltűnik [127], helyette más programok jelennek meg. Napjainkban két általános neurális modellező programcsomag terjedt el leginkább, a NEURON (<http://neuron.duke.edu/>) valamint a GENESIS (a *General Neural Simulation System*) (<http://www.genesis-sim.org/>), melyeket konduktancia alapú modellekkel foglalkozók leginkább használnak. Ahhoz, hogy meggyőződjünk programunk jóságáról, általában több, egymástól független eszközzel is kipróbáltuk az egyenletek implementációját (pl. XPP [56], Octave) és akkor elégedtünk csak meg, ha az eredmények közel voltak egymáshoz, vagy legalábbis a különbségek okát meg tudtuk magyarázni.

Csatolt theta és gamma oszcilláció kialakulása a hippocampusz CA3 régió gátló interneuron-hálózatban

Dolgozatom jelen fejezetében megismertetem az Olvasót azokkal az eredményekkel, melyeket a Kiss és mtsai, 2001, illetve az Orbán és mtsai, 2001 publikációkban jelentettünk meg. A fejezetben kifejtendő téziseim a következők:

- A hippocampusz CA3 régió interneuron hálózata képes belsőleg generált robusztus, koherens gamma frekvenciájú oszcilláció kialakítására, illetve rezonanciára külső fázikus gerjesztő inputtal
- A jelterjedés véges sebességét figyelembe véve hippocampális CA3 interneuron hálózat gamma frekvenciájú oszcillációja theta frekvenciában modulálódik

Amint azt az 1.2.3. fejezetben kifejtettem, szinkronizált gamma oszcilláció generálását mind intra-, mind extra-hippocampális forrásoktól eredeztetik. A következőkben amellet fogok érvelni a computational neuroscience egyik eszközének, a konduktancia alapú, biológiailag realiztikus idegsejt-leírásnak használatával, hogy egy fiziológiai szempontból megalapozott gátló sejtmodell-hálózat önmagában képes koherens, theta frekvenciával modulált gamma oszcillációt létrehozni.

2.1. Módszerek

A matematikai modell részletes leírása, az egyenletek, illetve a paraméter-intervallumok megtalálhatók [121] függelékében.

2.1.1. A sejtmodell

Az idegsejtek leírására a Hodgkin-Huxley formalizmust (HH) használtuk [79], mely modell, a Hodgkin és Huxley által vizsgált nátrium és kálium ion áramok mellett további ioncsatornákat is figyelembe véve, alkalmas egy általánosságban vett idegsejt ingerületi folyamatainak leírására. Tömören a HH-modell a következő egyenletekben foglalható össze:

$$C_M \frac{dV(t)}{dt} = I_{\text{ext}}(\cdot) - I_M(t) \quad (2.1)$$

$$I_M = I_{\text{Na}}(V, t) + I_{\text{K}}(V, t) + I_L(V) \quad (2.2)$$

$$I_L(V) = g_l (V(t) - E_L) \quad (2.3)$$

$$I_x(t) = g_x (V(t), t) (V(t) - E_x), \quad x \in \{\text{Na}, \text{K}\} \quad (2.4)$$

$$g_x (V(t), t) = \bar{g}_x z (V(t), t), \quad x \in \{\text{Na}, \text{K}\}, \quad z \in \{m, h, n\} \quad (2.5)$$

$$\frac{dz(V(t), t)}{dt} = \alpha(V(t))(1 - z(t)) - \beta(V(t))z(t) \quad (2.6)$$

A (2.1)–(2.6) modell egy ekvipotenciális membrán szakasz leírására alkalmazza az Ohm törvényt úgy, hogy a membrán kapacitást (C_M) a sejtbe injektált, külsőleg adott (I_{ext}) árammal, illetve a membránba ágyazott, fehérjék alkotta ioncsatornákon keresztül folyó (I_M) ion árammal tölti, kialakítva az időfüggő membránpotenciált ($V(t)$) (2.1). Az eredeti HH modellben két aktív (nátrium $I_{\text{Na}}(V, t)$, kálium $I_{\text{K}}(V, t)$) azaz membránpotenciáltól és időtől függő konduktancián ($g_x (V(t), t)$) átfolyó, és egy passzív (szivárgási $I_L(V)$) ion áram szerepel. Az egyes áramok hajtóereje a mindenkor aktuális membránpotenciál és az egyes ionok egyensúlyi potenciáljának (E_x , a Nernst egyenletből számítható) különbsége. Az aktív áramokhoz tartozó konduktanciák pillanatnyi nagyságát megszabja a csatorna maximális konduktanciájának (\bar{g}_x) – mely az adott ioncsatorna sűrűségével arányos mennyiség –, illetve a csatornát alkotó ún. kapukat leíró valószínűségi vál-

tozók valamely hatványának (nátrium esetében m^3h , kálium esetében n^4) szorzata. A kapuk nyitott állapotának valószínűségét elsőrendű kinetika szabályozza (2.6), melyben az átmeneti valószínűségek (zárt→nyitott $\alpha(V(t))$, nyitott→zárt $\beta(V(t))$) a membránpotenciál függvényei.

Az 1950-es években pénztárgéppel számolt modell sikere annak köszönhető, hogy egyszerűen képes megragadni a neurális membrán ingerületbe hozhatóságát, az akciós potenciál időbeli lefutását. Konduktancia alapú modellezéshez mind a mai napig ezt a keretet alkalmazzák [95], mert tetszés szerint egyszerűsíthető, illetve tehető komplexebbé. Utóbbit új ion áramok bevezetésével szokás elérni, előbbit a négy dimenzió redukálásával (pl. ld. [114]).

Hodgkin és Huxley modelljét ki lehet terjeszteni sejtek térbeli leírására is úgy, hogy a fenti egyenleteket a

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = c_M \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_M}$$

kábelegyenlettel – melyben r_i (Ω/cm) az egységnyi hosszra eső hosszirányú, r_M ($\Omega \cdot \text{cm}$) pedig az egységnyi hosszúságú kábelben meglévő keresztirányú (membrán) ellenállás, c_M (F/cm) az egységnyi hosszúságra eső membránkapacitás – kombináljuk. Az így kapott matematikai modell már meglehetősen bonyolult, tér-időbeli mintázat képződést ír le. Ennek számítógéppel történő szimulációjához az ún. kompartmentális modellezési technikát szokás használni, melyben a kábelt ekvipotenciálisnak tekinthető szakaszokra, kompartmentekre osztják, – térben diszkrétizálják az egyenletet – és minden kompartment potenciáljának leírásához a (2.1)–(2.6) egyenleteket használják:

$$\begin{aligned} C_M \frac{dV_M}{dt} &= \frac{(E_M - V_M)}{R_M} + \sum_k [(E_k - V_M) G_k] + \\ &+ \frac{(V'_M - V_M)}{R'_a} + \frac{(V''_M - V_M)}{R_a} + \\ &+ I_{\text{inject}} + I_{\text{syn}}, \end{aligned}$$

ahol C_M (F) a membrán adott szakaszának átlagos kapacitása, R_M (Ω) a membrán adott szakaszának membrán ellenállása, G_k (Siemens) a k . ion vezetőképessége

az adott kompartmentben, E_k (V) pedig a reverzál potenciálja. A szomszédos kompartmentek V'_M és V''_M (V) membránpotenciáljai az adott kompartmentéhez az R'_a és R_a (Ω) ún. axiális ellenállásokon keresztül kapcsolódnak.

Korábbi munkákhoz hasonlóan [159] hippokampális CA3 interneuron sejtmodellünket, az ilyen sejtek elektrotonikus kompaktsága miatt ekvipotenciálisnak tételeztük fel, s a fent ismertetett egyenleteket használtuk leírásukra azzal az egyszerűsítéssel, hogy a nátrium csatorna m kapuját végtelenül gyorsnak feltételezve, azt nem a (2.6) típusú differenciálegyenlettel írtuk le, hanem az m változó minden időpillanatban az adott $V(t)$ -nek és megfelelő $t \rightarrow \inf$ határértéket vette fel, így egy három dimenziós sejtmodellt kaptunk.

A [121]-ben megtalálható paraméterekkel a sejtmodell reprodukálta a CA3 interneuronok alapvető tüzelési mintázatát: az akciós potenciálokat rövid utó-hyperpolarizáció (AHP) követte, illetve konstans inputtal ellátva a sejtmodell periodikusan akciós potenciálokat generált.

Az Olvasó felteheti a kérdést, hogy miért pont ezt a sejtmodellt választottuk. Miért ilyen egyszerűt? Vagy miért ilyen bonyolultat, hiszen további egyszerűsítések is megtehetőek lehettek volna? A kérdésre nem lehet azt a választ adni, hogy ez pontosan *a tökéletes modell*, mert ilyen nincs. Az irodalomból ismert további áramokkal reprodukálhatóvá váltak volna az akciós potenciál újabb jellegzetességei, a modellt térbeli kiterjedéssel ellátva modellezhetőkké válhattak volna térben elhelyezett, a dendritfán különböző helyeken lévő szinapszisok, ám úgy ítéltük, ezek a részletek feleslegesek a hálózati viselkedés modellezéséhez. További egyszerűsítéseket pedig azért nem tettünk (pl. integrate-and-fire neuron), mert a periodikus viselkedés modellezésén túl olyan *gerjeszthető* rendszer leírására törekedtünk (a HH modell ilyen, kicsi injektált áram esetén meglévő stabil fixpontja, elérve egy küszöb serkentést szubkritikus Hopf bifurkációval instabilizálódik, és kialakul egy nemzérő frekvenciájú határciklus – II. típusú membrán), mely számot tud adni a sejtmembrán szintjén létrejövő jelenségekről, mint például a sejtek küszöb alatti rezonanciája, vagy az ioncsatornák kölcsönhatásából eredő akciós potenciál generálás képessége és alakja.

2.1.2. A hálózat modellje

A 2.1.1. fejezetben leírt sejteket GABA_A szinapszisokkal kapcsoltuk össze:

$$I_{\text{syn}} = g_{\text{syn}} s (V(t) - E_{\text{syn}}), \quad (2.7)$$

ahol a maximális konduktancia értékét $\bar{g}_{\text{syn}} = 1 \frac{S}{m^2}$ -re, a reverzál potenciált $E_{\text{syn}} = -75$ mV-ra állítottuk be [30]. Az s kapuváltozó, mely a nyitott állapotban lévő szinaptikus ioncsatornákat (Cl^-) reprezentálja, a HH-keretet kölcsönvéve, elsőrendű kinetikának engedelmeskedik [157]:

$$\frac{ds}{dt} = \alpha F(V_{\text{pre}}) (1 - s) - \beta s, \quad (2.8)$$

melyben az $F(V_{\text{pre}})$ szigmoid függvény a normált poszt-szinaptikus transzmitter-receptor komplex koncentrációt adja meg. Az így [121] leírt GABA_A szinapszisban keletkező IPSP felfutási ideje 10 ms, minimális értéke körülbelül -67 mV.

Szimulációinkban minden összekapcsolt sejtpár közötti kapcsolat erőssége azonos volt, minthogy térbeli jelenségek vizsgálatát ezzel a modellel nem kívántuk elvégezni. Sejtek közötti szimmetrikus kapcsolatok is megengedettek voltak, pontosabban ha egy A sejt beidegezte B sejtet, az nem befolyásolta a fordított irányú $B \rightarrow A$ kapcsolat létrehozását. Wang és Buzsáki (1996) megmutatták, hogy a szinkronizáció létrejöttében leginkább az egy sejtre eső szinaptikus kapcsolatok száma, mint a relatív konnektivitás fontos. Eredményeik szerint, véletlen kapcsolatrendszerű modelljünkben, sejtenként 40 szinaptikus kapcsolat elegendő szinkronizált tüzelések kiváltásához. Ez a szám lokálisan véletlen kapcsolatokkal tovább csökkenthető [145]. Modell szimulációink nagy részében $N = 50$ idegsejtet használtunk, ezért a hálózatot teljesen összekapcsoltnak tekintettük.

2.1.3. Stimulus

Három alapvető paradigmát vizsgáltunk, melyek lényegében a sejtekbe injektált stimulus minőségében különböztek egymástól. A három stimulus hatásának vizsgálata alkotja e dolgozat jelen részének lényegét.

- Az első esetben sejtenként és időben konstans áram érkezett minden sejtre, melyet egyenáramú amplitúdója (I_{DC}) jellemzett

- A második esetben az egyenáramú komponens mellett a sejtek periodikus inputot is kaptak úgy, hogy annak amplitúdója (I_{AC}), frekvenciája (f_{input}), és fázisa (ϕ_{input}) sejtenként megegyező volt
- A harmadik esetben a ϕ_{input} érték sejtenként különbözött

A fenti három eset mindegyikében a sejtek valamekkora nagyságú depolarizáló áramot is kapnak, mely biztosítja, hogy autonóm oszcillátorként viselkedjenek. Ez a depolarizáció a szeptális kolinerger rostokon, vagy a perforans pályán érkező innerváció eredményét modellezi [108]. A periodikus serkentés f_{input} frekvenciája a gamma frekvencia tartományba esett. Ez a fázikus input az entorhinalis kéreg periodikus innervációját hivatott leírni [40]. A ϕ_{input} fázisok különbözősége pedig a perforans pályán, az axonális ingerület-vezetés kis sebessége ($\approx 0.5 \frac{mm}{ms}$ a Schaffer-kollaterálisokban [8]) miatt bekövetkező inger késéseket vezet be a modellbe.

2.1.4. Adatanalízis

A következőkben felsorolom azokat a függvényeket, melyeket a hálózat szinkronizációjának vizsgálatára használtunk.

Első lépésként a szimuláció nyers adatának számító N darab $V_i(t)$ membránpotenciál-idő függvényből a sejtek tüzelésének időpontjait ($t_i^{spiking}$) számítottuk ki. Az így kapott számokból létrehozunk N darab $[0,1]$ sorozatot ($F_i^\tau(l)$), egy τ szélességű időablakot végigtolva a $t_i^{spiking}$ -k alkotta számsoron:

$$t_i^{spiking} := \left\{ t \mid V_i(t) = \Theta_{firing} \wedge \dot{V}_i(t) \geq 0 \right\} \quad (2.9)$$

$$F_i^\tau(l) := \left| t_i^{spiking} \cap \{ t \mid l\tau \leq t < (l+1)\tau \} \right| \quad (2.10)$$

Az időbeli összefüggések vizsgálatára a Wang és Buzsáki (1996) által is használt kereszt-korrelációs mértéket használtuk:

$$\kappa_{ij}^\tau = \frac{\sum_{l=0}^{K-1} F_i^\tau(l) F_j^\tau(l)}{\sqrt{\sum_{l=0}^{K-1} F_i^{\tau^2}(l) \sum_{l=0}^{K-1} F_j^{\tau^2}(l)}}, \quad (2.11)$$

ahol $K = \frac{T}{\tau}$, a teljes szimulációs idő (T) alatti időablakok száma.

A teljes hálózat szinkronitásának jellemzésére ennek a κ_{ij}^τ -nak minden neuron párra vett összegét használtuk (κ^τ), melyet normálva ($\eta = N(N-1)/2$) a teljesen szinkronizált állapotot a $\kappa^\tau = 1$ jellemzi:

$$\kappa^\tau = \frac{1}{\eta} \sum_{i=2}^N \sum_{j=1}^{i-1} \kappa_{ij}^\tau \quad (2.12)$$

Ahhoz, hogy a szinkronizáltságban bekövetkező változásokat vizsgálni tudjuk bevezettünk egy időfüggő szinkronitás mértéket:

$$\kappa^{\tau, T'}(t) = \frac{1}{\eta} \sum_{i=2}^N \sum_{j=1}^{i-1} \frac{\sum_{l=\lfloor \frac{t}{\tau} \rfloor}^{\lfloor \frac{t+T'}{\tau} \rfloor} F_i^\tau(l) F_j^\tau(l)}{\sqrt{\sum_{l=\lfloor \frac{t}{\tau} \rfloor}^{\lfloor \frac{t+T'}{\tau} \rfloor} F_i^{\tau^2}(l) \sum_{l=\lfloor \frac{t}{\tau} \rfloor}^{\lfloor \frac{t+T'}{\tau} \rfloor} F_j^{\tau^2}(l)}}, \quad (2.13)$$

azaz egy T' hosszúságú időablakot tolunk végig az $F_i^\tau(l)$ jelsorozaton τ eltolással és minden időablakban kiszámoljuk (2.12)-t. A T' értéket 40 ms-ra állítottuk be. τ értékét, azaz az egyidejűnek tekintett tüzelések között megengedett maximális időt 4 ms-ra állítottuk, mert mérési eredmények [34, 166] azt mutatják, hogy szinkronizáltan oszcilláló interneuronok hálózatában a fáziskésés körülbelül 3 ms körül van.

A hálózat viselkedésében a hálózat „aktivitásának”, azaz az egy rövid időablakba összesen eső tüzelések számának vizsgálatával is találhatunk mintázatokat:

$$a^{\tau, T'}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{l=\lfloor \frac{t}{\tau} \rfloor}^{\lfloor \frac{t+T'}{\tau} \rfloor} F_i^\tau(l) \quad (2.14)$$

ami numerikus szempontból kedvezőbben számítható, mint (2.13).

Periodikus folyamatok jellemzésére három mértéket használtunk.

- a pillanatnyi frekvenciát ($f_i(t)$), mely a tüzelések közt eltelt idő (interspike interval, ISI) reciproka
- az egyes sejtek pillanatnyi frekvencia sorozatát átlagolva minden sejt esetén megállapítottuk a sejt átlagos frekvenciáját (\bar{f}_i), majd ezeket az értékeket

a sejtekre átlagolva megkaptuk a hálózat átlagos frekvenciáját (\bar{f}_{net}). A hálózat sajátfrekvenciájának azt az \bar{f}_{net} értéket neveztük, melyet a hálózat akkor produkál, mikor konstans árammal hajtjuk meg

- Kiszámítottuk a $\kappa^{\tau, T'}(t)$, illetve az $a^{\tau, T'}(t)$ függvények teljesítmény spektrumát.

2.1.5. Numerikus módszerek

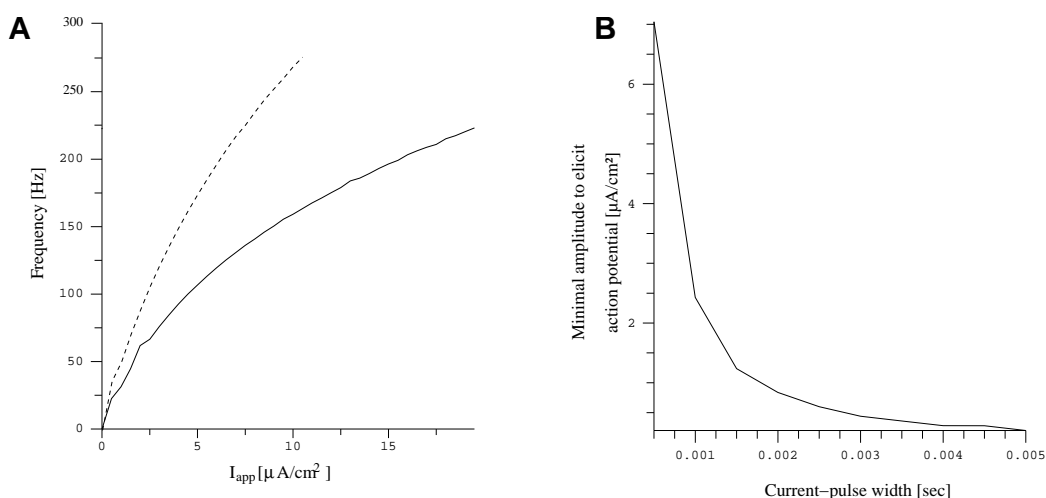
Szimulációs programjainkat a GENESIS (2.1-es verzió) nevű neurális szimulátor nyelvén írtuk [27], mely egy objektum-orientált, magas szintű programozási nyelv Linux operációs rendszerre. 10^{-5} s-os időlépéssel végzett forward Euler integrálási módszert használtunk, a szimulációk ideje (T) 0.5–2 s volt. Adatanalízisre az Octave (2.0.16.92-es verzió) nevű numerikus matematikai programot használtuk.

2.2. Eredmények

2.2.1. Konstans serkentő áram

A 2.1.3. fejezetben említett legegyszerűbb esetben a hálózat minden sejtjét azonos áramgenerátorral hajtottuk meg, hogy a modell alapvető tulajdonságait feltérképezzük. Ezzel a stimulációval mind sejtszintű tulajdonságokat (mint például az adott nagyságú áram által kiváltott oszcilláció frekvenciájának áram amplitúdó függése, vagy az ún. chronaxia-reobázis görbe), mind alapvető hálózati tulajdonságokat (szinkronitás mértékének függése a konnektivitástól, vagy a hálózat átlagfrekvenciája adott gerjesztés hatására) vizsgálható. Vizsgálataink ezen része túlnyomórészt a Wang és Buzsáki (1996) által végzett vizsgálatok reprodukcióját tartalmazza (2.1. ábra).

A sejtek a megfigyelésekkel összhangban nagy frekvenciájú periodikus akciós potenciál generálásra képesek [102, 173] (2.1A. ábra) és kis amplitúdójú áramimpulzussal ingerületbe hozhatók (reobázis értékük $0.2 \frac{\mu A}{cm^2}$) (2.1B. ábra).



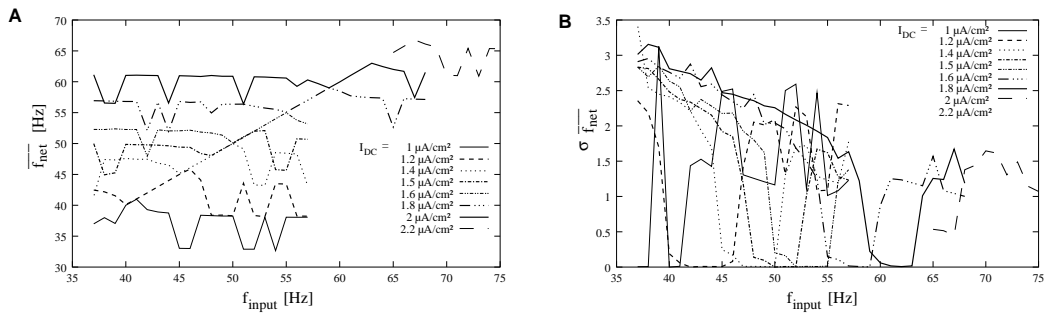
2.1. ábra.

Konstans serkentő áram hatása izolált interneuronokra és az interneuron hálózatra. (A) az izolált sejt (szaggatott vonal), és a hálózat (folytonos vonal) átlagfrekvenciájának alakulása a sejtbe, illetve sejtekbe injektált azonos amplitúdójú depolarizáló áram hatására. A hálózat gátló volta miatt az összekapcsolt és egymást kölcsönösen gátló sejtek együttes rendszere kisebb frekvenciával oszcillál, mint az azonos áram hatásának kitett izolált sejtek. (B) a sejtmodellre jellemző chronaxiareobázis görbe (tüzelést kiváltó minimális áram impulzus amplitúdó az impulzus szélességének függvényében).

2.2.2. Sejtenként homogén, időben periodikus serkentő áram

A következő paradigmában szinuszosan (illetve néhány szimulációban négyszögjellel) változó, időben periodikus váltóáramú komponens is adunk a konstans depolarizációhoz. Ekkor a sejtekre érkező serkentés konstans komponense a hálózat neurális elemeire érkező összes, a vizsgált CA3 interneuron hálózaton kívüli tartományból érkező tonikus serkenő hatást [64, 113] modellező áram. Az entorhinalis kéregből a perforans pályán keresztül érkező periodikus hatás mind az interneuronokat, mind a piramis sejteket eléri, melyek szintén beidegzik az interneuronokat. Modellünkben a periodikus input az interneuronokra érkező összes periodikus hatást jelenti. A két komponens összegeként adódó bruttó hatás mindig nem-negatív, azaz a sejtbe befelé folyó áram, mely minden időpillanatban azonos nagyságú minden sejt esetében.

Amikor a serkentő stimulus frekvenciáját a hálózat sajátfrekvenciájához (ld.



2.2. ábra.

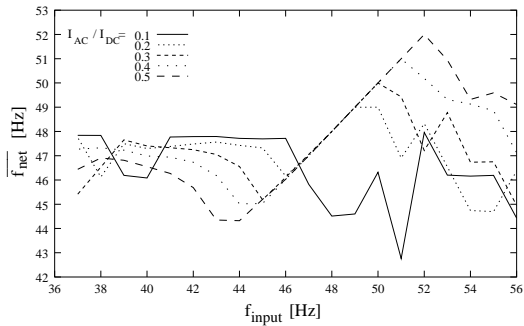
Hálózati rezonancia periodikus serkentés hatására. Az átlagos hálózati frekvencia (A) és szórás (B), mint a stimulus frekvenciájának (f_{input}) függvénye. A különféle vonaltípusok különféle egyenáramú komponensekhez (I_{DC}) tartozó görbéket reprezentálnak, a váltóáramú komponens amplitúdója (I_{AC}) rögzített, $\frac{I_{AC}}{I_{DC}} = 0.3$. Minden görbét három szimuláció átlagából számoltunk.

a 2.1.4. fejezetet) közeli értékre állítottuk be a hálózat képes volt pontosan követni a stimulus oszcillációját, mintegy identitás operátorként másolva a serkentő frekvenciát (2.2A. ábra). Ez egyfajta rezonancia jelenség, melyet az is megerősít, hogy ezekben a frekvencia tartományokban az egyes sejtek átlagfrekvenciájából a hálózat esetében számolt eloszlás szórása ($\sigma_{f_{net}}$) közel nullára esik le (2.2B. ábra). Korábbi eredményeinkből tudjuk, hogy a stimulus egyenáramú komponensének amplitúdója határozza meg a hálózat sajátfrekvenciáját (2.2A. és 2.1A. ábrák), periodikus gerjesztéssel végzett vizsgálataink szerint váltóáramú komponensének amplitúdója pedig azért a frekvencia intervallumért felelős, melyben a hálózat követni képes az inputot oszcillálását (2.3. ábra). Az $\frac{I_{AC}}{I_{DC}}$ hányados növekedtével ennek az intervallum mérete nőtt, közepe a mindenkori I_{DC} által megszabott hálózati sajátfrekvenciánál volt.

A pillanatnyi frekvencia kvalitatíven más viselkedést mutat abban az esetben, mikor a hálózatot sajátfrekvenciája körüli frekvenciájú stimulussal gerjesztjük, illetve mikor attól távoli, a hálózat által nem követhető frekvenciával (2.4A. ábra).

Utóbbi esetben egyfajta „super-periodicitás” jelent meg, azaz az egyes neuronok pillanatnyi frekvenciái időben egymással szinkron periodikus viselkedést mutattak, a sejtek tüzelése gyorsult, majd egy maximális érték elérése után lassult, hogy a minimum után ismét gyorsuljon. Ez a lebegés-szerű jelenség nem figyelhető meg abban az input frekvencia intervallumban, mikor a hálózat követni

2.3. ábra.



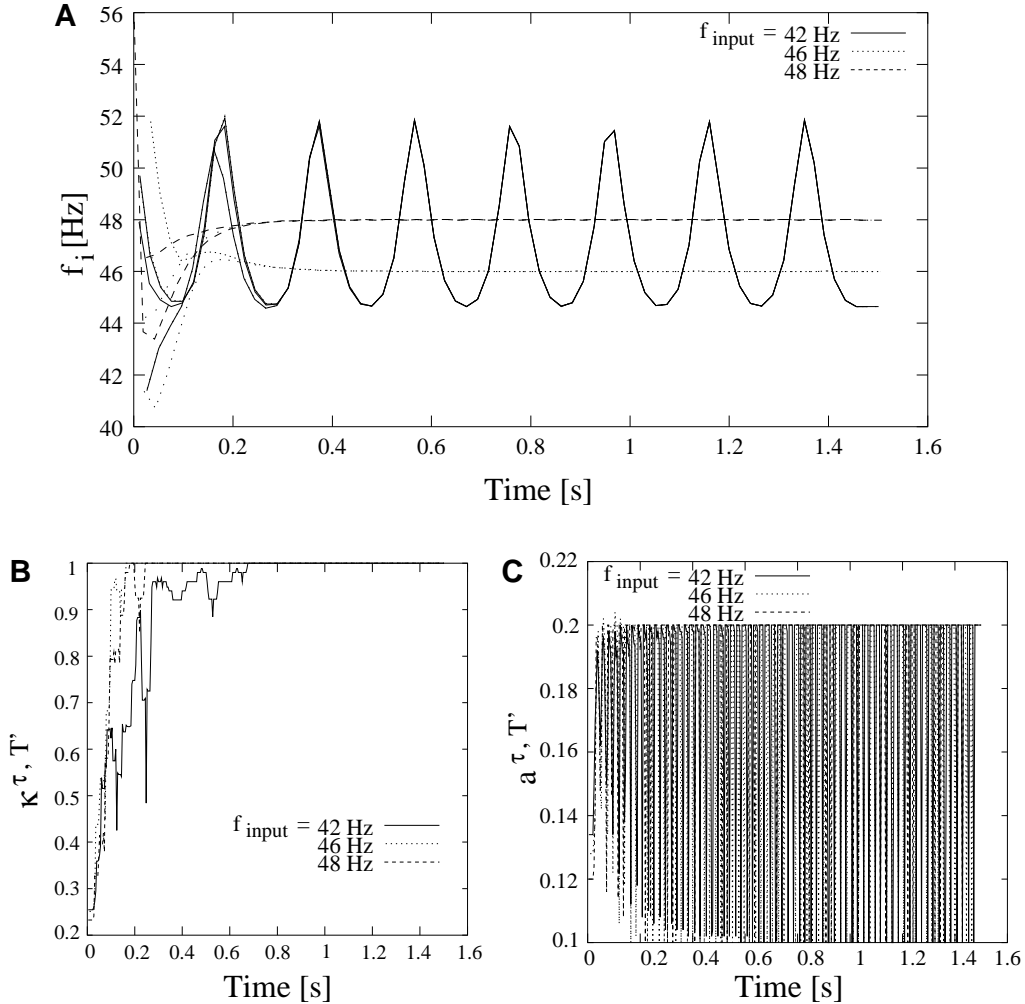
A periodikus perturbáló komponens amplitúdójának hatása a hálózat átlagfrekvenciájára. A periodikus komponens relatív amplitúdójának növelésével (az ábrán $I_{DC} = 1.4 \frac{\mu A}{cm^2}$) egyre szélesebb intervallumban képes a neurális hálózat a periodikus stimulus frekvenciájának követésére. A görbék három szimuláció átlagolásával készültek.

képes a stimulus frekvenciáját.

Megvizsgáltuk, milyen gyorsan jön létre szinkronizált oszcilláció véletlen kezdőállapotokból indítva a rendszert, illetve milyen fokú a kialakult szinkronitás. Azt találtuk, hogy függetlenül attól, mely frekvencia tartományban van a stimulus a hálózat néhány száz milliszekundum alatt magas szinkronitást ér el (2.4B, C. ábra). Ugyanakkor a hálózat sajátfrekvenciája körüli frekvenciájú stimulus erősebb szinkronizációt tudott kiváltani (2.5. ábra).

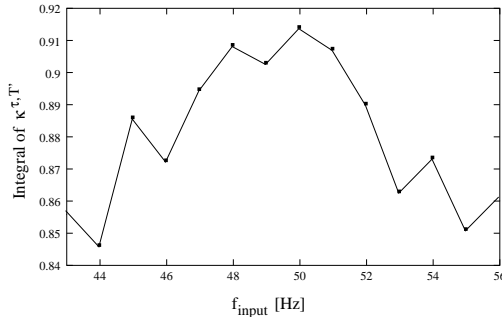
2.2.3. Sejtenként inhomogén fázisú, időben periodikus serkentő áram

A továbbiakban figyelembe vettük az axonális ingerület-vezetés sebességének a gamma frekvenciájú oszcilláció periódusidejéhez viszonyítottan kicsiny voltát. Igaz ugyanis, hogy a Schaffer kollaterálisokon való axonális ingerület-terjedés sebessége körülbelül a 0.5 mm/ms-os tartományban van [8] – és feltételezhető, hogy a perforans pályán is hasonló értéket mutat – ami, ha figyelembe vesszük, hogy koherens gamma oszcilláció nagy térbeli tartományokon is kialakulhat (nagyságrendileg 2 mm a hippocampusz hossz tengelye mentén [28]), akár 1 milliszekundum nagyságrendű különbséget is okozhat a területet beidegző rost különféle végződéseinél. Ez az idő már nem elhanyagolható a gamma oszcilláció 20 ms-os körülbelüli periódusidejéhez képest. Az axonok eltérő hosszán kívül hasonló jel késleltetésbeli különbségek adódhatnak azáltal, hogy a perforans pálya rostjainak különbözik az átmérője.



2.4. ábra.

Az interneuron hálózat szinkronizációja. A pillanatnyi frekvencia (A) kvalitatíven eltérő viselkedést mutat mikor a hálózat identitás operátorként követi a stimulus gerjesztő frekvenciáját, illetve mikor a stimulus frekvencia nagymértékben eltér a hálózat sajátfrekvenciájától. Az első esetben (szaggatott és pöttyözött vonalak) a neuronok pillanatnyi frekvenciája nem változik az időben, hanem egy kezdeti tranzienst után a hálózat átlag frekvenciájához konvergál. A második esetben (folytonos vonalak) az egyes sejtek pillanatnyi frekvenciái oszcillációt mutatnak. Mindkét esetben igaz azonban, hogy a hálózat magas szinkronizáció fokot ér el párszáz milliszekundum alatt, melyet a $\kappa^{\tau, T'}(t)$ függvény (B), és a hálózati aktivitás (C) gyors felszökése mutat. $\frac{I_{AC}}{I_{DC}} = 0.3$ és $I_{DC} = 1.4 \frac{\mu A}{cm^2}$



2.5. ábra.

A hálózat szinkronizációja széles paraméter tartományban (ld. a szöveget és a 2.4B, C. ábrát) a maximálisához közeli, sőt abban az esetben, mikor a serkentő stimulus frekvenciája a hálózat sajátfrekvenciájához közeli jól kivehető maximumot mutat. $\frac{I_{AC}}{I_{DC}} = 0.3$ és $I_{DC} = 1.4 \frac{\mu A}{cm^2}$

Hogy ezt a hatást figyelembe vehessük modellünkben, a sejteket beidegző periodikus áram fázisába sejtenként egy véletlen tagot is bevezettünk. Ezzel a módszerrel kívántuk elérni – annak ellenére, hogy sejteinket egy ekvipotenciális pont írja le, és az axon kötegeket sem modelleztük explicit módon, – hogy a térbeli különbségek miatt kialakuló időbeli különbségeket figyelembe vehessük. Kétféle módon állítottunk elő szórt fázisú inputot: először a teljes $[0^\circ, 360^\circ]$ intervallumon, egyenletes eloszlásból mintavételeztük az egyes sejtek fázisát; másodsor adott σ_{ph} szórású Gauss eloszlásból.

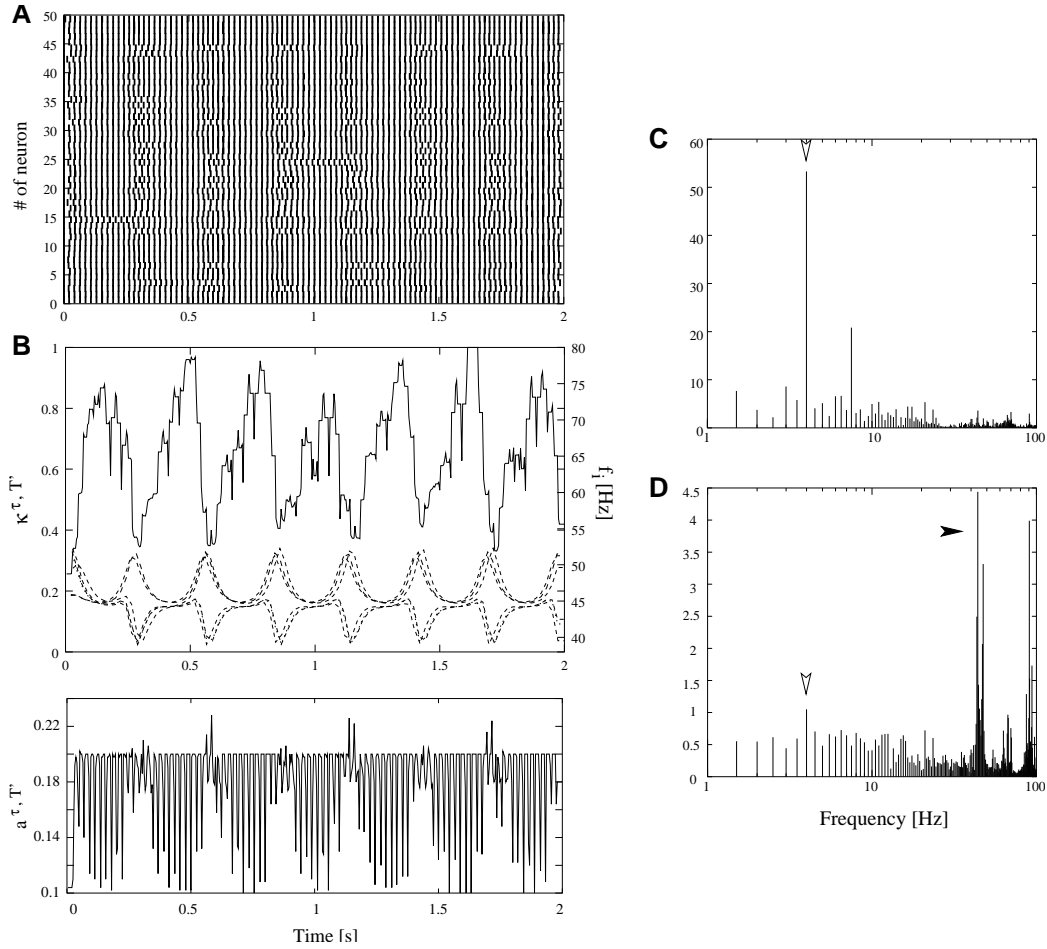
Szimulációs eredményeink azt mutatják, hogy a hálózat sajátfrekvenciájához közeli frekvenciájú stimulussal, az első esetben a korábban látotthoz hasonló rezonancia figyelhető meg, a sejtek pillanatnyi frekvencia függvénye nem konstans függvény, hanem periodikus viselkedést mutat, azonban a 2.2.2. fejezetben tárgyalt esettel ellentétben a sejtek nem voltak fáziscsatoltak és a pillanatnyi frekvencia függvények is bonyolultabb hullámformát mutattak. A második esetben, mikor a fázisok egy tetszőleges (hiszen csak a relatív fázisok számítanak) átlag körüli Gauss szórásból kerültek ki, a hálózat sajátfrekvenciájához közeli frekvenciájú stimulus a nem szórt fázisú stimulussal azonos viselkedésre vezetett σ_{ph} intervallumban.

Az az eset, mikor a sejteket gerjesztő stimulus frekvenciája tetemesen eltérő volt a hálózat sajátfrekvenciájától, – azaz a homogén fázisú esetben a hálózat frekvenciája már nem tudta követni a stimulus frekvenciáját – és a fázisok a teljes $[0^\circ, 360^\circ]$ intervallumon felvett egyenletes eloszlásból származtak, nem különbözött lényegesen a sajátfrekvencia körüli gerjesztés esetétől. Érdekesebb, és tanul-

mányunk szempontjából a leglényegesebb szituáció a második fajta fázis szórás esetén állt elő, akkor, mikor a fázis szórást egy Gauss eloszlásból vettük. Ekkor ugyanis az első esethez képest egyszerűbb, de mégis meglehetősen komplex módon alakultak az egyes neuronok pillanatnyi frekvencia függvényei. A neuronok két csoportba szerveződtek, mely két csoport között csak nagyon ritkán léptek át. A két csoport sejtjei a csoportokon belül fáziscsatoltak voltak, de a két csoport egymáshoz képest csak átmenetileg csatolódtak, azaz a két csoport között egyfajta lebegés alakult ki (2.6B. ábra, felső panel, szaggatott vonalak). A két csoportot az is megkülönböztette, hogy míg az egyikben a sejtek pillanatnyi frekvenciája a hálózat sajátfrekvenciáját és annál nagyobb értékeket vett fel, a másik a hálózat sajátfrekvenciáját és kisebbeket. A két csoport pillanatnyi frekvencia függvényei egymással antifázisban oszcilláltak, azaz mikor a gyorsabb csoport sejtjei elérték maximális pillanatnyi frekvenciájukat a lassabb csoport sejtjei minimális pillanatnyi frekvenciával generáltak akciós potenciálokot. Ugyanígy, megtalálható volt egy olyan időintervallum, mikor a két csoport pillanatnyi frekvenciája megegyező volt.

Ennek a sejtenként megfigyelhető pillanatnyi frekvencia viselkedésnek a hálózat globális tulajdonságaira a következő hatása volt: mikor a két sejtcsoport egymáshoz csatoltan, azonos pillanatnyi frekvenciával tüzelt magas szinkronizációs fok alakult ki, melyet a $\kappa^{\tau, T'}(t)$ függvény magas értékei jeleztek (2.6B. ábra, felső panel, folytonos vonal). Amint a két sejtcsoport pillanatnyi frekvenciáinak értékei elváltak egymástól a szinkronizáció lassan csökkenni kezdett, majd mikor a pillanatnyi frekvenciák elérték szélső értékeiket, minimális lett. Ezt mutatja a hálózat aktivitását jellemző $a^{\tau, T'}(t)$ függvény is (2.6B. ábra, alsó panel). Azaz, a sejtek gamma frekvenciájú (≈ 40 Hz) oszcillációját egy hosszabb periódusidejű oszcilláció modulálta, melynek frekvenciája széles paramétertartományokban a $\approx 2 - -5$ Hz tartományba esett (2.6C. ábra).

A fentiek miatt a kis-frekvenciás moduláció periódusidejét, illetve frekvenciáját a sejtek pillanatnyi frekvencia függvényei határozzák meg. Ugyanis, – az egyszerűbb kép kedvéért egy pillanatra tekintsük úgy, hogy a két csoport sejtjei teljesen szinkron viselkedést mutatnak a csoporton belül – a teljes hálózati szinkronitás eléréséhez az szükséges, hogy a két csoport szinkronba kerüljön. Ha szinkronizált állapotról indulunk, akkor a deszinkronizálódás után a két csoport



2.6. ábra.

Theta frekvenciában (2–5 Hz) modulált gamma oszcilláció kialakulása CA3 interneuronok hálózatában. Hálózati válasz sejtenként inhomogén fázisú, időben periodikus serkentő áram hatására. A raszter diagramm (A), azaz az $F_i^{\tau, T'}(t)$ sorozatok vizuális reprezentációja (ld. a 2.10. egyenletet) egyértelműen mutatja a szinkronizálódó, majd deszinkronizálódó időszakokat. (B) felső panel: oszcilláció öt tetszőlegesen választott sejt pillanatnyi frekvenciájában (f_i , szaggatott vonalak), illetve a hálózati koherenciát mérő $\kappa^{\tau, T'}(t)$ függvényben; alsó panel: hálózati aktivitás. A $\kappa^{\tau, T'}(t)$ függvény frekvenciaspektruma (C) 4 Hz körül kifejezett csúcsot mutat, míg a hálózati aktivitást jellemző $a^{\tau, T'}(t)$ függvényben megtalálható a hálózat sajátfrekvenciáját, azaz akciós potenciál generálásának frekvenciáját jellemző 40 Hz körüli gamma (teli nyíl), és a hálózati aktivitás modulációját jellemző 4 Hz-es csúcs (üres nyíl). Az ábrát szolgáltató szimuláció paramétereit: $\frac{I_{AC}}{I_{DC}} = 0.3$, $I_{DC} = 1.4 \frac{\mu A}{cm^2}$, $f_{input} = 43.3 Hz$ és $\sigma_{ph} = 25^\circ$

úgy kerülhet ismételt szinkronizált állapotba, ha a gyorsabb csoport egy egész gamma ciklussal megelőzi a lassabb csoportot, azaz fáziskülönbségük 2π lesz. Ezt a pillanatnyi fázisokkal kifejezve:

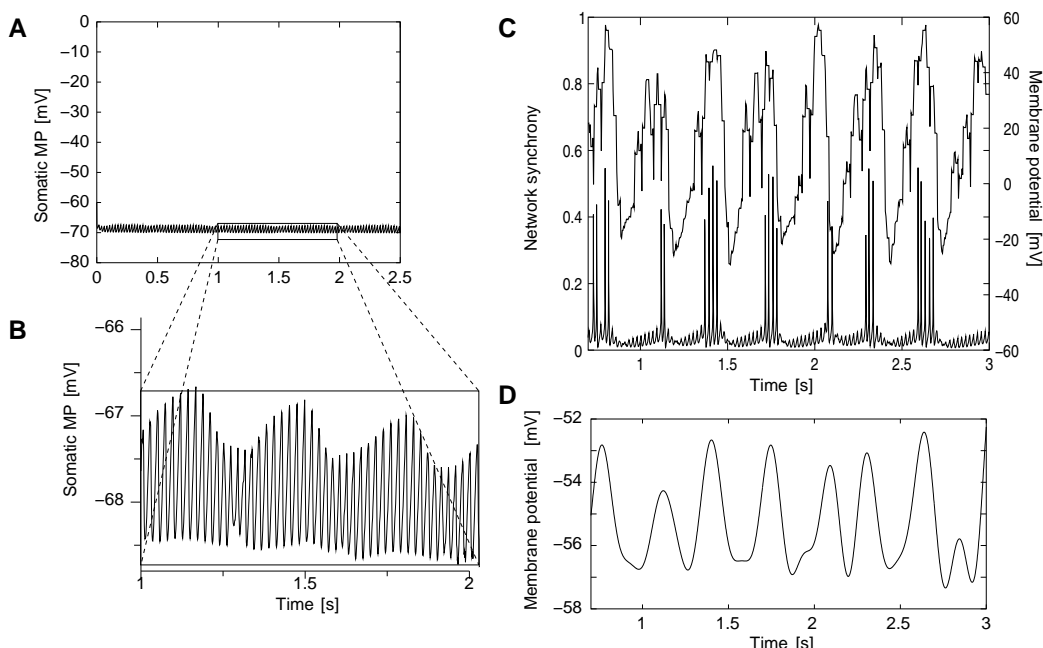
$$\int_{t=0}^{T_{\Theta}} (f^{Gy}(t) - f^L(t)) dt = 2\pi, \quad (2.15)$$

ahol $f^{\{Gy,L\}}(t)$ a gyors, illetve a lassú csoport pillanatnyi frekvencia függvénye, T_{Θ} pedig a moduláció periódusideje, azaz az az idő, amely alatt a 2π fáziskésést a lassabb csoport összegyűjti. Minthogy a sejtek paraméterei, az input frekvenciája, illetve a fázisszórás mértéke szabja meg a sejtek pillanatnyi frekvencia függvényeit, (2.15) összefüggést teremt a pillanatnyi frekvencia függvényeken keresztül ezen jellemzők és a lassú moduláció periódusideje között.

2.2.4. Theta moduláció a CA3 piramissejtek tüzelésében

Ahhoz, hogy állításainkat kísérletekkel igazolni lehessen, több interneuron membránpotenciáljának szimultán mérésére volna szükség. Ez azonban egyelőre nagy nehézségekbe ütközik, többek közt az interneuronok piramissejtekhez képesti relatívan kis száma miatt, illetve a sejtek azonosítása miatt is. Hogy eredményeinket mégis közelebb hozzuk a mérési eredményekhez, egy, az irodalomból ismert piramissejt modellt [138] használva vizsgáltuk, hogyan módosítja a piramissejt tüzelését az interneuronoktól való periszomatikus beidegzés. Modellünkben csupán az interneuron hálózat \rightarrow piramissejt kapcsolatokat vettük figyelembe, a visszacsatolás hatását, a piramissejt \rightarrow interneuron innervációt nem vizsgáltuk.

A használt Traub-féle '91-es CA3 piramissejt modell [143] egy 19 kompartmentből álló részletes sejtmodell, melyben 6 aktív ioncsatorna található kompartmentenként, hogy a piramissejt változatos tüzelési mintázatait, illetve a Ca^{2+} függő utó-depolarizációt reprodukálni lehessen vele. Szimulációinkban az interneuronok a sejt 11. kompartmentjét, az apikális proximális dendritek régióját, illetve a szomatikus régiót (9. kompartment) idegezték be a 2.1.2. fejezetben leírt GABAerg szinapszisok segítségével. A piramissejt modell autonóm, ritka, periodikus börsztölése a fázikus gátló beidegzés hatására megszűnt, helyette küszöb alatti membránpotenciál-oszcilláció volt megfigyelhető (2.7A, B. ábra), melyben



2.7. ábra.

Periszomatikus gátlással kiváltott küszöb alatti membránpotenciál oszcilláció a Traub '91-es piramissejt modell szomatikus kompartmentjében (9. kompartment) (A) A szimulált 50 darab sejtől álló interneuron hálózat a piramissejt szomatikus kompartmentjének beidegzésével a piramissejt repetitív tüzelését elnyomja és az általa létrehozott theta ritmust kényszeríti a piramissejt membránpotenciáljára. (B) Az (A) ábra nagyítása. (C) A bazális dendritikus kompartmentek tonikus depolarizálásával a piramissejt tüzelésének valószínűsége növelhető. A fentebbi, vastagabb vonal az interneuron hálózat szinkronitásának mértékét (2.13) jelzi, alatta a piramissejt membránpotenciál-idő görbéje látható. Megjegyzendő, hogy a piramissejt akkor képes tüzelés sorozatokat generálni, mikor az interneuron hálózat szinkronizált (ld. a szöveget is). (D) A piramissejt 1–10 Hz-es tartományon szűrt szomatikus membránpotenciál-idő görbéje.

gamma frekvenciájú gyors oszcilláció modulálódott theta ritmusban. A sejt tüzelési valószínűségét a bazális dendritikus kompartmentbe adott tonikus depolarizációval növelve, a piramissejt modell ismét képessé vált akciós potenciálok generálására. Ekkor a tüzelések klaszterekbe álltak össze úgy, hogy a klasztereken belüli, tüzelési frekvencia a gamma tartományba esett (≈ 48 Hz), míg a klaszterek theta (≈ 4 Hz) modulációt mutattak (2.7C. ábra, vékony vonal). Érdekes, hogy amint a 2.7C. ábrán látható, a piramissejtek tüzelési valószínűsége akkor nagy, mikor

az interneuron hálózat szinkronizált állapotba kerül. Ez azt jelenti, hogy a piramis sejtekre érkező szétszórt gátlás hatékonyabban gátolja a sejt tüzelését, mint a szinkronban érkező IPSP-k. Ennek magyarázata az IPSP-k szublineáris additivitásában keresendő, azaz abban, hogy a sejt membránpotenciálja minél inkább eléri a szinaptikus csatornához rendelt reverzál potenciál értékét, egy interneuronról érkező gátló poszt-szinaptikus áram (IPSC) annál kisebb membránpotenciál változást képes csak előidézni. Így az időben elosztott, aszinkron IPSP-k a tonikus gátlást közelítő hatásukkal sikeresebben gátolják a piramis sejt tüzelését, mint a szinkronizáltan érkezők.

2.3. Összefoglalás

Wang és Buzsáki 1996-os tanulmányukban megmutatták, hogy véletlen, GABA_A kapcsolatokkal rendelkező interneuron hálózat szinkronizált populációs viselkedést hoz létre. Modelljükre építve, azt új típusú inputokkal és egy piramis sejttel kiegészítve és adatainkat újabb módszerekkel elemezve megmutattuk [88, 121], hogy (1) a hálózat robusztus rezonanciát mutat külső periodikus serkentő inputokkal, ha a stimulus frekvenciája közel van a hálózat sajátfrekvenciájához; illetve (2) a véges jelterjedési sebességet figyelembe véve, egy lehetséges és biológiai szempontból realiztikus módot mutattunk arra, hogy a CA3 régió interneuronjainak hálózatában hogyan alakulhat ki theta frekvenciában modulált gamma oszcilláció.

Dolgozatom jelen részében tárgyalt munka a hippocampális gamma források egyikének tartott CA3 régió működését vizsgálta. A bemutatott interneuron hálózatban önszerveződő módon létrejövő theta ritmussal modulált gamma oszcilláció mellett a valós hippocampális theta és gamma oszcilláció kialakításában természetesen részt kell, hogy vegyenek a piramidális sejtek is, illetve több extra-hippocampális régió. A mért mezőpotenciálok is sokkal inkább a piramis sejteken létrejövő IPSP-k és EPSP-k eredőjeként jönnek létre, hiszen ezek azok a sejtek, melyek a legnagyobb számban vannak jelen a hippocampusban. Modellünk azt mutatja meg, hogy a CA3 interneuron hálózat kimenetét a piramis sejtekre, azok szomatikus régiójára [67, 137, 170] kapcsolva, azok a kívánt, theta modulált gamma oszcillációjú IPSP-eket váltják ki ott. Hipotézisünk szerint a CA3 piramis-

sejteken kialakuló fázikus dendritikus serkentés és szinkronizált szomatikus gátlás úgy jön létre, hogy a perforans pálya egyrészt beidegzi a piramissejtek dendritikus régióit [6, 40, 116], melyek rezonáns viselkedést mutatnak a theta frekvencia tartományban (CA1 piramissejtekre Leung és Yu (1998) végeztek elektrofiziológiai kísérleteket), illetve a CA3 interneuronokat, melyek a stimulus gamma frekvenciájú komponensével rezonanciába lépve a hálózatban létrejövő theta modulációt hoznak létre.

Theta és gamma oszcilláció kialakulása a szeptum–hippokampusz CA1 régió rendszer részletes, többpopulációs modelljében

Ebben a fejezetben összefoglalom a szeptum–hippokampusz CA1 régió rendszer részletes vizsgálatával kapcsolatos munkánkat [75], melyet részben Dr. Hajós Mihállyal a Pfizer Inc. kutató gyógyszerészeivel közösen végeztünk, részben Budapesten az MTA KFKI RMKI Biofizika Osztály CNS Csoportjában, Budapesten, részben a Dr. Érdi Péter vezette Center for Complex Systems Studies, Kalamazoo Collegeban, Kalamazoo-ban, az Egyesült Államokban. Az itt vázolt vizsgálat fő irányvonala a theta oszcilláció vizsgálata volt, a theta és gamma oszcillációk összefonódásáról így kevesebb szó fog esni. Téziseim, melyeket a következő fejezetekben kifejtek a következők:

- Megmutatom, hogy a szeptális, feltételezetten GABAerg sejtek preferált tüzelési tulajdonságainak alakulását [87] hálózatban elfoglalt helyük szabja meg, és nem szükséges sejtmembránbeli különbségek feltételezése

- A hippocampusz CA1 régió anatómiai és fiziológiai szempontokat figyelembe vevő többpopulációs modelljének segítségével a sejtek preferált tüzelési fázisát [90] magyarázó *mechanizmust* adok intra-hippokampális theta oszcilláció generálására
- Rámutatok a hiperpolarizáció aktiválta áram, illetve a sejtek heterogenitásának intra-hippokampális theta oszcilláció generálásában játszott ellentétes, és szükséges szerepére
- A theta frekvenciával modulált gamma oszcilláció kialakulását a kosársejtek hálózatra érkező stimulációval magyarázom

Az ebben a fejezetben leírt munka a korábbi vizsgálatok kiterjesztése, illetve más nézőpontból való vizsgálata. A közelmúltban megjelentek ugyanis olyan tanulmányok, melyek az intra-hippokampális theta oszcilláció generálásának magyarázatához nyújtottak további támpontot. Különböző interneuron populációkat vizsgálva kiderült, hogy azok tüzelései jól definiált időzítéssel követik egymást. Skaggs és mtsai. (1996) CA1 és GD piramissejtek és feltételezett interneuronok tüzelési mintázatait vizsgálták *in vivo*, viselkedő patkányokban és megállapították, hogy a piramissejtek a mezőpotenciálban mérhető theta oszcilláció jól meghatározott fázisánál tüzelnek, s ez a fázis az állat helyének kódolásához felhasználható. Azt is megállapították, hogy a feltételezett interneuronok is jól meghatározott fázisnál tüzelnek, mely fázis 60° -kal megelőzi a piramissejtek tüzelését, de hozzátesszik, hogy a különböző interneuronok különböző theta mezőpotenciál fázisoknál tüzelnek. Csicsvári és mtsai. (1999) két interneuron populációt különböztettek meg attól függően, hogy a réteges szerkezetű hippocampusz melyik rétegében található szómájuk: az alveus/oriens interneuronokat, illetve a piramidális rétegbeli interneuronokat. Méréseik során azt találták, hogy a utóbbiak körülbelül 60° -kal, előbbiek körülbelül 20° -kal előzik meg tüzelésükkel a piramissejteket. Klausberger és mtsai. (2003, 2004) e Disszertáció írásának évében, illetve az azt megelőző évben tovább finomították ezt a képet. Bravúros technikával, egymást kiegészítő módszerekkel azonosítottak interneuronokat – azaz feltöltéssel rekonstruálták a sejtek anatómiáját, pontosan meghatározva azok dendritikus és axonális arborizációjának helyét, különböző neurokémiai markerekkel való jelöléssel azonosították

a sejtek által expresszált, jellegzetes neurokémiai vegyületeket – és *in vivo*, urethán altatásban egyidejűleg mérték a hippocampusz CA1 régió piramidális rétegében a lokális mezőpotenciált (Theta oszcilláció alatt a mezőpotenciálban a 0° a jel minimumánál volt. Ld. [90] 4. ábráját) és a neurális extracelluláris aktivitást 52 patkányban, éles hullám és theta aktivitás alatt. Három különféle interneuron osztályt azonosítottak, parvalmubint expresszálo kosársejteket, oriens-lacunosum-moleculare (O-LM) sejteket, illetve axo-axonikus sejteket a mért piramis sejtek mellett. Megállapították, hogy a különféle interneuron csoportok mezőpotenciálhoz viszonyított tüzelési fázisa jellemző az adott sejtcsoportra: a PV+ kosársejtek $271 \pm 68^\circ$ -nál, az O-LM sejtek $19 \pm 57^\circ$ -nál, az axo-axonikus sejtek pedig $185 \pm 55^\circ$ -nál tüzelnek leginkább. A piramis sejtek a piramidális rétegben mért theta mezőpotenciálhoz viszonyítva $20 \pm 65^\circ$ -nál tüzeltek legtöbbször.

Az irodalom általában megegyezik abban, hogy a szeptum is valamilyen módon szerepet játszik a hippocampális theta ritmus kialakításában, azonban pontos szerepe tisztázatlan. Ismert, hogy a mediális szeptum mind kolinerg, mind GABAerg innervációt is ad a hippocampális sejteknek [11, 86], melyek közül a kolinerg beidegzés nem cél specifikus, mind piramidális sejteket, mind interneuronokat beidegez, ellentétben a GABAerg projekcióval, mely csupán interneuronokra érkezik [64]. Brazhnik és Fox (1997) *in vivo*, urethán altatott patkányban intracelluláris méréseket végeztek a mediális szeptum sejtjeiben és a szeptális sejtek tüzelési szokásait, illetve a szeptális sejtek tüzelése és a hippocampális theta oszcilláció közötti kapcsolatot vizsgálták. Amellett, hogy különféle sejt típusokat tüzelési mintázataik és akciós potenciáljuk alapján osztályoztak megmutatták, hogy a szeptális sejtek tüzelése fáziscsatolt a hippocampális theta oszcillációhoz (ld. [29] 2. ábráját): azon sejtek, melyek rövid akciós potenciálokat hoznak létre, a GD-ben mérhető theta hullám negatív csúcsa körül tüzelnek átlagosan, míg azok, melyek tüzelései hosszúak inkább a pozitív csúcs körül. Megjegyzendő, hogy a GD-ben mérhető theta hullám 180 fokkal eltérő a CA1 régió piramidális rétegében mérhető theta hullámhoz képest.

Egy évvel később, 1998-ban King és mtsai. krónikusan beültetett extracelluláris elektródával vezettek el szabadon mozgó állatból, több napon keresztül követve egyes sejteket. Tanulmányukban egy korábban definiált sejt klasszifikációt [6, 68] használnak, mely a sejtek tüzelési tulajdonságai és a hippocampális theta

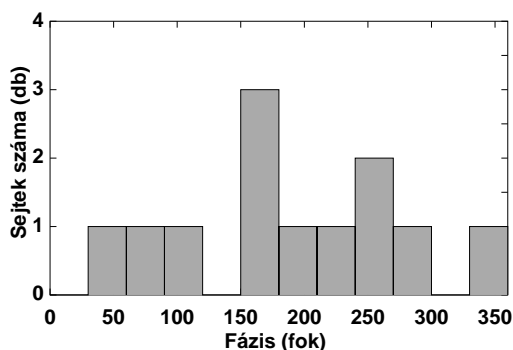
ritmushoz való csatoltságuk alapján három fő csoportot állapít meg (1: ritmikus, csatolt; 2: nem ritmikus, csatolt; 3: nem ritmikus, nem csatolt), illetve az 1. típuson belül három altípust (a: hosszú börszt sorozat, tiszta inter-börszt szünet; b: rövid börszt sorozatokat tüzel; c: nem börsztökben tüzel). Egyrészt a sejtek akciós potenciáljának alakját vizsgálva kapcsolatot keresnek a jelalak és a sejtek GABAerg, vagy kolinerg populációba való tartozását között. Megállapítják, hogy azon sejtek, melyek akciós potenciálja szélesebb, s deriváltjában az akciós potenciál emelkedő fázisában kis „hupli” van, azok nagy valószínűséggel kolinerg sejtek, míg a rövid és síma deriváltú társaik GABAergek valamint, hogy a kolinerg sejtek inkább 2. típusúak, míg a GABAergek valószínűbb, hogy az 1b. típusba esnek. Másrészt cikkük 4. ábrája arról tanúskodik, hogy a GD-ben mérhető hippokampális theta és az általuk mért 74 sejt tüzelése között nincs átlagosan kimutatható fázis preferencia.

1999-ben Dragoi és mtsai. végeztek hasonló kísérleteket szintén szabadon mozgó állatban, de King és mtsai. eredményeivel nem egyező eredményre jutottak: méréseik szerint ([51], 6. ábra) az éles hullám alatt, a tüzelésükben gátolt szeptális sejtek a hippokampusz CA1 piramidális rétegében mért theta oszcillációhoz képest fázispreferenciát mutatnak, a theta hullám negatív csúcsa körül tüzelnek, míg az éles hullám alatt is tüzelők a theta hullám emelkedő ágán.

Mi is végeztünk hasonló vizsgálatokat a Hajós Mihály által végzett méréseket elemezve annak megállapítására, hogy látható-e bármilyen szabályosság, jellemző kedvelt fázis a szeptális sejtek között. Eredményeinket a 3.1. ábra mutatja. Sajnos a vizsgált 12 darab szeptális, feltehetően GABAerg sejt tüzeléseinek hippokampális CA1 theta oszcillációhoz viszonyított fázisa meglehetősen elszórt az egész 360° -os intervallumon, ami azt eredményezi, hogy statisztikai vizsgálatoknak érdemben alávethető eredményt nem remélhetünk. Nagy vonalakban azonban azt találtuk, hogy a sejtek bármely theta fázis alatt tüzelhetnek, bár a hisztogramok alapján elképzelhető, hogy 180° körül található egy maximum.

A tanulmányok annyiban megegyeznek, hogy a megfigyelt korrelációk miatt a szeptum befolyást gyakorol a hippokampális theta ritmusra. Általánosságban úgy tűnik, hogy a theta befolyásolását három, egymástól elkülöníthető komponensre kell bontani: először, a theta ritmus erősítésére, aktiválására (potentiate), melyben elsősorban a kolinerg sejtek tonikus serkentése játszik szerepet; másodsorban a

3.1. ábra.



Szeptális sejtek hippocampális theta oszcillációhoz viszonyított kedvelt tüzelési fázisának eloszlása. A vizsgált 12 sejt a 360° -os intervallumon meglehetősen elszórtan tüzel, bár 180° körül esetleg maximumot mutat az eloszlás. Az ábrát Hajós Mihály méréseinek adataiból Ujfalussy Balázs, a CNS csoportban diplomamunkáját író diák készítette, a 3.1.4. szakaszban ismertetett módszerrel.

theta generálásában (generation), mely leginkább intra-hippocampális jelenségeket és a hippocampális interneuron hálózatok részvételét igényli (bár ld. [22]-et, mely megállapítja, hogy a szeptális és hippocampális sejtek a szinkronizált theta ritmus létrejötte előtt mintegy 500 milliszekundummal már korrelált tüzelést mutatnak, sőt a szeptális sejtek azok, melyek elől járnak tüzelési mintázatuk megváltoztatásában); harmadszor a theta ritmus szabályozásában (regulation), melyben feltehetően fontos szerepet kapnak a szeptális fázikus sejtek.

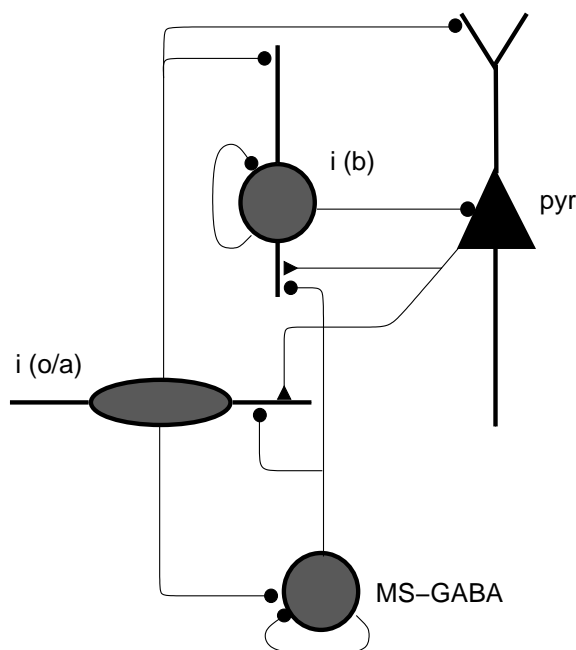
3.1. Módszerek

3.1.1. A sejtmodellek

A fentebb leírt eredmények további támpontot nyújtottak arra, hogy megértsük és egy igen részletes modellel igazoljuk a septo-hippocampális theta generálás módját. Modellünkben az immár igen nagy számú, azonosított interneuron fajta közül azokat vettük figyelembe, melyeknek valamilyen anatómiai, vagy fiziológiai szempontból nagy fontossága lehet ritmikus viselkedés generálásában. Modellünkben, melynek sematikus vázát a 3.2. ábra szemlélteti a következő sejt-csoportokat vettük figyelembe: CA1 piramissejteket, PV+ kosársejteket, O-LM sejteket, mediális szeptális GABAerg sejteket.

Modellkeretünket ismét a korábban ismertetett Hodgkin-Huxley formalizmusra (ld. a 2.1.1. szakaszt, illetve [79]) építettük. A sejtek és szinapszisok részletes leírása, mely tartalmazza az egyenletek pontos formáját és a vizsgált paraméter-

tartományt, illetve a szimulációk GENESIS-hez írt forráskódjai megtalálhatók a <http://geza.kzoo.edu/theta/theta.html> honlapon.



3.2. ábra.

A mediális szeptum–hippokampusz CA1 régió modelljének vázlatja. A modell három hippokampális sejtpopulációt, piramis sejteket (pyr), kosársejteket (i(b)), horizontális oriens interneuronokat (i(o/a)) tartalmaz, illetve szeptális, a hippokampuszba vetítő GABAerg interneuronokat (MS-GABA). A hippokampo-szeptálisan vetítő interneuronok, illetve a lacunosum moleculare rétegbe vetítő interneuronok nem átfedő csoportját alkották az elektrofiziológiai tulajdonságaiban megegyezőnek modellezett i(o/a) neuronoknak. A sejtek a fiziológiai mérésekkel megegyező tüzelési mintázat generálásához szükséges tonikus serkentés is kaptak, melyet a szeptális kolinerg inputtal azonosítottunk (ld. még a szöveget is). Az ábrán a teli körök gátló, a teli háromszögek serkentő szinapszist jelölnek.

A piramissejt modell Varona és mtsai. (2000) korábbi munkájából ismert 256 kompartmentes modell kiterjesztett változata (ld. még [151] is). Az eredeti modellt [161] a piramissejteken megfigyelt változatos akciós potenciál, illetve utóhiperpolarizációs (AHP) és utó-depolarizációs (DAP) jelenségek leírására fejlesztették ki. Ennek megfelelően található benne nátrium áram, öt féle kálium áram és kalcium áram. Vizsgálatainkhoz szükséges volt a már implementált ioncsatorná-

V_m [mV]	τ_l [ms]	l_{inf}	V_m [mV]	τ_l [ms]	l_{inf}	V_m [mV]	τ_l [ms]	l_{inf}
-140	17	1.0	-90.36	30	0.90	-52.72	20	0.063
-129.09	17	1.0	-85.45	39	0.72	-41.81	16	0.040
-118.18	20	0.98	-74.54	47	0.40	-30.90	11	0.0
-107.27	24	0.96	-63.63	40	0.15	-20.00	8	0.0

3.1. táblázat.

A [111] alapján implementált H áram h kapuváltozó időállandójának (τ_h) és egyensúlyi értékének (h_∞) membránpotenciáltól való függése.

kon felül a hiperpolarizáció aktiválta nemspecifikus kation áram (I_h) bevezetése is a modellbe, melyet Magee (1998) mérései alapján végeztünk el. Ezt az áramot is a standard Hodgkin-Huxley formalizmus alapján írtuk le:

$$I_h = g_h h (V_M - E_h), \quad (3.1)$$

ahol g_h a csatorna maximális vezetőképessége, mely a piramissejt szómájától az apikális dendritek disztális része felé haladva $10 \frac{\text{pS}}{\text{cm}^2}$ értékről $100 \frac{\text{pS}}{\text{cm}^2}$ -re nőtt. $E_h = 0$ mV az áram reverzál potenciálja, a h kapuváltozót elsőrendű kinetika írja le:

$$\frac{dh(V(t), t)}{dt} = \frac{h_\infty(V(t)) - h}{\tau_h(V(t))} \quad (3.2)$$

A $h_\infty(V)$ és $\tau_h(V)$ függvényeket [111] alapján, a 3.1. táblázatban tárolt értékek interpolációjával számoltuk.

Látható az 1.2.4. szakaszból, hogy kompartmentális modellek nagy része jóval kisebb sejtmodellekkel dolgozik, mint ez a 256 kompartmentes modell. Jelen munkához két okból választottuk ezt: először, mert a mezőpotenciálok reprodukálásához (ld. lentebb) szükségét éreztük egy részletes morfológiai leírást megvalósító modell használatának, másodsor pedig azért, mert olyan modellt kívántunk alkotni, mely újabb elemekkel kibővítve újabb jelenségek magyarázatát, illetve jóslatokat tesz lehetővé. Minthogy ez a modell több axonális kompartmenttel, illetve axon dombbal, axon iniciális szegmessel rendelkezik, a közeljövőben megvizsgáljuk azokat a különbségeket, melyeket az axo-axonikus, illetve a kosársejtek okozta gátlás változtatása okoz a populációs oszcillációban. Szimulációinkban 15 piramissejtet vettünk figyelembe.

A modell gyorstüzelő sejtcsoportját a kosársejtek alkották [173], melyeket korábbi munkákból vettünk át [88, 121, 159]. Ezekből a sejtekből 100 darabot modelleztünk.

Az O-LM sejtek ritkán és heterogénean tüzelő sejtpopulációt alkottak [90, 102], melyek nátrium és kálium áram mellett magas küszöbű kalcium és H áramot is tartalmaztak [158]. A sejtek heterogenitását Gauss eloszlásból származó tonikus serkentéssel, illetve hiperpolarizációval értük el. Szimulációinkban 70 O-LM sejt szerepelt.

3.1.2. A hálózat modellje

Szimulált szinaptikus kapcsolataink serkentőek, vagy gátlók voltak (3.2. ábra). A serkentő kapcsolatok a piramissejtektől eredő glutamáterg szinapszisok voltak, melyek NMDA, vagy AMPA típusú receptorokon keresztül hatottak [5, 23, 94] a poszt-szinaptikus sejtre, és melyeket elsőrendű kinetikával írtunk le [47]. Piramissejtjeink az O-LM neuronokat [23, 103] NMDA [120], vagy NMDA és AMPA [16, 119] receptorokat tartalmazó, illetve a kosársejteket AMPA [5, 74] receptorokat tartalmazó szinapszisokkal idegezték be. A CA1 régióban a piramissejtek rekurrens kapcsolatai ritkák [94, 106], ezért modellünkben ilyenek nem szerepeltek.

A gátló kapcsolatok GABA_A szinapszisokon keresztül hatottak. Az O-LM sejtek három sejtípust idegezték be, a piramis sejteket [73, 76, 112], kosársejteket [31, 85] az apikális dendritikus (lacunosum-moleculare) régióban, illetve szeptális GABAerg sejteket [81, 148]. Ugyan anatómiai szempontból ezek a sejtek különbözőek, fiziológiájukról olyan keveset tudunk, hogy ezt a három sejtcsoportot egyöntetűen ugyanazzal a sejtmodellel modelleztük és O-LM sejtnek neveztük. Ugyanakkor a hippokampo-szeptálisan vetítő sejtek és az intra-hippokampálisan szinaptizáló sejtek nem-átfedő csoportot alkottak.

A kosársejtek dendritjei túlnyomórészt a piramidális rétegben és a radiátumban található, így a piramissejtek szómáján és proximális apikális dendritjein [65, 129], valamint más kosársejteken [31, 129] szinaptizáltak.

A szeptális, theta oszcillációt mutató, nem kolinerg [128], hanem feltételezetten GABAerg sejtek más szeptális GABAerg sejteket [150] és a hippokampális

interneuronokat [64, 150] idegezték be.

A részletes konvergencia, divergencia számok, illetve a szinapszisok időállandói, erősségei a <http://geza.kzoo.edu/theta/theta.html> honlapon megtalálhatók.

3.1.3. A mezőpotenciál modellezése

A populációs aktivitás mérésére a szimulált extracelluláris mezőpotenciált (szintetikus EEG) használtuk. A CA1 régióban található sejtek túlnyomórészt piramidális sejtek, így a mezőpotenciál számításához ezeknek az extracelluláris térben mérhető jeleit használtuk. A szimulált piramissejteket egy $400 \mu\text{m}$ sugarú kör kerületén, a szimulált elektródot pedig a sejttestek magasságában (piramidális réteg) helyeztük el. A kompartmentális modell által generált mezőpotenciált a

$$F = \frac{1}{4\pi s} \sum_{i=1}^n \frac{I_{M_i}}{R_i} \quad (3.3)$$

egyenlettel [118] számoltuk (GENESIS `efield` objektuma), ahol s az extracelluláris közeg vezetőképessége $1/\Omega\text{m}$ -ben, I_{M_i} az i . kompartmenten átfolyó összes membránáram Amperben, R_i az i . kompartment távolsága a mérő elektródától méterben. Az így kapott F mezőpotenciált a 0–10 Hz frekvencia tartományban szűrtük, hogy az extracelluláris anyag szűrési tulajdonságait is figyelembe vegyük. A theta teljesítményt a kapott EEG frekvencia spektrumának 3–8 Hz közé eső tartományában vett maximum jelentette.

3.1.4. Adatanalízis

A különféle hálózatokban fellépő szinkronizáltság mérésére most is a korábban megismert (2.12) egyenletet használtuk [121, 159]. Számításainkhoz a τ időablakot 10 ms-nak választottuk.

Sejtek membránpotenciál oszcillációjának periodicitását autokorrelációs függvényt segítségével karakterizáltuk [87]. Kvantitatív és automatizálható vizsgálathoz bevezettünk egy olyan periodicitás mértéket, mely az autokorrelációs függvény lecsengésétől, pontosabban „lapossá válásától” függött. Ehhez először a szimulált membránpotenciál jeleket 0–9 Hz-es karakterisztikájú aluláteresztő szűrő-

vel szűrtük, majd a lokális maximumokra egy $A \exp(-\lambda)$ alakú függvényt illesztettünk, ahol A a legnagyobb csúcs értéke volt, λ pedig az illesztett paraméter, a lecsengési állandó. Ha λ egy megadott küszöbnél kisebb volt, azaz az autokorre-lációs függvény sokáig „hullámzott”, a sejtet periodikusnak tekintettük.

Meghatároztuk minden egyes hippokampális sejt típus preferált tüzelési fázisát a szimulált mezőpotenciálhoz képest. Egy t időpillanatban bekövetkező akciós potenciál ϕ fázisát úgy határoztuk meg, hogy megkerestük a Gauss szűrővel szűrt mezőpotenciálban az akciós potenciált közvetlenül megelőző, T_1 időpillanatbani, illetve a közvetlenül utána lévő, T_2 -beni lokális maximumokat, majd a

$$\phi = 360^\circ \frac{(t - T_1)}{(T_2 - T_1)} \quad (3.4)$$

formulát használtuk. A fázisokból hisztogramokat hoztunk létre, melyeknek meghatároztuk a cirkuláris átlagát:

$$\mu_P = \frac{P}{2\pi} \arg \left(\sum_{k=1}^N \exp \frac{i2\pi\alpha(k)}{P} \right) \text{ modulo } 2\pi, \quad (3.5)$$

ahol P a mezőpotenciál oszcilláció periódusideje, $\alpha(k)$ pedig a k . tüzelés ideje. A szórás meghatározására a

$$\sigma_P = \frac{P}{2\pi} \sqrt{\sum_{k=1}^N \arg \left(\exp \frac{i2\pi|\mu_P - \alpha(k)|}{P} \right)} \quad (3.6)$$

formulát használtuk [61].

3.2. Eredmények

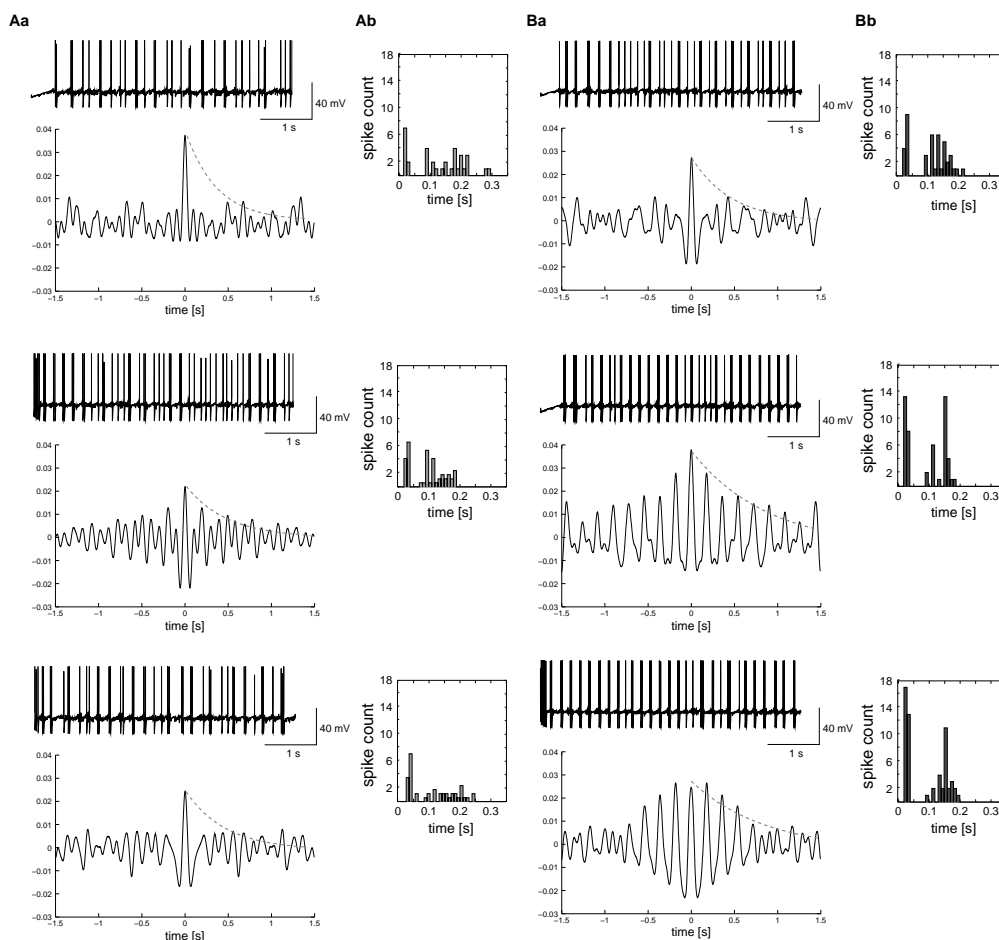
A következőkben összefoglalom a szepto-hippokampális modellel végzett kísérletek eredményeit. Először vázolom a 3.1.1. és 3.1.2. szakaszokban ismertetett modell viselkedését, majd interpretálok ezeket az eredményeket, illetve részletes vizsgálatokkal támasztom alá téziseimet.

3.2.1. Periodikusan tüzelő sejtek megjelenése a szeptális GABAerg hálózatban

Vizsgáltuk az izolált szeptális hálózatot abból a szempontból, hogy megtalálhatóak-e benne a King és mtsai. (1998) meghatározott sejtípusok (ld. [87] 2. és 3. ábráját). Megállapítottuk, hogy a modellezett szeptális GABAerg sejtek 1–5 akciós potenciált magába foglaló klaszterekben tüzeltek, melyek frekvenciája a theta tartományba esett [158] (3.3. ábra). Periodikus viselkedést, – melyet a 3.1.4. fejezetben ismertetett autokorrelációs függvény módszerrel állapítottunk meg – a szeptális hálózatban széles maximális szinaptikus konduktancia tartományban megfigyeltünk. Ugyanakkor látható, hogy sok szeptális sejt membránpotenciáljának autokorrelációs függvénye nem mutat theta-periodikus viselkedést annak ellenére, hogy 100–180 milliszekundumonként – azaz a theta tartományban – generáltak spike klasztereket (3.3Ab oszlop és Bb felső panel).

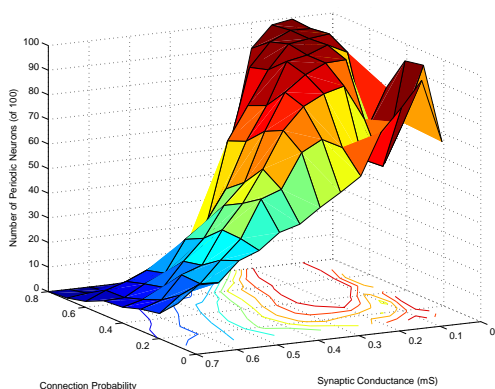
Az egyes sejtek periodicitását hálózati paraméterek befolyásolták, a sejtek konvergenciája, divergenciája, illetve az egyes szinapszisok maximális szinaptikus konduktanciája. Erős szinapszisok, illetve adott szinapszis erősség mellett megnövelt konvergencia, divergencia esetén a sejtek átlagos tüzelési rátája csökkent, ami természetes velejárója a kölcsönös gátlásnak. Ezen felül megfigyeltük, hogy a periodikusan tüzelő sejtek száma is csökkent (3.4. ábra), ami arra enged következtetni, hogy megerősített kölcsönös GABA_A gátlás ezt a hálózatot nem tudja theta frekvenciában szinkronizálni [158]. Ahhoz, hogy ezt a jelenséget kvantifikálni tudjuk, szimulációinkban minden sejt esetében az autokorrelációs függvény alapján megállapítottuk, hogy az adott sejt periodikus viselkedést mutat-e, vagy sem, majd az egyes maximális szinaptikus konduktancia értékekhez, illetve kapcsolódási valószínűségekhez meghatároztuk a periodikus és nem periodikus sejtek arányát (3.4. ábra).

Ezek alapján az eredmények alapján látható, hogy az egyes szeptális sejtek periodikus viselkedésében, adott paraméterek mellett, – ami egyben azt is jelenti, hogy az egyes szeptális sejteket leíró egyenletek, membrán paraméterek, időállandók, stb. minden sejtre megegyeznek – megmutatkozó különbségek a hálózatban elfoglalt helyükkel van kapcsolatban. Ez azt jelenti, hogy a hálózatba kapcsolt sejtek együttes, közösen létrehozott tulajdonsága, hogy melyik sejt milyen



3.3. ábra.

Véletlen kapcsolású, izolált szeptális GABAerg hálózatot szimuláltunk két maximális szinaptikus konduktancia értéknél (50 sejt, 30%-os kapcsolódási valószínűség): *A* oszlop 1.25 nS, *B* oszlop 0.63 nS. Az ábrán a membránpotenciál-idő görbéket (a, folytonos, vastag vonal), a belőlük készült autokorrelációs függvényt (a, folytonos, vékony vonal), az autokorrelációs függvény lokális maximumaira illesztett exponenciális függvényt (szaggatott vonal), illetve az tüzelések közt eltelt időből készült hisztogramot (ISI hisztogram) (b) tüntettük fel. Látható, hogy míg magas konduktancia értékeknél nagyon kevés periodikus sejt található (*A* oszlop: $\lambda = 2.60, 1.69, 2.04$ felülről lefelé), addig az alacsony konduktanciás szimulációkban megnő a θ -periodikus sejtek száma (3.4. ábra is) (*B* oszlop: $\lambda = 2.01, 1.09, 1.16$). Szimulációnként periodikus és nem periodikus sejtek egyaránt előfordultak.

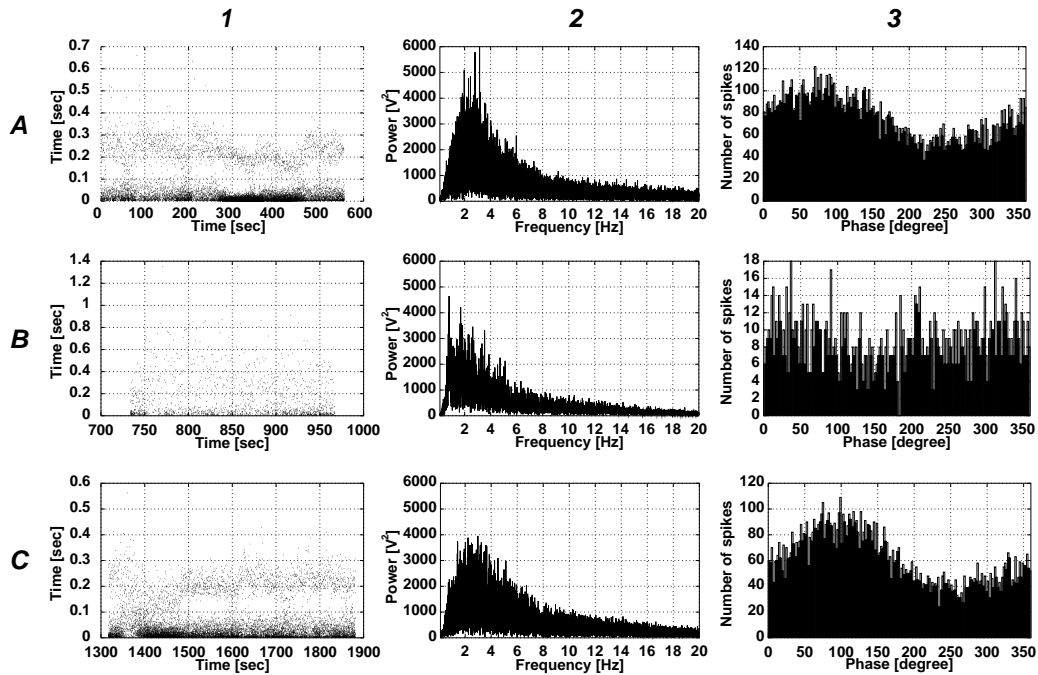


3.4. ábra.

A maximális szinaptikus konduktancia, a kapcsolódási valószínűség és a periodicitás összefüggése. Véletlen konnektivitású szeptális GABAerg sejtek hálózatában a periodikus sejtek aránya az összes sejthez képest csökken, ha az egyes szinapszisok maximális szinaptikus konduktanciája nő. Az ábrát Robert R. Rohrkemper készítette [126].

viselkedést mutat a hálózatban. Ugyanakkor ennek következménye az is, hogy ha olyan módon változtatjuk meg a hálózat szerkezetét, hogy az az egyes sejtek saját tulajdonságait ne változtassa meg, a sejtek periodikus viselkedése megváltoztatható. Erre utalnak Hajós Mihály farmakológiai, fiziológiai kísérletei is, aki megmutatta, hogy egy kiválasztott (esetében elektródával mért) szeptális sejt periodikus jellege, illetve tüzelésének hippocampális mező theta oszcillációhoz való viszonya megváltozik, ha a GABAerg kapcsolatokat farmakológiai úton megváltoztatja. A kísérlet direkt érdekessége, hogy a változtatás reverzibilis, a szer kiürülése után az eredeti jellemzők állnak vissza (3.5. ábra). Természetesen, ha a sejtek saját membrán paramétereit változtatjuk meg, ilyen változás akkor is bekövetkezhet, s farmakológiai kísérletek esetén meglehetősen nehéz eldönteni, hogy valóban csupán a kapcsolatok erősségét változtatta-e meg a beadott anyag, vagy esetleg direkt, vagy indirekt úton a sejtmembrán tulajdonságait is.

Jelen pillanatban a hálózati tulajdonságok és a periodikus jelleg közötti kapcsolat pontosabb karakterizálása még nincs birtokunkban. Előzetes vizsgálataink, melyekben a sejtek összes ki, illetve bejövő kapcsolatait és a periodikus jelleg között kerestünk kapcsolatot nem mutattak szignifikáns eredményeket. Így vizsgálatainkat tovább folytatjuk olyan kevés sejtből álló hálózatok tanulmányozásával, melyekben a periodikus jelleg jól szabályozható, és igyekszünk azonosítani azt a minimális összekapcsolt sejtegyüttest, mely megszabja tagjainak periodikus jellegét és alap építőeleme sok sejtet tartalmazó hálózatoknak.



3.5. ábra.

Szeptális sejtek preferált tüzelési fázisa a hippocampális theta oszcillációhoz képest megváltozik – elmosódik – farmakológiai beavatkozást követően. A hatóanyag kiürülése után a szeptális sejt visszanyeri a droghatás előtti preferált fázisát. Az (1)-es oszlopban a szeptális sejt tüzeléseiből készített ISI grafikon látható. Megfigyelhető, hogy a sejtek gyors, gamma tartománybeli akciós potenciál klasztereket generálnak, melyek theta tartományban követik egymást az A és C sorokban, de nem a B sorban, ahol a sejt tüzelése kevés regularitást mutat. A (2)-es oszlopban a hippocampális EEG gyors Fourier transzformáltja látható, a B sorban a theta tartományban kis csökkenés mutatkozik. A (3). oszlopban látható a sejtek preferált fázisa. A B oszlopban az erre a sejtire jellemző, $\approx 100^\circ$ körüli maximum eltűnik. Az ábra Hajós Mihály MS2993 számú mérése alapján készült, ahol chloral hydrate-tal altatott patkányba először (556. és 773. sec) IV diazepamot adtak, majd később (967., 1150. és 1312. sec) IV FG-7142-t. A fázishisztogramokat a 3.1.4. szakaszban leírtak alapján készítettük.

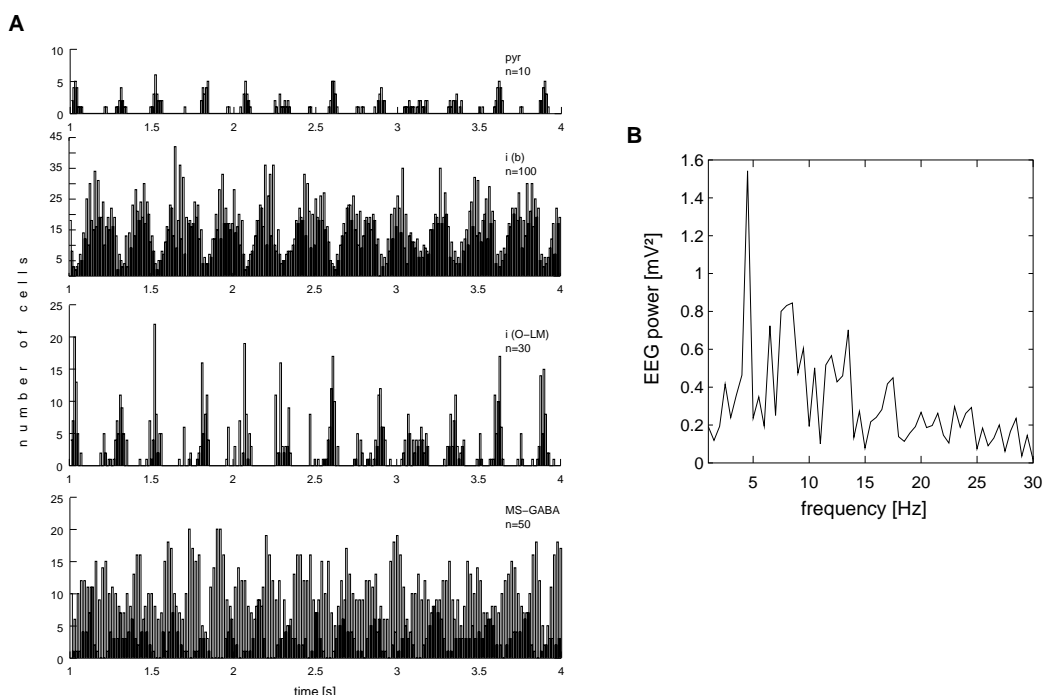
3.2.2. Populációs theta oszcilláció generálás a szepto-hippokampális rendszerben

A továbbiakban megvizsgáltuk a 3.2. ábrán felvázolt teljes hálózat viselkedését. Azt találtuk, hogy a modellezett szepto-hippokampális rendszerben, külső fázikus input nélkül is kialakul olyan populációs aktivitás, melyet a résztvevő sejtcsoportok mindegyikének aktivitása jól tükröz (3.6. ábra). Széles paramétertartományban (ld. [77]) látható, hogy a sejtcsoportok akciós potenciáljai csoportokba állnak össze, vannak olyan idő intervallumok, mikor a sejtpopuláció nem, vagy csak kevés akciós potenciált generál, máskor ellenben aktivitása megnövekszik. Ennek az időbeli periodikus mintázatnak a karakterisztikus ideje ≈ 0.25 sec (3.6. ábra). A szeptális sejtpopulációban a populációs aktivitás θ modulációja nem figyelhető meg olyan tisztán, mint a többi sejt típus esetében, aminek oka az, hogy az egyes szeptális sejtek nem tüzelnek teljes szinkronban, így populációs aktivitásuk kiátlagolódik.

A hippocampusban kialakuló populációs viselkedés mérésére a 3.1.3. fejezetben leírt mezőpotenciált használtuk. Ennek gyors-Fourier transzformáltja segítségével szintén megállapítható, hogy a szepto-hippokampális rendszerben zajló események jellemző frekvenciája 5 Hz körül van (3.6B. ábra).

Ahhoz, hogy pontosan megértsük ennek a meglehetősen komplex, sok elemet tartalmazó (sok differenciál egyenlettel leírt) rendszernek a viselkedését megvizsgáltuk részegységeit. Az irodalomban található utalások – mini-szelet kísérletek – arra, hogy a hippocampus CA1 régiójában létrehozható önmagában theta oszcilláció [70, 98, 135]. A továbbiakban Gillies és mtsai. munkájára építettük, mert az általa, NMDA receptorokon keresztül ható, metabotropikus glutamát aktivációval kiváltott theta oszcilláció igen közel áll az *in vivo* thetához farmakológiai profilját (atropin rezisztens) tekintve, míg a korábbi carbachol-indukálta modellekről ez nem mondható el.

Következő vizsgálataink munkahipotézise tehát az volt, hogy belső anatómiai szerveződése, illetve sejteinek tulajdonságainál fogva a hippocampus CA1 régiója képes belsőleg előállítani theta frekvenciájú oszcillációt, melyhez nem szükséges külső forrásból érkező fázikus input (még szeptális fázikus input sem), sem a piramissejtek közötti kölcsönös serkentés, de kell, hogy a piramissejtek

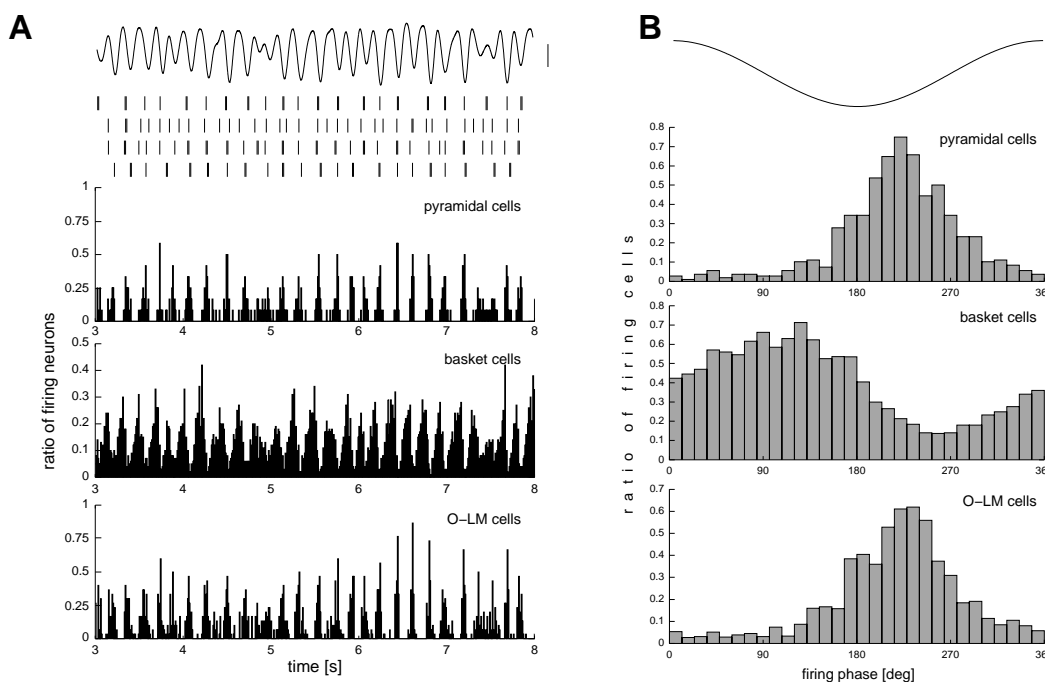


3.6. ábra.

Populációs theta oszcilláció generálás a szepto-hippokampális rendszer modelljében. (A) a vizsgált négy sejtcsoport tüzelési hisztogramjai. Az adott populációk összes sejtjeinek tüzeléseit leszámoltuk 10 ms-os időablakokban. Minden sejt típus (pyr: piramissejtek, i(b): kosársejtek, i(o/a): O-LM sejtek, MS-GABA: szeptális GABAerg sejtek) esetében az adott időablakba eső tüzelések száma van felrajzolva, nevük rövidítése alá pedig a szimulált sejtek száma. Minden hippokampális sejtpopuláció erős θ modulált tüzelést mutat, ami szinkronizáltságra és fáziscsatoltságra utal. A szeptális sejtpopulációnál a tüzelés modulációja nem ennyire kifejezett, aminek oka a szinkronizáltság részleges hiánya. (B) a 3.1.3. szakaszban leírt módon számolt mezőpotenciál gyors-Fourier transzformáltjának 5 Hz körüli csúcsa utal arra, hogy a hippokampuszban, a populációs szinten mérhető jelenségeket is a θ aktivitás jellemzi.

NMDA receptor közvetítette szinapszisokkal beidegezzék az interneuronokat (az AMPA szinapszisok a vizsgálatok ezen szakaszában blokkoltuk), illetve szükséges a GABA_A kapcsolatok megléte. Ezen felül Gillies és mtsai. megmutatták, hogy a theta oszcillációt a hiperpolarizáció aktiválta áram blokkolásával meg lehet szüntetni, így ezt az áramot is beépítettük modellünkbe (ld. a 3.1.1. szakaszt).

Amint azt a 3.7A. ábra mutatja, a különválasztott CA1 régióban, melyben csak



3.7. ábra.

A hippocampális CA1 régióban kialakuló theta oszcilláció jellemzése. (A) a neuron populációk tüzelési hisztogramjaiban az akciós potenciálok, az első két másodperces tranziens után, theta frekvenciával modulált klasztereket alkotnak. Ezek karakterisztikus ideje ≈ 0.2 ms. A felső folytonos vonal a piramidális rétegben mért mezőpotenciált mutatja (ld. a 3.1.3. fejezetet), alatta négy reprezentatív piramisesejt tüzelésének időpontjait ábrázoló vonallal. A mezőpotenciál gyors-Fourier transzformációja a 3.6B. ábrával megegyező módon 5 Hz-nél mutatott erős maximumot. (B) a három modellezett sejtcsoport által generált akciós potenciálok kedvelt tüzelési fázisainak eloszlás hisztogramjai. A felső folytonos vonal egy theta periódust szimbolizál. (Az ábra [90] 4b. ábrájával való összevetésénél figyelembe kell venni, hogy itt a theta hullám minimuma jelentette a 180° -os fázist, Klausberger és mtsai. (2003) tanulmányában a theta minimumát 0° -nak vették.) Míg a piramisesejtek, illetve az O-LM sejtek közel azonos fázisban tüzelnek, a kosársejtek tüzelése megelőzi azokat. A (3.5) és (3.6) formulák alapján meghatároztuk az egyes sejtpopulációkhoz tartozó átlagos kedvelt tüzelési fázist, illetve annak szórását. Piramisesejtekre ez $223 \pm 59^\circ$, O-LM sejtekre $222 \pm 64^\circ$, kosársejtekre $95 \pm 81^\circ$ volt. A szimulációkhoz 100 kosársejtet, 70 O-LM sejtet és 15 piramisesejtet használtunk.

piramisesejtek, kosársejtek és O-LM sejtek szerepeltek, a 3.6. ábrán látottakhoz hasonlóan theta modulált populációs aktivitás található, amit a mezőpotenciál gyors-

Fourier transzformáltjában megtalálható, 5 Hz-es markáns csúcs is alátámaszt. A populációs tüzelési hisztogramon megfigyelhető, hogy a sejtek a mezőpotenciál (3.7A. ábra, felső folytonos vonal) bizonyos, jól meghatározott fázisainál tüzelnek nagy valószínűséggel. Annak érdekében, hogy pontosan meghatározzuk, mely sejtcsoportok pontosan mikor generálnak leginkább akciós potenciálokot a szimulált mezőpotenciált először egy 0–9 Hz karakterisztikájú aluláteresztő szűrővel simítottuk, majd ehhez a síma jelhez képest meghatároztuk minden egyes akciós potenciál fázisát. Az így kapott fázis adatokból hisztogramokat készítettünk és a 3.1.4. szakaszban leírtak alapján meghatároztuk azok átlagát és szórását. Azt találtuk, hogy az átlagosan leginkább kedvelt tüzelési fázis piramissejtek esetében $223 \pm 59^\circ$, O-LM sejtekében $222 \pm 64^\circ$, kosársejtekében pedig $95 \pm 81^\circ$ volt (3.7B. ábra).

3.2.3. A theta ritmus generálásának javasolt mechanizmusa a hippokampusz CA1 régiójában

Hogyan lehet magyarázni a fentiekben leírt időzítésviszonyokat? Úgy gondolom, a hippokampális theta oszcilláció generálás mechanizmusának megértéséhez pontosan ezek, a 3.7B. ábrán feltüntetett hisztogramok adják a kulcsot, ezért magyarázatuk a jelenség megértéséhez nélkülözhetetlen.

A. Az első szembetűnő jelenség, hogy a piramissejtek és az O-LM interneuronok szinte ugyanabban a fázisban tüzelnek, közel azonos nagyságú szórással. A 3.2. ábrán látható, hogy a piramissejtek monoszínaptikusan beidegzik az O-LM sejteket [23, 103], melyek egy piramissejttől érkező akciós potenciál hatására nagy valószínűséggel szintén akciós potenciált generálnak [84], ezért tehát, ha egy piramissejt tüzel, nagy valószínűséggel az általa beidegzett O-LM sejtek is kisülnek, ami miatt megvalósulhat a közel azonos átlagos kedvelt tüzelési fázis. Ha a piramissejtek közel szinkronizáltan tüzelnek és gyorsan, nagy valószínűséggel sűtik ki poszt-szinaptikus sejtjeiket a pre- és poszt-szinaptikus tüzelések fázis eloszlásai megegyező tulajdonságokat fognak mutatni. Ezt a jelenséget erősíti az is, hogy az O-LM neuronok belső tulajdonságai lassú, theta frekvenciájú tüzelés létrehozását okozzák [39]. Ezekon felül, a piramissejt–O-LM sejt kapcsolat divergenciája olyan elem ebben a kapcsolatban, mely elősegítheti az O-LM sejtek po-

pulációjának szinkronizációját is, bár a piramissejt–O-LM sejt kapcsolat lényegi hatása a piramissejtek aktivitásának gyors és pontos másolása az O-LM sejtekre, melyek a piramissejtek serkentő hatását gátlássá alakítják.

B. A kosársejtek, melyeket leginkább AMPA receptorral idegeznek be a piramissejtek [120], az itt tárgyalt kísérletben nem kaptak szinaptikus inputot a piramissejtektől, mert az AMPA receptorokat a szimulációk ezen stádiumában blokkoltuk. Ugyanakkor az O-LM–kosársejt $GABA_A$ kapcsolatok épek voltak, így az O-LM sejtek gátolhatták a kosársejteket. A 3.7B. ábrán megfigyelhető, hogy a kosársejtek aktivitása éppen abban a tartományban alacsony, ahol az O-LM sejtek aktívak. Arra következtethetünk tehát, hogy az O-LM sejtek gátlása ismét megbízhatóan és gyorsan áttevődik a kosársejtekre a gyors $GABA_A$ szinapszisok révén.

C. A szinkronizáció egyik leglényegesebb eleme a kosársejt–piramissejt kapcsolatokban található. Fox (1989) intracelluláris mérésekkel arra a következtetésre jutott, hogy CA1 piramissejtek küszöb alatti intracelluláris theta oszcillációjának okozói a piramidális rétegbe érkező IPSP-k lehetnek. A kosársejtek a piramissejtek szomatikus és periszomatikus régióját idegzik be [65], tehát ideális jelöltek ezen IPSP-k kiváltására. Ez a kapcsolat gátló kapcsolat, mely szintén $GABA_A$ szinapszisokon keresztül valósul meg és a kosársejtek nagy frekvenciájú (γ) tüzelése miatt folytonos gátlásnak veti alá a piramissejteket. Mégis szerepét abban látjuk, hogy a gátlás megszűnése után a piramissejtek igen nagy valószínűséggel és időbeli precizitással generálnak akciós potenciált. Ennek oka a piramissejteken gátlás után kialakuló ún. rebound akciós potenciál [41]. Ismert, hogy a CA1 piramissejtek expresszálnak olyan ioncsatornákat, melyek hiperpolarizációra aktiválódnak és a rajtuk keresztül folyó kation áram depolarizálja a sejtet [111], ezáltal lehetőséget biztosítva a gátlás, azaz hiperpolarizáció megszűnése utáni akciós potenciál generálásra.

Összefoglalva, a fenti foratókönyv szerint a piramissejtek kosársejtektől eredő, hosszantartó, erős gátlását követően rebound akciós potenciált, vagy rebound borszöt generálnak. Ezek a piramissejt tüzelések gerjesztik a kis frekvenciával tüzelő O-LM sejteket, melyek ezután gátolják az általuk beidegzett kosársejteket, hogy azok, tüzelésük megszűnésével ismét lehetővé tegyék a piramissejtek tüzelését. A következőkben e lánc a lépéseinek számítógépes szimulációkkal történő bizonyí-

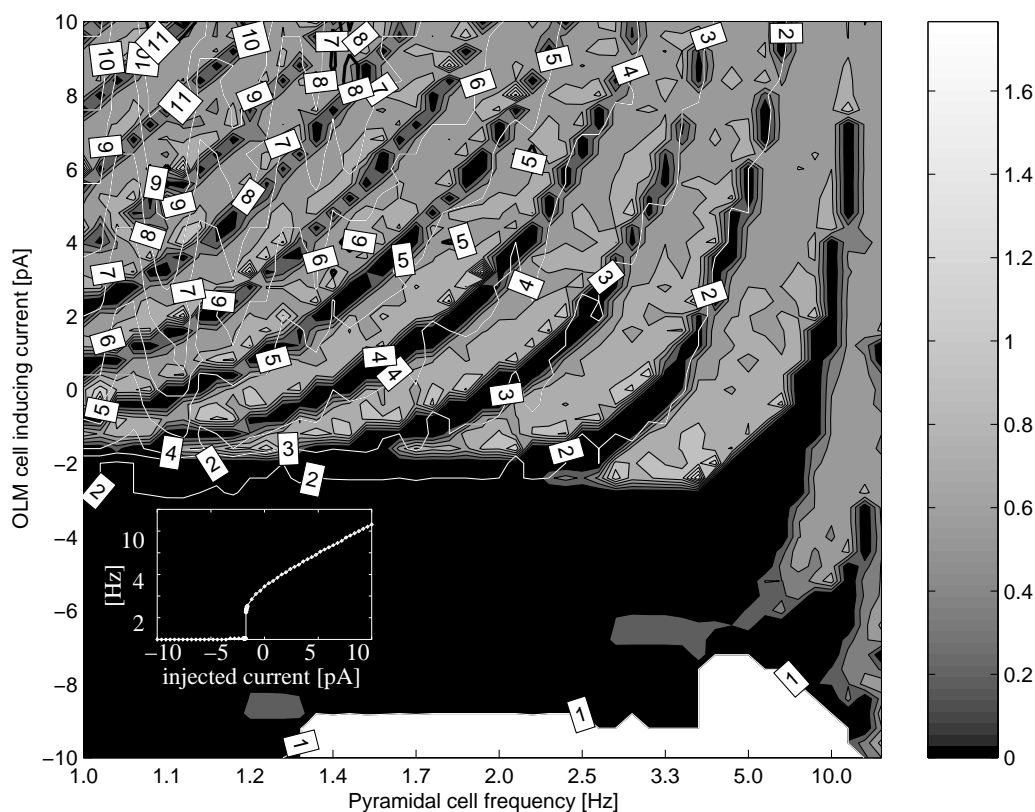
tását mutatom be.

Az **A.** pont igazolásához megvizsgáltuk, hogy a piramissejtek által beidegzett O-LM sejtek csatolt oszcillátor rendszerében milyen fáziscsatolt állapotok léphetnek fel. Ehhez egy piramissejtet szimuláltunk, melynek tüzelési frekvenciáját periodikus ingerléssel beállítottuk. Ez a sejt a hálózati szimulációkban használt NMDA szinapszissal beidegzett egy O-LM sejtrel, melynek külső depolarizáló gerjesztését változtattuk. Vizsgáltuk a piramissejt tüzelések és az azokat követő O-LM sejt tüzelések közt eltelt időkből alkotott sorozat eloszlásának szórását. Ha ez a szórás kicsi volt, a piramissejt tüzelést az O-LM sejt tüzelés regulárisan követte, azaz fáziscsatolt állapot alakult ki. Azt találtuk, hogy az O-LM sejtek depolarizációjának azon tartományában (depolarizáció $< \approx -1.74$ pA), ahol az O-LM sejtek dinamikus viselkedése stabil fixponttal jellemezhető, a piramissejt gerjesztés 1:1 fáziscsatolt oszcillációra kényszeríti az O-LM sejteket. Magasabb O-LM sejt depolarizáció esetén különféle fáziscsatolt állapotok akkor lépnek fel, mikor a gerjesztő frekvencia nincs túl távol az O-LM sejt sajátfrekvenciájától (3.8. ábra).

Mint ahogy a piramissejtek depolarizációja hatással van a kialakuló szinkronizációra, a teljes, három populációt tartalmazó hálózat esetében is megvizsgáltuk ennek hatását. Azt találtuk, hogy a piramissejtek depolarizációját növelve, a mezőpotenciálban mérhető theta frekvencia monoton növekedést mutat (3.9A. ábra). Ez a tendencia akkor is megmarad, ha a depolarizáló áram inhomogén a piramissejt populációban, akár 10%-os szórású Gauss eloszlásból származó depolarizáció sem okoz számottevő eltérést a görbén.

Ugyanakkor a 3.9A. ábrán meghatározott helyen található theta csúcs amplitúdója nem monoton függvénye a piramissejtek depolarizációjának. A 3.9B. ábrán két erős theta szinkronizált állapot látható, az egyik ≈ 0.47 nA, a másik ≈ 0.7 nA piramissejt depolarizációnál. Összevetve a 3.8. ábrával azt találjuk, hogy ez a két állapot a piramissejt–O-LM sejt 1:2 és 1:1 fáziscsatolt állapotaihoz tartozik, ami arra enged következtetni, hogy a hálózatban kialakuló szinkronizált populációs oszcilláció a sejtpopulációkat alkotó sejtek saját inherens ritmikus tulajdonságainak, valamint egymással való csatolásuknak közös eredménye, ami a különféle hálózati elemek rezonanciájából ered.

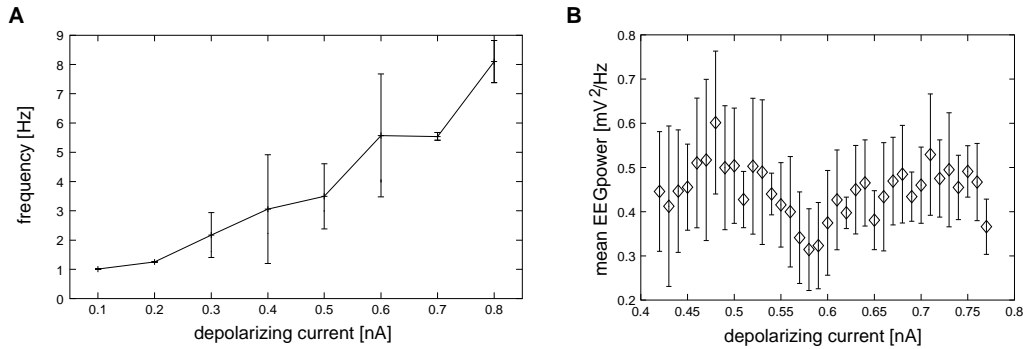
Megvizsgáltuk, a **B.** pont igazolásául, hogy az O-LM sejtek által létrehozott IPSP-k milyen feltételek mellett képesek elnyomni a kosársejtek periodikus tü-



3.8. ábra.

A piramisajt–O-LM sejt csatolt oszcillátor rendszer jellemzése. Egy piramisajt tüzelési frekvenciáját és az általa NMDA szinapszissal beidegzett O-LM sejt depolarizációját változtattuk szisztematikusan. Kiszámítottuk a piramisajt akciós potenciáljai és az azokat követő O-LM sejt tüzelések között eltelt időket minden tüzelés párra egy 5 sec hosszú időintervallumban. Ezen idő-különbségek relatív szórását ábrázoltuk szürke árnyalatokkal a két változó függvényében (a fehér területen a piramisajt tüzelés nem tudott O-LM sejt akciós potenciált kiváltani). A fehér kontúrvonalak az O-LM és piramisajt tüzelések arányát mutatják. A periodikusan serkentett oszcilláció mindig fáziscsatolt, amíg az O-LM sejt depolarizációja a ≈ -1.74 pA-es bifurkációs pont alatt van. Betét: az O-LM sejtmodellre jellemző depolarizáció–tüzelési frekvencia karakterisztika, izolált O-LM sejt esetében. Periodikus viselkedés a ≈ -1.74 pA-nél lévő bifurkációs pontnál születik.

zelését. Ezt két számmal jellemeztük, az tüzelés elnyomásának szélességével, illetve mélységével. Ehhez először meghatároztuk a kosársejtek izolált hálózatában, adott paraméterértékek mellett mérhető, átlagos, egységnyi időre eső tü-



3.9. ábra.

A piramisajt depolarizáló áramának hatása a theta oszcillációra. (A) a teljes, három sejtpopulációt tartalmazó modellben a piramisajtak depolarizációjának növelése a theta oszcilláció frekvenciájának monoton növekedését vonja maga után. (B) A theta csúcs amplitúdója azonban nem monoton viselkedést mutat a piramisajtak depolarizációjának változtatásával. A ≈ 0.47 nA-nél található csúcs a piramisajt–O-LM sejt populáció 1:2 fáziscsatolt szinkronizált oszcillációjára, a ≈ 0.7 nA-nél található az 1:1 fáziscsatolt állapotra utal (ld. a 3.8. ábrát).

zelések számát (r_c), majd létrehoztuk a kosársajt hálózat O-LM sejtek általi beidégzését és mértük, hogy az O-LM sejtek periodikus tüzelésének egy periódusa (T_{O-LM}) alatt mekkora lesz a kosársajt hálózatban az átlagos tüzelési ráta (r_i). E két tüzelési ráta különbségével meghatároztuk az egy T_{O-LM} periódusra eső átlagos tüzelési ráta csökkenést, ($A = T_{O-LM}(r_c - r_i)$), melyből a szélességet a $\sigma = \frac{A}{d} \sqrt{\frac{1}{\pi}}$ formulával számoltuk, ahol d a tüzelés elnyomásának mélysége, mely az izolált hálózatban mért tüzelési ráta és az elnyomás alatti minimális ráta különbsége volt. Szimulációink eredményei szerint a kosársajt hálózat tüzelése több, mint 20 ms időtartamra szignifikánsan csökken már akkor is, ha egy O-LM sejt csupán 4 kosársajtet idegez be, szinapszisonként 0.3 nS maximális konduktanciájú szinapszissokkal. Szimulációinkban, irodalmi adatok [31, 85] alapján alapértelmezett paraméterként az O-LM sejt kosársajt divergenciát 5-nek, a maximális szinaptikus erősséget 0.88 nS-nek vettük, így elmondható, hogy a **B.** pontot alátámasztva az O-LM sejtek valóban megbízhatóan képesek gátolni a kosársajt populáció aktivitását.

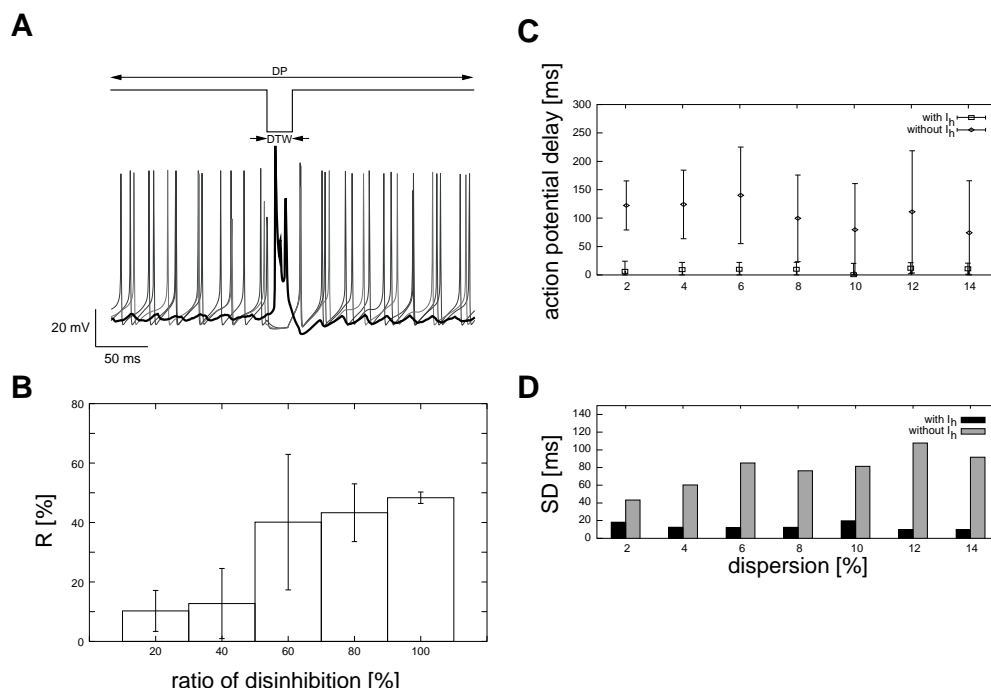
Végül vizsgáltuk a **C.** pontot, azaz azt a hipotézisünket, miszerint a kosársajtektől eredő gátlás megszűnése után a piramisajtak nagy valószínűséggel és kis

időbeli szórással rebound börsztöt generálnak. Ennek a jelenségnek a kvantitatív vizsgálatához bevezettük a dizinhibíció – azaz a gátlás gátlása, jelen esetben a kosárisejt hálózat tüzelésének gátlása, illetve megszűnése – megbízhatóságát leíró R számot, mely megadja az összes piramissejt tüzelések és a kosárisejt populáció tüzelésének megszűnését követő rövid időablakba eső piramissejt tüzelések arányát százalékban. Ez a szám tehát 100%, ha az összes piramissejt tüzelés röviddel a dizinhibíciót követi.

Először a konstans depolarizációval gyors tüzelésre kényszerített kosárisejt populációt egy darab piramissejttel kapcsoltuk össze, majd egy időablakban a kosárisejtek depolarizációját megszüntetve dizinhibíciót hoztunk létre a piramissejteken (3.10A. ábra) és vizsgáltuk, hogy a piramissejtet beidegző összes kosárisejt hány százalékát kell gátolni ahhoz, hogy a piramissejt nagy valószínűséggel a dizinhibíció következtében rebound börsztöt generáljon (3.10B. ábra). Azt találtuk, hogy növelve a gátolt kosárisejtek számát, körülbelül 60%-os értéknél mintegy $40 \pm 21\%$ -a a piramissejt börsztöknek már a dizinhibíciót követő 30 ms-on belül lesz, ami azt engedi feltételezni, hogy ezek a börsztök a rebound mechanizmus miatt jöttek létre. Ez az érték nem is nőtt tetemesen, minthogy az egymásra rakódó, kosárisejtek által létrehozott IPSP-k a $I_s(t) = g_s(\cdot)(V(t) - E_s)$ összefüggés miatt nemlineárisan összegződnek, minthogy minden modellezett GABA_A szinapszis E_s reverzál potenciálja egyenlő, -75 mV.

A gamma oszcilláció kialakulását a vizsgált modellben a 3.2.4. fejezetben tárgyalom, előljáróban azonban felhívom a figyelmet a 3.10A. ábrán látható reprezentatív piramissejt membránpotenciál regisztrátumra. Jól látható, hogy a piramissejt küszöb alatti membránpotenciál oszcillációt mutat. Ez a kosárisejtek aktivitásával van összefüggésben, melyről a későbbiek folyamán kiderül, hogy kulcsszerepet játszik a gamma ritmus kialakításában

A neurofiziológiában bevált módszer, hogy egy neurális alkotórész hatását úgy vizsgálják, hogy a szóban forgó alkotóelemet megpróbálják kiiktatni. Számítógépes modellekkel ezt a fajta kísérleti protokollt könnyen és teljes biztonsággal lehet folytatni, hiszen többnyire a megfelelő paraméter 0-ra állításával a kívánt elem kiiktatható. Sőt, a farmakológiai vizsgálatokkal szemben a számítógépes módszernek az az előnye is megvan, hogy mellékhatások nélkül lehet, specifikusan kiválasztott alkatrészeket kiiktatni. Így azt, hogy a piramissejt modellben



3.10. ábra.

Rebound börszt és a H áram hatása piramisisejtekben. (A) megvizsgáltuk a szimulált kosáresejtek által létrehozott gátlás megszűnésének hatását a piramisisejtek tüzelésére. A vizsgálatokban a kosáresejtekből konstans depolarizációval periodikus tüzelést váltottunk ki, melyet egy DP hosszúságú időablakban a depolarizáció megszüntetésével gátoltunk. A modellezett piramisisejt gátlása ennek következtében megszűnt, a sejt tüzelni tudott. Amennyiben a piramisisejtet beidegző kosáresejteknek csupán adott százalékának aktivitását gátoltuk (B), úgy a piramisisejt válaszában megbízhatósága csökkent (ld. a szöveget a megbízhatóság definíciójához). A kosáresejtek 60%-ának deaktiválása azonban már képes volt a piramisisejtek megbízható válasz generálására készíteni. (C, D) a piramisisejtekben megtalálható H áram gátlásának hatására a kosáresejtek aktivitásának megszűnését követően a válasz nagy késleltetést szenved (C), illetve a piramisisejtek depolarizációjában meglévő inhomogenitás miatt a válasz időben elszórtan érkezik (D).

implementált H áram okozza-e valóban a gyors és pontosan időzített piramis-sejt válaszok létrejöttét, megvizsgáltuk úgy, hogy a H áram konduktanciáját 0-ra állítottuk, azaz ezen az ioncsatornán áram nem folyhatott keresztül. A 3.10C, D. ábrák úgy készültek, hogy inhomogén depolarizáló árammal meghajtott piramis-sejtek csoportját a korábban ismertetett módon beidegezte kosársejtek egy hálózata. A kosársejtek aktivitását 1 sec után megszüntettük, így a piramis-sejtek felszabadultak a gátlás alól és tüzelhettek. A 3.10C. ábrán a piramis-sejtek depolarizáló áramának növekvő inhomogenitása mellett mértük a dizinhibíció és a piramis-sejtek első tüzelésének bekövetkezése között eltelt átlagos időt. Azt találtuk, hogy ha a piramis-sejtben épek a H áramhoz kapcsolódó ioncsatornák, a sejt rövid idő, $\approx 7-12$ ms eltelte után már tüzel. A H áram blokkolásakor ez az idő egy nagyságrenddel hosszabbra nyúlik. Az inhomogenitás növelésével ez az átlagos idő nem növekszik, ami annak tudható be, hogy a depolarizáló áram szimmetrikus eloszlásból származik.

Hasonlóan markáns különbség figyelhető meg az érintetlen és a blokkolt H áramú eset között, ha a bekövetkező piramis-sejt tüzelések időzítésének szórását vizsgáljuk meg (3.10D. ábra). Látható, hogy a H áram hatására a piramis-sejt tüzelések kis variabilitással követik a dizinhibíciót, ami nem mondható el blokkolt H áram esetén. A H áram a piramis-sejt depolarizáció inhomogenitásának növekedésével szemben is stabilizálja a tüzelések szórását, míg blokkolt H áram mellett a szórás kis növekedést mutatott.

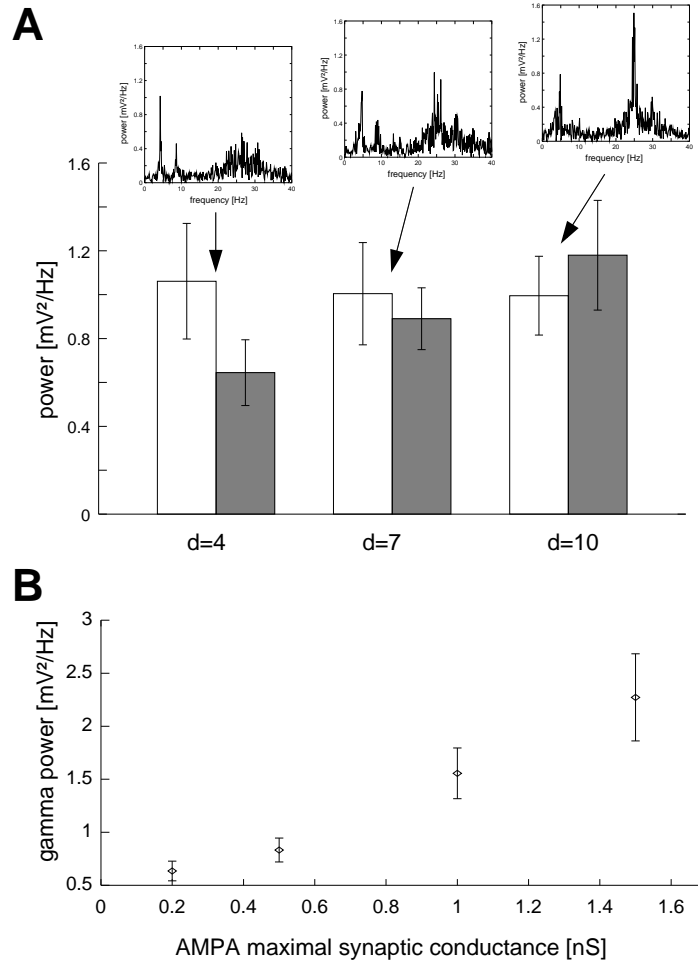
A H áram stabilizáló szerepe azzal magyarázható, hogy hiperpolarizált membrán esetén csupán passzív csatornákon keresztül folyhat áram a sejtbe és töltheti a membrán kapacitását. Ennek a folyamatnak a sebességét a passzív membránparaméterek határozzák meg, melyek inhomogén depolarizáló áram esetén különbözőek lesznek. Emiatt a membránkapacitás töltődése és a tüzelési küszöb elérése az egyes sejteknél más és más időt fog igénybe venni. Ezt a hatást ellensúlyozza, ha a membránkapacitás aktív folyamatok hatására töltődik, mely folyamatok gyorsabbak a passzív folyamatoknál, így egyrészt az aktív folyamatok karakterisztikus ideje lesz meghatározó, másrészt a bennük fellépő inhomogenitás is kisebb hatású (jelen szimulációkban azonban az aktív csatornák megegyezőek voltak minden piramis-sejt esetén). Elmondható tehát, hogy a piramis-sejtekben megtalálható H áram, a C. pontban elmondottak alapján jelentősen stabilizálja és időzíti a hippo-

kampális ritmikus folyamatokat.

3.2.4. Gamma ritmus kialakulása a hippocampusz CA1 részletes modelljében

Gillies és mtsai. (2002) vizsgálatai alapján ismert, hogy a hippocampális CA1 régió AMPA receptorok használata nélkül, csupán NMDA receptorokkal megvalósított glutamáterg transzmisszióval képes theta ritmust generálni. NMDA receptorok túlnyomórészt az O-LM sejteken találhatóak, legalábbis a parvalbumint expresszáló, feltételezhetően kosársejtekhez képest az O-LM sejtek mutatnak inkább NMDA receptor expressziót [120]. Szimulációinkban figyelembe véve az AMPA receptorokon keresztül ható glutamáterg innervációt is, mind a kosársejtek, mind az O-LM sejtek piramissejtek általi beidegzése esetén, a gamma frekvenciasávba eső oszcilláció megerősödését figyeltük meg. Korábbi vizsgálatok (ld. a 3.10. ábrát) azt sugallták, hogy a gamma ritmus kialakításában a szimulációkban figyelembe vett sejtcsoportok közül leginkább a kosársejt populáció tölt be fontos szerepet. Ennek a hipotézisnek az ellenőrzésére két vizsgálatot folytattunk. Először, vizsgáltuk a piramissejt \rightarrow kosársejt kapcsolat konvergenciájának növelésével a mezőpotenciálban mérhető gamma sávbeli oszcilláció változását és azt találtuk, hogy a gamma oszcilláció szignifikáns növekedést mutat (γ sáv: 20 – 80 Hz; $0.32 \pm 0.13 \frac{\text{mV}^2}{\text{Hz}}$ AMPA receptorok nélkül, $0.87 \pm 0.16 \frac{\text{mV}^2}{\text{Hz}}$ AMPA receptorokkal) (3.11A. ábra). Az is megfigyelhető a 3.11A. ábrán, hogy míg a gamma sávbeli teljesítmény nő, a theta ritmus erőssége nem változik szignifikánsan a kosársejtek erősebb AMPA beidegzésének ellenére sem. Másodszor, megvizsgáltuk, hogy O-LM sejtek gátolt AMPA transzmissziója mellett, a kosársejt glutamáterg beidegzés AMPA komponensének erősítésével, azaz az AMPA/NMDA receptor aránynak [97] a változtatásával a hippocampális ritmusok milyen változásokat szenvednek el. A 3.11B. ábrán látható, hogy az AMPA maximális konduktancia növelésével a gamma ritmus teljesítménye is növekszik, ami alátámasztja azt a hipotézist, hogy a gamma ritmus generálásában elsősorban kosársejtek játszanak szerepet.

A jelenség magyarázata kettős: egyrészt, a gyors gamma ritmus kialakításához szükséges intracelluláris mechanizmus, valamint az akciós potenciálok gamma frekvenciában való szinkronizálásának mechanizmusa – rekurrens GABA_A kap-



3.11. ábra.

Gamma oszcilláció megjelenése a CA1 régió modelljében AMPA receptorok figyelembevételét követően. (A) A piramissejt → kosársejt divergencia növelésével a mezőpotenciálban megjelenő gamma ritmus erőssége is növekszik úgy, hogy a theta ritmus frekvenciatartományában lévő teljesítmény nem változik (γ sáv: 20–80 Hz, θ sáv: 2–8 Hz). A fehér oszlopok a theta, a szürkék a gamma teljesítményt mutatják három divergencia értéknél. A betét ábrák három minta Fourier-spektrumot mutatnak. (B) Az O-LM sejteken lévő AMPA szinapszisokat blokkolva, AMPA receptor aktivációt csak kosársejteken megengedve, majd az AMPA receptorokhoz tartozó maximális konduktanciát növelve a gamma frekvenciatartományba eső teljesítmény növekedése tapasztalható a hippocampális mezőpotenciálban.

csolataikon keresztül – adott a kosársejt hálózatban, amint erről korábban, a 2. részben részletesen írtam. Másrészt a kosársejtek gyors AMPA szinapszisokkal történő beidegzése az NMDA beidegzésen felül, részben elősegíti a kosársejtek akciós potenciál generálását, részben az AMPA szinapszis rövidebb karakterisztikus ideje folytán, a gamma szinkronizációban is nagyobb szerepet játszik, mint az NMDA receptorokon érkező, lassabb serkentés. A kosársejt hálózatban így kialakuló gamma ritmus piramidális rétegbeli kapcsolataikon keresztül áterjed a piramissejtek szómájára, amely a mezőpotenciálban IPSPk-ként jelenik meg. Ennek a körnek az elemeit megfelelően erősítve, a mezőpotenciál gyors-Fourier transzformáltjában megjelenő gamma csúcs növelhető.

3.2.5. A heterogenitás és a szinkronizáció szerepe a theta ritmus kialakításában

A megelőző fejezetekben kiemelttem azokat a jelenségeket és a modellt azon tulajdonságait, illetve elemeit, melyek a populációk közt kialakuló szinkronizáció létrejöttében fontos szerepet játszanak. Itt szeretnék rámutatni, hogy a sejtek diverzitása [9, 62] is szerepet kap az időbeli ritmusok kialakításakor.

Ismert, hogy hippokampális interneuronok kis késéssel és nagy valószínűséggel akciós potenciál generálással válaszolnak az őket érő piramidális serkentésre (erről részletesen [42], vagy összefoglaló gyanánt szól Jonas és mtsai. (2004) munkája). Ez azt vonja maga után, hogy a piramissejt–O-LM sejt–kosársejt láncban az jelek igen gyorsan terjednének végig, sokkal gyorsabban, mint a theta ritmus karakterisztikus ideje (120–300 ms). Ahhoz azonban, hogy makroelektrodával mérhető populációs jel alakuljon ki, nagy számú sejt szinkronizált viselkedésére van szükség. A szinaptikus kapcsolatokban, a sejtek aktív és passzív membrán paramétereiben, afferens aktiváltságában fellépő heterogenitás sejtenként különböző serkentést idéz elő még azonos körülmények között is, ami a szinkronizált állapot kialakulása ellen dolgozik. Ennek következtében a fentebb vizsgált szinkronizáló erők hatása késleltetést szenved, de nem az egyes elemek közötti kapcsolatokban, hanem a kölcsönható sejtpopuláció szintjén. Így a *szinkronizált állapot*, – azaz a mezőpotenciálban is megjelenő makroszkopikus jelenség – lassabban terjed, mint az egyedülálló *neurális jelek* (akciós potenciál, borszt

eredményeként kialakuló IPSP vagy EPSP) az egyedülálló sejtek között. Ez a jelenség megfigyelhető a 3. fejezetben is, de expliciten a 2. fejezetben vizsgáltuk.

Összefoglalva, a theta ritmus kialakulása közben az egyes sejtek aktivitása az adott sejtpopuláción belül fokozatosan szinkronizálódik (a szinkronizáló hatások, mint pl. a H áram hatása, az O-LM sejtek belső theta periodicitása és a piramissejt beidegzés rezonanciája, vagy a kosársejt hálózatban a kölcsönös gátlás), majd deszinkronizálódik (a heterogenitás okán), melynek során lassan fel- majd leépülő populációs aktivitás alakulhat ki.

3.3. Összefoglalás

A 3. fejezetben bemutattam azt a munkánkat, melynek célja a szepto-hippokampális theta és thetához kötött gamma ritmusok kialakulásának magyarázata volt. Megmutattam, hogy az általunk felépített modellben a szimulált sejtek tüzelési időzítés viszonyai a kísérletekben mérhetőekkel megegyeznek és amellett érveltem, hogy ez az egyes sejtek saját rezonáns tulajdonságainak, a sejtpopulációk belső tulajdonságainak és végül a hippokampális és szepto-hippokampális rendszer együttes tulajdonságának eredőjeként létrejövő jelenség, ahol mindhárom szint nagy fontossággal játszik szerepet. A bemutatott munkában a konduktancia alapú modellezési technikát használtuk, hogy a kísérletekben dokumentált és igazolt jelenségek minél szélesebb tárházát reprodukálhassuk, illetve a modell további vizsgálatokhoz megfelelő mértékben kiegészíthető legyen.

Jelenlegi modellünk elegendőnek bizonyult arra, hogy a sokat vitatott hippokampális theta generáláshoz egy lehetséges, a kísérletekkel összhangban lévő mechanizmust biztosítson és rámutasson azokra a lehetséges állatkísérletekre, melyekkel a theta ritmus létrejöttéről szóló elméletek tovább bővíthetők.

Összefoglalás és tézisek

Dolgozatom I. részében hippokampális elektromos oszcillációk kialakulásának mikéntjére kerestem a választ. Legelőször is amellet érveltem, hogy a feltett kérdést lehet matematikai modellek segítségével vizsgálni, mely matematikai modelleket számítógépes szimulációk segítségével lehet elemezni. A sok kínálkozó megközelítési mód, paradigma rendszer közül olyat választottam, mely részletes, konduktancia alapú modellek használatával igyekszik a biofizikai realitáshoz minél közelebb kerülni.

A varázslatos hírű spanyol neuroanatómus, Ramón y Cajal korszakalkotó munkája és a neuron doktrína megszilárdulása, azaz körülbelül az 1920-as évek óta az agykutatásban, annak szinte bármely területén a legtermészetesebb, hogy idegsejtekről és a köztük létrejövő kapcsolatokról, axonokról, axon-rostokról, szinapsziszokról beszélünk. (Meg kell jegyzem ugyanakkor, hogy ez annyira nem is természetes, hiszen mostanra több, az agyműködést alapvetően befolyásoló extraszinaptikus jelzőrendszert ismertünk meg.) Megjegyzendő persze, hogy nem csak ez az egy út létezik agyi funkciók leírására sőt, nagy agyterületek matematikai vizsgálatához a neuron–kapcsolat kép igen nehézkessé válik, s célszerűnek tűnik más modellek használata (pl. [15, 17, 82, 83, 89, 139, 153, 154]). Azonban, ha idegsejtekről és az azokat összekötő szinapsziszokról beszélünk, szinte biztos, hogy beszédünkben megjelenik a „hálózat” kifejezés. Az ilyen *neurális hálózat* csomópontjai idegsejtek, két csomópontja között akkor van él, ha a sejtek beidegzik egymást, azaz egy **A** sejt viselkedése hatással van egy **B** sejt viselkedésére. Az

élek irányítottak, a pre-szinaptikus (**A**) sejttől a poszt-szinaptikus (**B**) sejt irányába mutatnak. A valóságnak ezt, az eddig csak szóban kifejtett modelljét általánosan is megfogalmazhatjuk a matematika nyelvén, a neuronhálózatok kétszintű dinamikai leírásához fordulva:

$$\begin{aligned}\frac{d\vec{a}}{dt} &= \vec{f}(\vec{a}, \underline{S}, t) \\ \frac{d\underline{S}}{t} &= \underline{F}(\vec{a}, \underline{S}, t),\end{aligned}$$

ahol \vec{a} az összes neuront leíró, összes változóból képzett vektor, \underline{S} a szinaptikus erősségeket tartalmazó mátrix, \vec{f} írja le az aktivitásdinamikát, \underline{F} pedig a tanulási szabályt. Az ezen a ponton túli absztrakciós lépések száma, – ami az \vec{f} és \underline{S} felírását jelenti – ismét igen nagyszámúak lehetnek, már a konkrét feladattal vannak kapcsolatban. Például egy feladat lehet azt megállapítani, hogy egyszerű csomópont dinamika mellett a kapcsolaterősségek egy adott konfigurációjára a szinaptikus erősségeket tartalmazó mátrix sajátértékeinek vizsgálata milyen információt ad arra a kérdésre, hogy a hálózat dinamikája fixponthoz tart-e, vagy oszcillációt, esetleg kaotikus viselkedést mutat [52].

Az előző fejezetekben tárgyalt, a theta és gamma ritmusok kialakulását leíró modellek is elhelyezhetőek a fenti keretben. Szinapszis dinamikája a meglehetősen egyszerű, $\frac{d\underline{S}}{t} = 0$ alakot öltötte, hiszen nem tanulásról, hanem egy adott szinaptikus erősség konfiguráció melletti dinamikai viselkedés leírásáról, illetve a neurális struktúra és a dinamikai viselkedés összekapcsolásáról szólt. Csomópont dinamikáját kompartmentenként a (2.1)–(2.6), Hodgkin-Huxley egyenletek írják le, melyek sejtípusonként, illetve a 3.1.1. fejezetben vázolt többkompartmentes piramisajt esetében kompartmentenként különböztek a leírt áramoktól függően. Az \underline{S} mátrix a 2. fejezetben teljesen kitöltött volt, míg a 3. fejezetben a ma rendelkezésre álló, pontos anatómiai ismereteket építettük bele [23, 31, 64, 65, 76, 81, 85, 93, 103, 129, 148, 150]. A felhasznált modellkeretet így tehát megfogalmaztam, a feladat, melyet segítségével elvégeztünk általánosságban úgy írható le, hogy az anatómiai adatokat felhasználó \underline{S} – a szerkezet – és az élettani mérésekre támaszkodó \vec{f} – a dinamika – ismeretében kerestük a

rendszer által ellátott funkciót.

Specifikusabban megfogalmazva, dolgozatom I. részében a következő állításokat, téziseket tettem és bizonyítottam számítógépes szimulációk segítségével:

T/I.1. *A hippocampusz CA3 régió interneuron hálózata képes belsőleg generált robusztus, koherens gamma frekvenciájú oszcilláció kialakítására, illetve rezonanciára külső fázikus gerjesztő inputtal*

T/I.2. *A jelterjedés véges sebességét figyelembe véve hippocampális CA3 interneuron hálózat gamma frekvenciájú oszcillációja theta frekvenciában modulálódik*

T/I.3. *Megmutattam, hogy a szeptális, feltételezetten GABAerg sejtek preferált tüzelési tulajdonságainak alakulását [87] hálózatban elfoglalt helyük szabja meg, és nem szükséges sejtmembránbeli különbségek feltételezése*

T/I.4. *A hippocampusz CA1 régió anatómiai és fiziológiai szempontokat figyelembe vevő többpopulációs modelljének segítségével a sejtek preferált tüzelési fázisát [90] 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 elmentés, és szükséges szerepére*

T/I.6. *Megmutattam, hogy a hippocampusz 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.*

II. rész

Szociális hálózatok gráfelméleti leírása

Bevezetés

A minket körülvevő világ alapvetően befolyásolja szemléletünket, fizikai világképünket, azt a módot, ahogyan különféle problémák megoldását megközelítjük. A mai világra jellemző, hogy az emberek egy része immár mind munkájában, mind mindennapi életében olyan – általános értelemben vett – eszközöket használ, melyek használóját sok esetben valamely nagy egész részévé teszik úgy, hogy az illető hatással lehet az egészre amellet, hogy az egész is hat az illetőre. Természetesen itt elsősorban telekommunikációs eszközökre és az internetre – szintén általános értelemben – gondolok, melyek a korábbi kommunikációs és tájékoztatási formákhoz képest sokkal szélesebb körben elterjedtek és sokkal gyorsabban. Amellet, hogy ezekben a komplex rendszerekben, ahol a rész és az egész kölcsönhatása új minőségek megjelenését eredményezi, egyelőre jellemző módon pár-kölcsönhatások lépnek fel: felhívom *egy* ismerősömet telefonon, e-mailt írok *egy* kollégámnak, honlapomon *egy*esével hivatkozom más honlapokra. (Feltételezhető, hogy például konferencia telefon beszélgetések alkalmával is több *párbeszéd* zajlik – bár ebben és ehhez hasonló esetekben talán óvatosabb megfogalmazásra volna szükség.)

Ugyanakkor, ezek a párkölcsönhatások már nem „lokálisak”, mint pár évvel – legalábbis a tudományos szemléletváltás nézőpontjából pár évvel – korábban, abban az értelemben, hogy például a „kommunikációs hatás” terjedéséhez szükséges idő gyakorlatilag független a távolságtól: saját gépemen, azaz 0 távolságban lévő honlapomat, az egyetem, vagy az RMKI honlapját (pár tíz kilométer), illetve egy

Oroszországban lévő *warez* oldalt (pár ezer kilométer) a hibán belül ugyanannyi idő alatt érek el. Más persze a helyzet, ha nem ismerem az adott oldal pontos címét, hanem meg kell találnom azt. Ilyenkor hosszú időt, esetleg „több kattintásnyi időt” is „utazgatnom” kell, utána azonban a megtalált oldal is a kellemes 0 távolságra kerül.

Érthető tehát, hogy bizonyos szemléletváltás folyik a világ jelenségeinek modellezése terén: egyre távolabb kerülünk a jól ismert és megszokott derékszögű koordináta rendszertől, ahol a dolgok adott távolságban vannak egymástól és mozgásukhoz idő kell, hiszen megjelentek olyan „féreglyukak”, melyek lerövidítetik az utat két pont között. Az így összekapcsolt pontokból álló *hálózatok* leírására a karteziánus koordináta-rendszereknél sokkal jobban használhatók a gráfok. A gráfelméleti leírás abból a szempontból is igen hasznosnak bizonyul, hogy az olyan szerteágazó területek, mint az internet, a www, a táplálékláncok, ökológiai hálózatok, kölcsönható fehérjék rendszere, társszerzői hálózatok, vagy a különféle szociális hálózatok, stb. is egyazon keretben elemezhetők. Emiatt persze a jelenségek leírásakor születő eredmények univerzális érvényűek – mely egyszerre előny és hátrány, hiszen ugyan átfogó jellegű absztrakt szabályokon alapszanak, de az egyedi jellemzőknek nagyrészt híján vannak.

Dolgozatom II. részében egy egyszerű matematikai, hálózatelméleti modellt szeretnék bemutatni [171], mely alkalmas szociális hálózatok alapvető statisztikus gráfelméleti tulajdonságainak leírására, illetve annak megmutatására, hogy az egyes csomópontok statisztikus tulajdonságai befolyásolni képesek a kialakuló hálózat struktúráját.

5.1. Nagy hálózatok leírása gráfokkal és vizsgálata hálózatelméleti modellekkel

Hálózatok matematikai, gráfelméleti leírása talán a XVIII. században kezdődött, mikor Euler megoldotta Königsbergben, a Pregelen átívelő hidak rejtélyét. Ez abban állt, hogy létezhet-e a városban tett olyan séta, mely a város összes hídján átvezet, de úgy, hogy minden hídon csak egyszer szabad átmenni. Euler a város hidakkal összekötött területeit egy gráf pontjaival, a hidakat élekkel helyettesítette

és az így felrajzolt multigráfon megmutatta, hogy a rejtvénynek nincs megoldása, hiszen egy ilyen bejárás csak akkor létezhetne, ha a gráfban nem több, mint két páratlan éllel rendelkező csomópont lenne, itt pedig mind a négy csomópont ilyen tulajdonságú volt.

Bonyolult, nehezen felismerhető szabályosságokat mutató, vagy szabálytalan topológiájú hálózatok kialakulásának leírásához sokáig az Erdős és Rényi által javasolt véletlen gráfokat [54, 55] használták, azonban nagy hálózatokról szóló megbízható adatok hiányában a modell jóslatait nem lehetett valós hálózati adatokkal összevetni. A hatvanas évektől mostanáig terjedő időszak alatt viszont számos olyan rendszer született, melyről – esetenként túl – nagy mennyiségű adatot lehetett gyűjteni és – a modern számítógépek fejlődésének köszönhetően – feldolgozni. Ezen hálózatok elemzése során kiderült, hogy közülük sok az ún. skálamentesség tulajdonságával bír: 1998-ban Barabási Albert-László és mtsai. a World Wide Web egy lokális fizikai modelljét tanulmányozva [4, 12] az egy adott honlapra mutató élek számának és az adott honlapról induló élek számának eloszlását több nagyságrenden keresztül hatványfüggvény eloszlásúnak találták. Ez annyit jelent, hogy a véletlen hálózatoktól, azaz az ott található Poisson fokszám eloszlástól [25] eltérően, itt van egy kis számú olyan csomópont, melyeknek rendkívül sok éle van, s melyek így jelentősen meghatározzák a hálózat tulajdonságait. Későbbi hálózat elemzések újabb hálózatokat találtak, melyek skálamentesek voltak [14, 57, 124, 125]. A kérdésre, hogy milyen módon alakulhat ki skálamentes hálózat először Barabási és mtsai. (1999b, 2000) kínáltak egy lehetséges magyarázatot, mely szerint a hálózat folyamatos növekedése és az ún. *preferential attachment* mechanizmus szükséges ehhez. Utóbbi azt jelenti, hogy a hálózatba újonnan kapcsolódó csomópontok szívesebben fognak olyan, már meglévő csomópontokhoz kapcsolódni, melyeknek sok élük van, mint olyanokhoz, melyeknek kevés. Ezt a sokat vizsgált modellt később kiterjesztették a csomópontok öregeződését, vagy nemlineáris kapcsolódási szabályokat, vagy a hálózat újrarahuzalozását is figyelembe véve .

5.2. Csomópontok jellemvonásokkal

A vizsgált hálózatok egy speciális esetét jelentik azok, ahol a csomópontok embereket szimbolizálnak. Összefoglalóan ezeket szociális hálózatoknak szokás nevezni, s további megkülönböztetést aszerint lehet tenni, hogy milyen kritérium alapján húzunk élt két csomópont közé. Így beszélhetünk ismeretségi hálózatokról [45, 115], telefonbeszélgetések alapján felrajzolt hálózatokról [1, 2], vagy a sokat tanulmányozott kollaborációs hálózatról [14, 125], ahol társszerzők között húznak be éleket. Ezek egyik speciális esete az Erdős Pált, társszerzőit, ezek társszerzőit, stb. tartalmazó hálózat [72].

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. Így, ha a csomópontok egyéneket szimbolizálnak, sok esetben valószínű, hogy ha két ember valamilyen fajta szociális kapcsolatba kerül egymással, az egyéni tulajdonságaik okán történik. Bianconi és Barabási (2001) egy korábbi modelljében hasonló megfontolás alapján a preferential attachment hatást a csomópontok egy jellemzője, a csomópontok *fitness*-e módosította.

A következő fejezetekben röviden tárgyalt modellt az a cél motiválta, hogy számot adjunk arról, hogy a csomópontok egyéni tulajdonságai milyen módon befolyásolják egy növekvő hálózat statisztikus tulajdonságait. Először bemutatom az általános modellkeretet, melyet a jelenségek leírására használtunk, majd a 6. fejezetben ennek egy redukált alakját, ahol analitikus számítások is elvégezhetőek voltak, végül a 7. fejezetben az általános modell egy könnyebben vizsgálható alakjának szimulációjával mutatom be, milyen hatást gyakorol a hálózati tulajdonságokra, ha a csomópontokat tulajdonságokkal ruházzuk fel.

5.2.1. Az általános modell

A következő egyszerű, általános modellből indultunk ki: minden csomópontunkat véletlen tulajdonságok jellemzik, melyeket egy L hosszúságú vektorban, a tulajdonság vektorban ($\vec{t}_i, i \in N$) tárolunk minden, a hálózathoz hozzáadott csomópont esetén. A csomópontokat egyesével adjuk a hálózathoz, minden időlépésben

egyét úgy, hogy a 0. lépésben egy darab pont alkotta a hálózatot, a teljes hálózatban pedig végül N csomópont lesz. Mikor egy csomópontot hozzáadtunk a hálózathoz, az k véletlen lehetséges partnert választ ki a már korábban hozzáadott csomópontok közül (vagy, ha még nincs $k+1$ csomópont a hálózatban, akkor az összes meglévőt). Minden kiválasztott lehetséges partner esetén kiszámolunk egy *tulajdonság távolságot* a (\vec{t}_i, \vec{t}_j) tulajdonság vektor párra $(D(\vec{t}_i, \vec{t}_j))$, mely távolság lehet Euklideszi, valós \vec{t}_i -k esetén, vagy a Hamming-távolság, ha \vec{t}_i elemei binárisak, vagy valamely más függvénye (\vec{t}_i, \vec{t}_j) -nek, mely kielégíti a távolsággal kapcsolatos kritériumokat. Két csomópont között a D távolság függvényében valamilyen adott $p(D)$ valószínűség szerint jön létre kapcsolat. Interpretációnk szerint a különféle $p(D)$ függvények különféle szociálpszichológiai szituációknak felelnek meg. Így például, ha azt szeretnénk modellezni, hogy emberek akkor alakítanak ki inkább kapcsolatot egymás közt, ha hasonlítanak, $p(D)$ -t D monoton csökkenő függvényének választjuk, stb. Tehát, mikor egy csomópontot hozzáadunk a hálózathoz, kezdetben maximum k éllel bírhat. Ezt az algoritmust ismétljük az összes N csomópontra, minek következtében egyes csomópontok k -nál több éllel is rendelkezhetnek a szimuláció végére. A modellben az élek irányítatlanok, két csomópont között csak egy kapcsolat alakulhat ki, és nem jöhetnek létre hurokélek.

Skálamentes tulajdonságok megjelenése véletlen kapcsolódású, növekvő hálózat modellünkben

6.1. A redukált modell

Minthogy a fentebb ismertetett általános modellben minden csomópont tulajdonság vektorát véletlenül határozzuk meg, illetve a kezdeti k lehetséges partnert is véletlenül választjuk ki a hálózat sok statisztikus tulajdonsága csupán attól a δ valószínűségtől fog függeni, mely megmondja, hogy két tetszőlegesen választott csomópont kapcsolatot alkot-e, vagy sem:

$$\delta = \sum_D p(D(\vec{t}_1, \vec{t}_2)) r(D(\vec{t}_1, \vec{t}_2)), \quad (6.1)$$

ahol $r(D)$ a D távolság létrejöttének valószínűségét adja meg, $p(D)$ pedig a korábban bevezetett kapcsolódási valószínűség, az összegzés pedig az összes lehetséges távolság értékekre végzendő.

Ezzel a redukcióval persze elvesztettük azt a korrelációt, mely a csomópontokhoz rendelt fix tulajdonságok eredményeként jön létre. Ennek hatását a 7.1. fejezetben pontosan látni fogjuk, s segítségével fogok a tulajdonságok fontossága mellett érvelni. Például képzeljük el azt a két hálózatot, melyek csomópontjai-

ban férfiak és nők vannak, s a csomópontok ezzel az egy tulajdonsággal bírnak. Tegyük fel, hogy az egyik hálózatban a kapcsolataikotás független a két partner nemétől (pl. egy kollaborációs hálózat), míg a másikban függ tőle. Látható, hogy ha a (6.1) átlagos kapcsolódási valószínűség megegyezik a két hálózatban, a statisztikus strukturális tulajdonságok (él-eloszlás, klaszterezettség) megegyezők lesznek, azonban a résztvevők eloszlása a hálózatban, távolság korrelációjuk, stb. nagyban különbözni fog.

Az elvégzett egyszerűsítés azonban hasznosnak bizonyul abból a szempontból, hogy az így adódó hálózat növelő algoritmus egyszerű és néhány analitikus számítás elvégzését is lehetővé teszi. Ekkor ugyanis az algoritmus a következő módon egyszerűsödik: a 0. időlépésben egy csomópontot adunk a hálózathoz, majd minden továbbiban egyet-egyét. Ezekhez kiválasztunk k véletlen partnert, vagy ha még nem érte el a szimuláció a $k + 2$. lépését, akkor az összeset, s minden k kiválasztott csomóponthoz sorsolunk egy véletlen számot. Ha ez a szám kisebb, mint egy előre meghatározott δ paraméter, az új csomópont és a kiválasztott csomópont között behúzzunk egy élt. A modellt tehát három paraméter határozza meg, a lehetséges partnerek száma (k), a kapcsolódási valószínűség (δ), illetve a kvantitatív jellemzőket a hálózatba kerülő összes csomópontok száma (N), mely egyben a szimuláció hosszát (T) is megadja ($T = N + 1$).

6.1.1. A várható élek számának és az él-eloszlásnak korfüggése

A t . időlépésben létrehozott csomópont éleinek várható számát T időlépés után ($K_T(t)$) közelítőleg a

$$\begin{aligned} K_T(t) &= \delta k + \sum_{i=t+1}^T \delta \frac{k}{i-1} = \\ &= \delta k (1 + H_{T-1} - H_{t-1}), \end{aligned} \quad (6.2)$$

formula adja meg, ahol t a csomópont születésének időlépése (azaz minél kisebb ez a szám, a csomópont annál idősebb), T a teljes szimulációs időtartam, δ a

kapcsolódási valószínűség, k a kapcsolódáshoz kiválasztott partnerek száma, H_n pedig az n . harmonikus szám, azaz $H_n = \sum_{i=1}^n 1/i$, ha $n > 0$, és $H_0 = 0$. A képletből látható, hogy – amint azt a hálózat generálásának algoritmus is sugallja – a csomópontok várható éleinek számát erősen befolyásolja a csomópont életkora: a korábban létrehozott, azaz „idősebb” csomópontoknak több élük lesz, mint a „fiatalabbaknak” (6.1A és B. ábra).

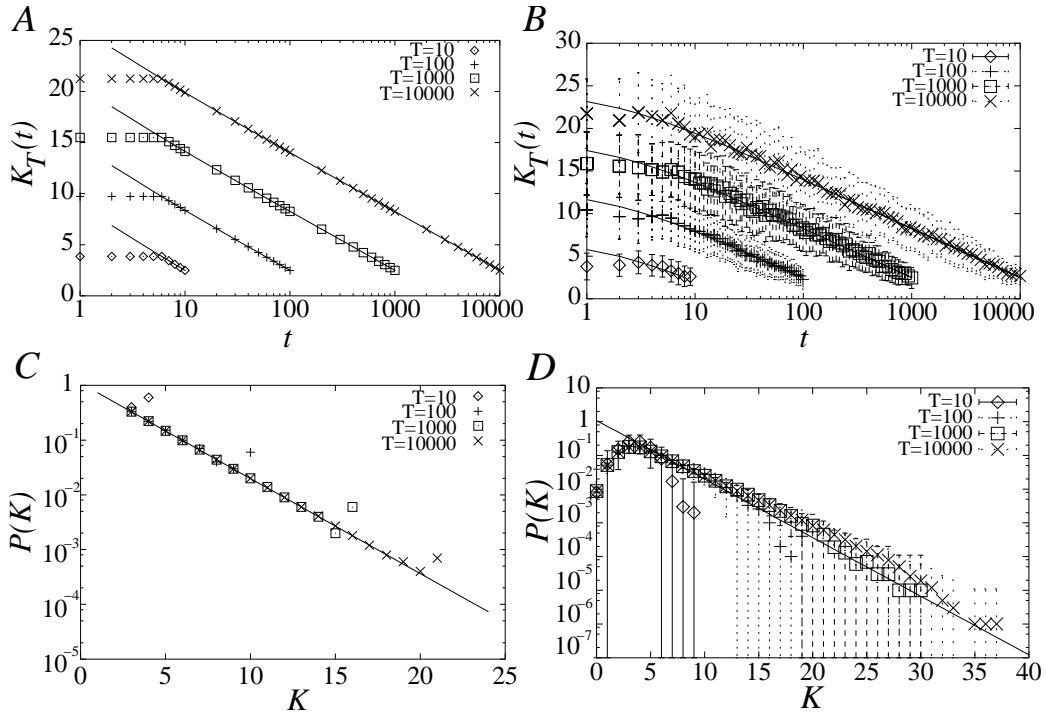
A (6.2) képlet két helyen is kissé felül becsüli a hálózat legöregebb csomópontjainak várható élszámát: először is, a képlet első tagja úgy tekinti, mintha minden csomópont mindig k lehetséges partner közül választhatna, ami az első k csomópontra nincs így. Másodszor, a szummában lévő $k/(i-1)$ tényező annak a valószínűségét adja meg, hogy az i . csomópont mekkora valószínűséggel választ ki a hálózatban lévő $i-1$ másik csomópontok közül egy adottat, ami szintén felülbecsüli a korai esetben a szóban forgó valószínűséget, hiszen ennek értéke $i-1 < k$ esetén egynél nagyobb. Minthogy többszörös kapcsolatokat nem engedünk meg, ilyen nyilván nem állhat elő. Mivel azonban ez a hiba kicsi, a továbbiakban elhanyagoljuk őket (a pontos képletéhez ld. [171]-t).

A 6.1A (analitikus közelítés) és B (numerikus szimuláció) ábrán látható, hogy a korai csomópontok várható éleinek számát valóban felül becsültük, illetve, hogy a később létrejövő csomópontok várható élszámában logaritmikus lecsengés mutatkozik. A szimulációk hosszának növekedése pedig azonos korú csomópontok esetén növeli meg a várható élek számát. Természetesen az utolsó időlépésben bekerült csomópontoknak δk a várható élszámuk a szimuláció hosszától függetlenül.

Az él-eloszlás meghatározásához (6.2) tovább egyszerűsíthető a $H_n \simeq \ln n + \gamma + \frac{1}{2n}$ közelítéssel, ahol $\gamma = -\int_0^\infty e^{-x} \ln x dx \approx 0.5772$ az Euler-Mascheroni konstans [162]. Ezzel:

$$K_T(t) \simeq \delta k \left(\alpha_T - \ln(t-1) - \frac{1}{2(t-1)} \right), \quad (6.3)$$

ahol $\alpha_T = 1 + \ln(T-1) + \frac{1}{2(T-1)}$. Itt elég nagy t -re az $1/2(t-1)$ tag elhanyagolható, továbbá, mivel minden időlépésben pontosan egy darab csomópontot adunk a rendszerhez, a $P(t) = P(K_T) \left| \frac{dK_T}{dt} \right|$, $P(t) = \frac{1}{T}$ transzformáció alkalmazásával, $t(K_T)$ -t a (6.3) képletből kifejezve a fokszám-eloszlásra adódik:



6.1. ábra.

Csomópontok várható élszáma és az él-eloszlás függvény. (A és B) A csomópontok élszámának várható értékét ($K_T(t)$) mutatja a csomópont életkorának függvényében (t), a hálózat különböző életkorainál (T). (A) az analitikusan számolt formula, (B) a numerikus szimulációk eredményét mutatja. Az A ábrán a folytonos vonal a (6.3) képlet grafikonja az utolsó tag elhanyagolása után, B-n az elhanyagolás előtt. Az x tengely logaritmusos. (C és D) A hálózatban lévő csomópontok él-eloszlása ($P(K)$) az analitikus számítás és numerikus szimulációk alapján. (C)-n a *szimbólumokhoz* az egyes csomópontok élszámait az analitikus közelítésből adódó várható élszámok alapján határoztuk meg, majd az így adódó élszámok egész részeinek relatív gyakoriságát mutató értékeket tüntettük fel. (D)-n az él-eloszlás 100 darab numerikus szimulációból adódó alakja látható. Kis K értékeknél a (6.3) képletben alkalmazott elhanyagolás okoz eltérést a számított és modellezett értékek között, nagy K értékeknél pedig a hálózat véges mérete és a várható élszám szórása miatt. Mindkét ábrán a vonal a (6.5) függvény képe. Az y tengely logaritmusos, az ábra elkészítésekor $\delta = 0.5$, $k = 5$ volt.

$$P(K_T = X) = \frac{1}{\delta k T} e^{-\frac{X}{\delta k} + \alpha T}. \quad (6.4)$$

Elegendően nagy T -re az él-eloszlás egy stacionárius függvényhez tart (6.1C, D).

ábra), mert ekkor $\alpha_T \rightarrow 1 + \ln(T - 1)$, s így

$$P(X) = \frac{1}{\delta k} e^{-\frac{x}{\delta k} + 1}. \quad (6.5)$$

6.1.2. Kritikus viselkedés a redukált modellben

A hálózatnövekedési modellek egy fajtájában, mint amilyen például a Barabási-féle *preferential attachment* modell [13] az újonnan érkező csomópontok bizonyos valószínűséggel kapcsolódnak a már meglévő hálózat valamely csomópontjához, azonban az biztos, hogy valahova csatlakoznak. Az itt bemutatott modell esetében azonban más a helyzet: elképzelhető, hogy egy csomópont nem tud a hálózat egyik eleméhez sem kapcsolódni, mikor bekerül a rendszerbe. Vagyis lehetséges, hogy a hálózat nem egy gráfból fog állni, hanem több független részgráf, *klaszter* jön létre benne. Ilyenkor felmerülhet a kérdés, hogy mekkorák a létrejövő klaszterek, illetve előfordulhat-e az, s milyen feltételek mellett, hogy az egész hálózatot csupán egyetlen klaszter alkotja. Esetünkben ez utóbbi kérdés, a hálózat véges mérete miatt úgy módosul, hogy milyen paraméter értékeknél jön létre egy olyan klaszter, – azaz mikor történik *fázisátalakulás* a rendszerben – mely sokkal nagyobb a többinél, mikor alakul ki *óriás klaszter*. Minthogy a redukált modell nagyon hasonlít Callaway és mtsai. (2001) modelljéhez, a továbbiakban az ő általuk használt megközelítést alkalmaztuk a klaszterek méret-eloszlásának és a fázisátalakulás helyének meghatározásához.

A továbbiakban $C_j(t)$ jelentse a j csomópontot tartalmazó klaszterek várható számát a szimuláció t . lépésénél. Annak a valószínűsége, hogy az adott időlépésben betett csomópont (azaz egy elemű klaszter) nem csatlakozik a k kiválasztott lehetséges partner közül egyikhez sem $(1 - \delta)^k$, ha a kapcsolat létrejöttének valószínűsége δ . Ugyanakkor annak a valószínűsége, hogy a t . lépésben az újonnan csatlakozó csomópont a meglévő $C_1(t)$ darab izolált csomópont egyikéhez csatlakozik, – azaz egy elemet tartalmazó klaszterhez – az összes t darab csomópont közül: $k\delta C_1(t)/t$. Az előbbieket növelik, utóbbiak csökkentik az egy csomópontot tartalmazó klaszterek számát, így az ezt leíró differenciaegyenlet

$$C_1(t + 1) = C_1(t) + (1 - \delta)^k - k\delta \frac{C_1(t)}{t} \quad (6.6)$$

alakot ölt. Hasonlóan, $C_2(t)$, azaz a két csomópontot tartalmazó klaszterek száma úgy adható meg, ha figyelembe vesszük, hogy ezt a számot növeli, ha az újonnan érkező csomópont a kiválasztott k lehetséges partner közül pontosan egyhez, egy egy csomópontot tartalmazó klaszterhez kapcsolódik, melyekből ekkor $C_1(t)$ darab van, illetve csökkenti, ha a már létező $C_2(t)$ valamelyikéhez kapcsolódik:

$$C_2(t+1) = C_2(t) + \binom{k}{1} \delta (1-\delta)^{k-1} \frac{C_1(t)}{t} - k\delta \frac{2C_2(t)}{t}. \quad (6.7)$$

Általános $C_j(t)$ esetén a klaszter méretét a

$$C_j(t+1) = C_j(t) + \left(\sum_{r=1}^{\min(k,j-1)} \binom{k}{r} \delta^r (1-\delta)^{k-r} \sum_{\substack{z_1+\dots+z_r=j-1 \\ z_i \geq 1, i \leq r}} \frac{z_1 C_{z_1}(t)}{t} \frac{z_2 C_{z_2}(t)}{t} \dots \dots \frac{\left(j-1 - \sum_{i=1}^{r-1} z_i \right) C_{(j-1-\sum_{i=1}^{r-1} z_i)}(t)}{t} \right) - k\delta \frac{j C_j(t)}{t} \quad (6.8)$$

összefüggés határozza meg, mely azáltal, hogy az újonnan hozzáadott csomópontot kapcsolja a meglévő rendszerhez jóval összetettebb, mint [37] (5). összefüggése. (6.8) zárójelben álló első szummája határozza meg a zárójelben lévő második tag szummáinak számát, mely tag leírja a különféle méretű klaszterek j méretű klaszterre való összeolvadását azáltal, hogy az újonnan csatlakozott csomópont kapcsolatokat alakít ki ezen kisebb klaszterekkel. Itt elhanyagoltuk annak a lehetőségét, hogy a k lehetséges élt úgy helyezzük el, hogy egy klaszteren belülre essenek és hurkokat alakítsanak ki. Ez a közelítés akkor helytálló, mikor a teljes rendszer mérete nagy a legnagyobb klaszter méretéhez képest is adott δ és k mellett, azaz mikor $t \rightarrow \infty$ és a paraméterek nem teszik lehetővé óriás klaszter kialakulását. Így a (6.6)–(6.8) egyenlőségek csak véges méretű klasztereket írnak le.

Numerikus szimulációink azt mutatták (6.2A. ábra), hogy az adott méretű klaszterek száma időben lineárisan változik ($C_j(t) = a_j t$), az a_j arányossági tényezők a (6.6)–(6.8) összefüggések alapján meghatározhatók:

$$a_1 = \frac{(1-\delta)^k}{1+k\delta} \quad (6.9)$$

$$a_2 = \frac{\binom{k}{1} \delta (1-\delta)^{k-1} a_1}{(1+2k\delta)} \quad (6.10)$$

$$a_j = \frac{1}{1+jk\delta} \left[\sum_{r=1}^{\min(k,j-1)} \binom{k}{r} \delta^r (1-\delta)^{k-r} \times \right. \\ \left. \times \sum_{\substack{z_1+\dots+z_r=j-1 \\ z_i \geq 1, i \leq r}} \binom{j-1-\sum_{i=1}^{r-1} z_i}{r-1} a_{\left(j-1-\sum_{i=1}^{r-1} z_i\right)} \prod_{l=1}^{r-1} (z_l a_{z_l}) \right] \quad (6.11)$$

Mint a (6.6)–(6.8) egyenlőségek, a (6.9)–(6.11) összefüggések is csak a véges méretű klaszterek esetét írják le. $k = 1$ esetre az a_j formula egyszerűsíthető,

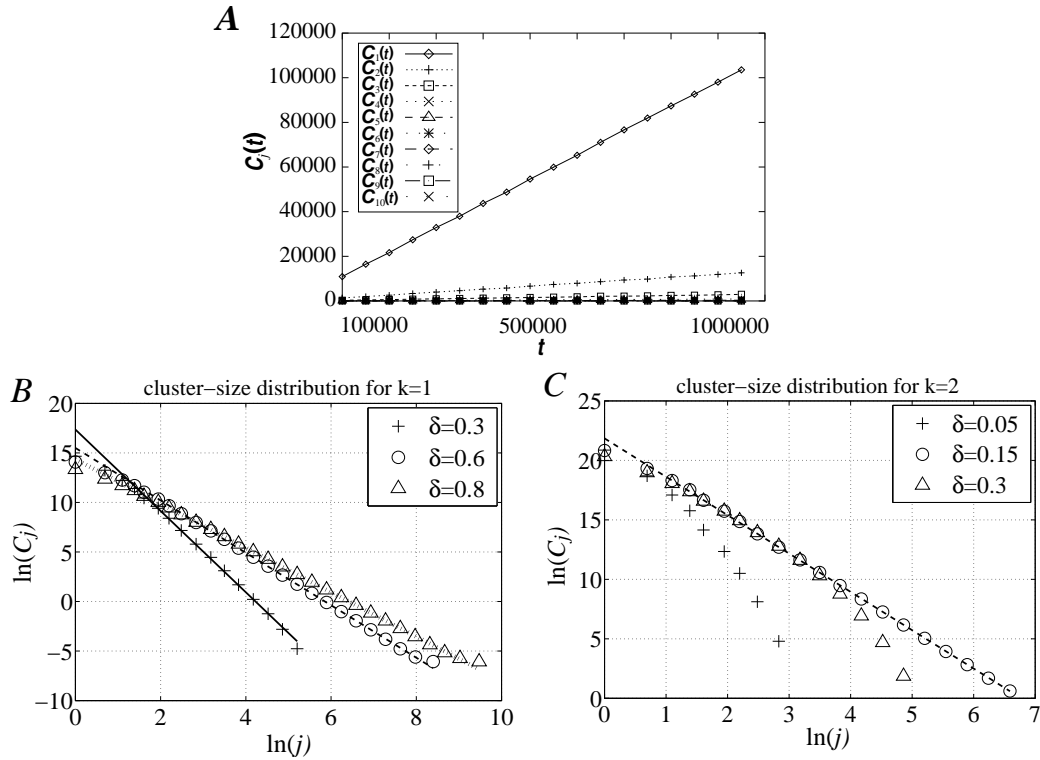
$$a_j = (1-\delta) \delta^{j-1} (j-1)! \prod_{m=1}^j \frac{1}{1+m\delta} \\ = \frac{(1-\delta) \Gamma(1/\delta)}{\delta^2} \frac{\Gamma(j)}{\Gamma(j+1+1/\delta)} \quad (6.12)$$

s látható, – amint azt numerikus szimulációk is alátámasztják, – hogy a klaszterméret eloszlás hatványfüggvény alakú minden δ kapcsolódási valószínűsége. A $k \neq 1$ esetben nincs ilyen egyszerű összefüggés és a numerikus szimulációk is azt mutatják, hogy általában a klaszterméret eloszlás nem hatványfüggvény, eltekintve a később vizsgált kritikus esettől (6.2B, C. ábra).

A fázisátalakulás helyének meghatározásához, mint Callaway és mtsai. mi is a generátor függvény módszert használtuk. A generátor függvény [163, 167]

$$g(x) = \sum_{j=1}^{\infty} b_j x^j \quad (6.13)$$

alakú, ahol $b_j = j a_j$, ami annak a valószínűsége, hogy egy véletlenül választott



6.2. ábra.

A véges méretű klaszterek méretének eloszlása a redukált modellben. (A) A j csomópontot tartalmazó klaszterek $C_j(t)$ számának alakulása a hálózat öregedésének függvényében (t) lineáris viselkedést mutat, ezért élhetünk a $C_j(t) = a_j t$ feltételezéssel, mely a (6.9)–(6.11) j , δ és k függő a_j arányossági tényezőkhöz vezet. A mutatott példánál $k = 4$, $\delta = 0.3$. (B) és (C) a klaszterméret eloszlás numerikus szimulációból adódó grafikonját mutatja $k = 1$ (B) és $k = 2$ (C) értékekre. A klaszterméret eloszlás $k = 1$ esetén minden δ értékre hatványfüggvény (6.12), míg $k \neq 1$ esetén általában nem az, csak a fázisátalakulási pontban. Az x és y tengelyek logaritmikusak. Az ábrák 500 szimuláció átlagolásából adódtak, 10^7 időlépés után.

csomópont j csomópontot tartalmazó klaszterbe esik. A (6.9)–(6.11) formulák mindkét oldalát megszorozva jx^j -vel és iteratíván behelyettesítve egymásba, majd elvégezve a kijelölt j -re vett összegzést $g(x)$ -re a következő összefüggés adódik

$$g(x) = -k\delta g'(x) + x(1-\delta)^k + \sum_{i=1}^k \binom{k}{i} \delta^i (1-\delta)^{k-i} (x^2 g'(x) g(x)^{i-1} i + x g(x)^i).$$

Átrendezve g' -re

$$g'(x) = \frac{(1 - \delta)^k - \frac{g(x)}{x} + \sum_{i=1}^k \binom{k}{i} \delta^i (1 - \delta)^{k-i} g(x)^i}{k\delta - x \sum_{i=1}^k \binom{k}{i} \delta^i (1 - \delta)^{k-i} g(x)^{i-1} i},$$

mely a binomiális tétel használatával tovább egyszerűsíthető, és a

$$g'(x) = \frac{-\frac{g(x)}{x} + [1 + (g(x) - 1)\delta]^k}{k\delta - xk\delta [1 + (g(x) - 1)\delta]^{k-1}} \quad (6.14)$$

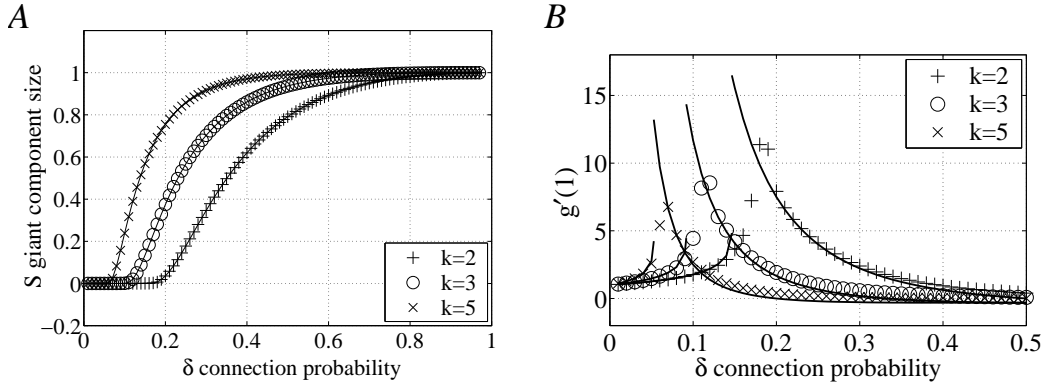
eredményre vezet.

A generátor függvény kényelmes megközelítést biztosít az óriás klaszter méretének meghatározásához, ugyanis mivel a b_j együtthatók megadják, hogy egy véletlenül választott csomópont milyen valószínűséggel esik j méretű véges klaszterbe, ezek összege leírja, hogy mi a valószínűsége annak, hogy egy véletlenül választott csomópont véges klaszterbe esik, ha nem jön létre óriás klaszter. Ez az összeg pedig éppen megegyezik a (6.13) generátor függvény $x = 1$ -nél felvett értékével: $g(1) = \sum_{j=1}^{\infty} b_j$. Tehát, ha nincsen óriás klaszter a hálózatban $g(1) = 1$ adódik, ha van $g(1) < 1$, az óriás klaszter méretének arányát az egész hálózathoz képest (S) pedig megkaphatjuk az $S = 1 - g(1)$ összefüggésből.

Minthogy (6.14) analitikus megoldása nem ismert, S -et (6.14) numerikus integrálásával számoljuk ki, a $(x, g(x)) = (x_0, x_0(1 - \delta)^k / (1 + k\delta))$ és kis x_0 kezdőértékről.

A 6.3A. ábra mutatja a legnagyobb komponens méretének alakulását a δ kapcsolódási valószínűség függvényében (6.14) numerikus iterálásával (vonal), illetve szimulációk eredményeként (szimbólumok), három k értékre. A jó egyezés a korábbi feltételezések jogosságára enged következtetni. A mutatott k értékekre az ábra szerint S folytonosan változva közelíti meg az 1 értéket, azaz jut el a hálózat abba az állapotba, hogy a csomópontok nagy valószínűséggel már mind az óriás klaszterbe tartoznak.

A fázisátalakulás helyének pontos meghatározásához vizsgáltuk annak a várható értékét, hogy egy csomópont véges méretű klaszterbe esik ($\langle s \rangle$). Minthogy



6.3. ábra.

Fázisátalakulás a redukált modellben. (A) A legnagyobb komponens méretének (S) függése a kapcsolódási valószínűségtől (δ) a lehetséges partnerek (k) számának három értékére. A szimbólumok 30, 10^6 időlépést tartalmazó szimuláció átlagolásának eredményei, a vonal (6.14) numerikus iterálásából származik. (B) A $g'(1)$ függvény viselkedése δ függvényében, három k értékre. A vonalak $\delta < \delta_c$ esetre (6.17) mínuszt tartalmazó részének, $\delta \geq \delta_c$ esetre pedig a (6.20) függvénynek grafikonjai, a szimbólumok 30, 10^6 időlépést tartalmazó szimuláció átlagolásának eredményei.

$$g'(1) = \sum_{j=1}^{\infty} j b_j, \quad (6.15)$$

a keresett várható értéket megadja az

$$\langle s \rangle = \frac{g'(1)}{g(1)}. \quad (6.16)$$

összefüggés.

A fázisátalakulás helyét δ_c -vel jelölve két tartományt lehet megkülönböztetni: mikor $\delta < \delta_c$ akkor még nem alakul ki óriás klaszter, $\delta \geq \delta_c$ esetén már igen. A $\delta < \delta_c$ esetre, a korábbiak szerint igaz, hogy $g(1) = 1$, amit behelyettesítve a (6.14) összefüggésbe látható, hogy (6.14) nevezője és számlálója egyaránt nullához tart, ha $x \rightarrow 1$. Ezért a l'Hôpital szabály alkalmazásával $g'(1)$ -re a következő kvadrátikus formulát lehet levezetni

$$g'(1) = \frac{1 - 2k\delta \pm \sqrt{(2k\delta - 1)^2 - 4k(k-1)\delta^2}}{2k(k-1)\delta^2}. \quad (6.17)$$

A két megoldás közül a mínuszt tartalmazó a helyes, mert mikor $\delta \rightarrow 0$ a csomópontok nem kapcsolódnak egymáshoz, így csak egy méretű klaszterek alakulhatnak ki, s mivel ilyenkor az átlagos klaszterméretet $g'(1)$ írja le, megkövetelendő, hogy $g'(x) \rightarrow 1$, ha $\delta \rightarrow 0$ és $x \rightarrow 1$. Ezt a megoldást felhasználva, a fázisátalakulás helye ott lesz, ahol a gyök komplexszé válik

$$\delta_c = \frac{1 - \sqrt{1 - \frac{1}{k}}}{2}. \quad (6.18)$$

A $\delta \geq \delta_c$ paramétertartományban a (6.14) képlet, – minthogy itt kialakul az óriás klaszter, azaz $g(1) \neq 1 - a$

$$g'(x) = \frac{-g(x) + (1 + (g(x) - 1)\delta)^k}{k\delta - k\delta(1 + (g(x) - 1)\delta)^{k-1}} \quad (6.19)$$

alakot ölti az $x \rightarrow 1$ határesetben. Ha $a \ll 1$ az $(1 \pm a)^k \approx 1 \pm ka$ közelítés használható és a (6.19) összefüggés δ_c -hez közel a

$$g'(1) \approx \frac{k\delta - 1}{k\delta^2(1 - k)} \quad (6.20)$$

alakra egyszerűsíthető, feltéve, hogy $g(1) < 1$, $\delta > \delta_c$ és $(g(1) - 1)\delta \ll 1$. A 6.3B. ábra mutatja a $g'(1)$ függvény alakulását a δ paraméter függvényében. A függvényben látható szingularitás a fázisátalakuláshoz tartozó δ_c paraméter helyét határozza meg. A vonalak a fentebb mutatott függvények grafikonjai, a szimbólumok numerikus szimulációkból származnak. Látható, hogy δ_c alatt a szimulált adatok kiválóan illeszkednek az analitikus függvényre, és a $\delta > \delta_c$ esetben is jó az illeszkedés.

A $k = 1$ esetben az óriás klaszter jelentése problematikus. A 6.2B. ábrán, illetve a (6.12) formulából látható, hogy $k = 1$ -nél a klaszterméret eloszlás minden δ esetén hatványfüggvény eloszlást mutat, így a különféle méretű klaszterek közötti átmenet folytonos minden esetben a rendszer mindig kritikus állapotban van. Ennek oka az, hogy ha k , azaz a lehetséges partnerek száma egy, klaszterek nem kapcsolódhatnak össze nagyobb klaszterekké, mint valamely $k > 1$ esetben. Ezért szigorú értelemben óriás klaszter csak a $\delta = 1$ esetben alakulhat ki.

A $k = 1$ helyettesítéssel a (6.14) összefüggés

$$g'(x) = \frac{(1 - \delta) - \frac{g}{x} + \delta g}{\delta(1 - x)}, \quad (6.21)$$

alakú lesz, mely $\frac{0}{0}$ -t eredményez az $x \rightarrow 1$ és $g(1) = 1$ határesetben. A l'Hôpital szabály segítségével azt kapjuk, hogy

$$g'(1) = \frac{1}{1 - 2\delta}, \quad (6.22)$$

azaz $\delta \rightarrow \frac{1}{2}$ határesetben $g'(x) \rightarrow \infty$, vagyis a véges klaszterek mérete végtelenhez tart. Hasonló a helyzet a $\delta > \frac{1}{2}$ esetben is, ugyanis ilyenkor a (6.12) összefüggés nagy j esetén az $a_j \approx \frac{1}{j^{(1+1/\delta)}}$ képlettel közelíthető, melyet a (6.15) definícióba helyettesítve a

$$g'(x) = \sum_{j=1}^{\infty} j^2 a_j x^{j-1}$$

nem felösszegezhető kifejezés adódik.

Ezt az eredményt úgy interpretálhatjuk, hogy a $\delta < \frac{1}{2}$ esetben az új csomópont inkább nem kapcsolódik, mint kapcsolódik a hálózat korábbi csomópontjaihoz, vagyis a kis méretű klaszterek számosabban fordulnak elő a rendszerben, mint a nagyobbak, így a klaszterek átlagos mérete véges maradhat. Mikor azonban $\delta \rightarrow \frac{1}{2}$, az új csomópont egyre inkább kapcsolódik a többihez, majd $\delta > \frac{1}{2}$ esetén a kapcsolódás valószínűsége nagyobbá válik, mint a nem kapcsolódásé és az átlagos klaszterméret végtelenné válik.

Csomópontok tulajdonságának hatása a hálózat növekedésére

7.1. A pq modell

A 6. fejezetben az általános modell egy redukált alakját vizsgáltuk meg, ahol az analitikus közelítés elvégezhetősége érdekében csomópontok összekapcsolódásának valószínűségét a (6.1) képlettel definiált δ paraméterrel írtuk le. Azonban ezzel a közelítéssel a tulajdonságokat viselő csomópontokat mintegy „kiátlagoltuk”, elvesztettük azt a korrelációt, ami abból ered, hogy egy csomópont a tulajdonságait megőrzi a hálózat kialakulásának kezdetétől egészen a végéig. Ezért, hogy jobban számot adhassunk a csomópontok tulajdonságairól a következő leírást vezettük be: a csomópontokhoz típusokat rendeltünk és a típusok közötti kapcsolódást egy mátrixszal \underline{p} írtuk le, melynek a $0 \leq p_{ij} \leq 1$, $\{i, j\} \in M$ eleme az i . típusúhoz tartozó csomópont j . típusú csomóponttal való kapcsolódásának valószínűségét adja meg. Az M darab különféle típus előfordulásának relatív gyakoriságát pedig egy vektor adja meg $(\vec{q}, \sum_i q_i = 1, i \in M)$. A hálózat fejlődését meghatározó algoritmus eztán követi a korábban ismertettet: egy csomópontból indítva minden időlépésben új csomópontot adunk a hálózathoz, mely ismét k élt választhat lehetséges partnerként. Eztán \underline{p} alapján minden k partnerre meghatározzuk a kapcsolódás valószínűségét, amit összehasonlítunk egy véletlen számmal, s végül, ha a megfelelő p_{ij} mátrixelem nagyobb a sorsolt számnál, a cso-

mópontokat összekötjük. A rövidség kedvéért ezt a modellt pq modellnek fogom nevezni.

Természetesen a pq modell a redukált alakot teljesen visszaadja, hiszen minden olyan \underline{p} mátrix, melynek minden eleme egyformán δ , egyazon – az adott δ -val jellemzett – redukált modellel ekvivalens, függetlenül \bar{q} -tól. Továbbá, a redukált modellben szereplő δ általános kapcsolódási valószínűség is meghatározható minden pq modellre:

$$\delta = \sum_{i,j=1}^M q_i q_j p_{ij}, \quad (7.1)$$

ahonnan azonnal látszik, hogy a redukált és a pq modell közötti megfeleltetés nem egyértelmű. Hasonlóan, a pq modell az általános modellt is visszaadja, ha feltételezzük, hogy a tulajdonságok diszkrét értékeket vehetnek fel, mert ilyenkor a tulajdonságok kombinációiból hozhatjuk létre a kívánt típusokat.

7.1.1. Csomópontok tulajdonságainak szerepe

A 6.1.1. szakaszban mutatott számítás elvégezhető a pq modellben is. A levezetés az egyes, különböző típusú csomópontokra típusonként teljesen azonos a (6.2)–(6.5) levezetéssel. T időlépés után a t . lépésben csatlakozó i . típusú csomópont éleinek várható számát leíró

$$\begin{aligned} K_T^{(i)}(t) &= k \sum_{j=1}^M (q_j p_{ij}) \left(1 + \sum_{l=t+1}^T \frac{1}{l-1} \right) = \\ &= k \sum_{j=1}^M (q_j p_{ij}) (1 + H_{T-1} - H_{t-1}), \end{aligned} \quad (7.2)$$

képletben δ helyett a $\sum_{j=1}^M (q_j p_{ij})$ tényező jelenik meg (vö. 6.2), ami leírja, hogy az újonnan érkező csomópontok mennyire „szeretnek” i . típusú csomópontokhoz kapcsolódni. A rövidség kedvéért bevezettük a $v_i := \sum_{j=1}^M (q_j p_{ij})$, az i . csomópont „vonzerejét” leíró jelölést. Hasonlóan a redukált modellhez tehát, az egyes típusok éleinek várható száma logaritmikus lecsengés mutat a csomópont létrejöt-

tének függvényében, illetve a szimuláció hosszát növelve, nő az adott korú csomópontok várható élszáma (7.1A. ábra). Ha a hálózatot a típusok megkülönböztetése nélkül vizsgáljuk, ismét visszkapjuk a redukált modellt, hiszen

$$\begin{aligned} K'_T(t) &= \sum_{i=1}^M q_i K_T^{(i)}(t) = k \sum_{i,j=1}^M q_i q_j p_{ij} \left(1 + \sum_{l=t+1}^T \frac{1}{l-1} \right) = \\ &= k\delta \left(1 + \sum_{l=t+1}^T \frac{1}{l-1} \right) \equiv K_T(t). \end{aligned}$$

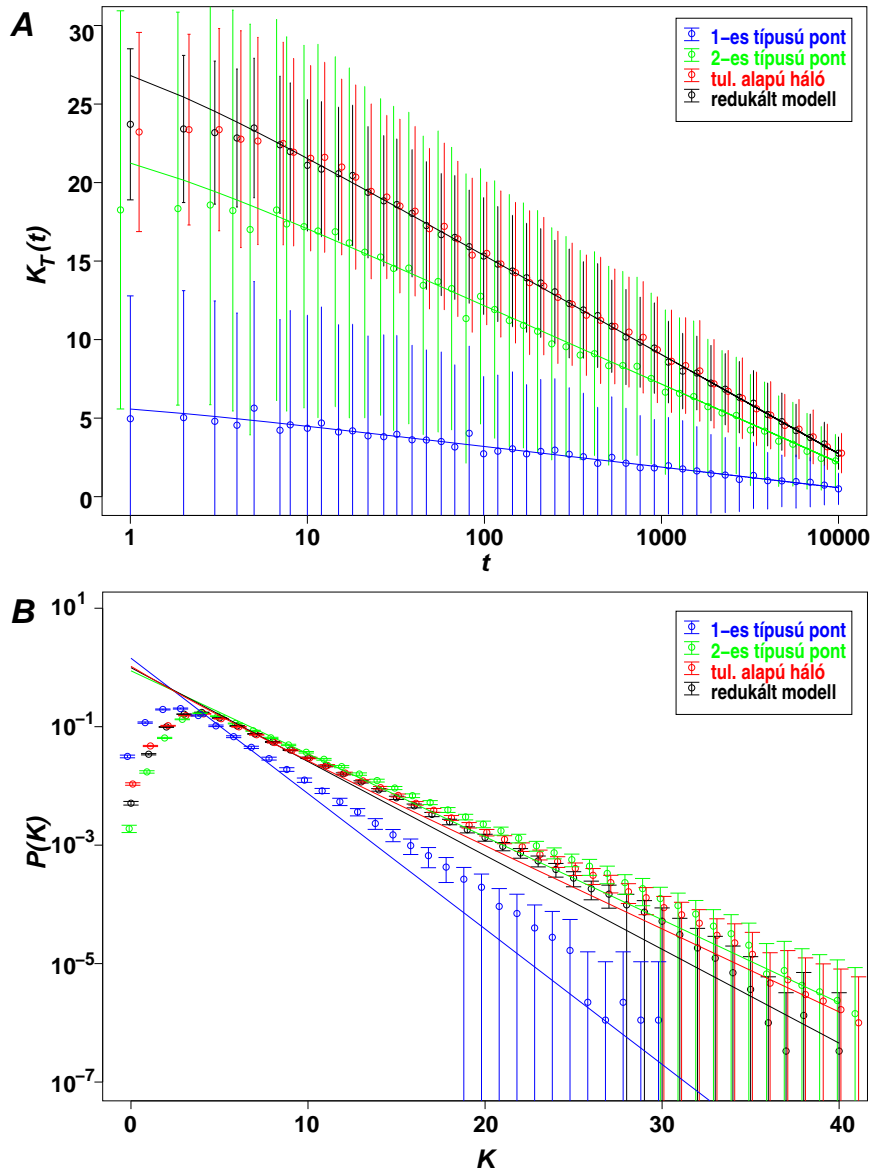
Az él-eloszlás kiszámolása a (6.5) képlethez hasonlóan történik. Először meghatározhatók az egyes i típusú csomópontok él-eloszlás függvényei

$$P^{(i)}(X) = \frac{q_i}{kv_i} e^{-\frac{X}{kv_i} + 1} \quad (7.3)$$

(itt $P^{(i)}(t) = \frac{q_i}{T}$ -vel számoltunk), melyek a (6.5) képlethez hasonlóan exponenciálisan lecsengő függvények. A teljes hálózatban mérhető él-eloszlás ezen exponenciális eloszlások összege tehát úgy, hogy az eloszlás farka a leglassabban lecsengő exponenciális követi, azaz annak a típusnak lesz a lehető legtöbb éle, melynek nagy a vonzereje, nem túl meglepő módon (7.1B. ábra).

Elmondható tehát, hogy a hálózat növekedési algoritmus meghatározza az él-eloszlás függvény alapvető tulajdonságát, az exponenciálisan lecsengő jelleget az itt tárgyalt modellben, míg az, hogy a résztvevő csomópontok különböznek egymástól ennek a kvalitatív jellegnek a kvantitatív tulajdonságait határozza meg, itt konkrétan a lecsengés gyorsaságát, illetve a szereplő exponenciális függvények számát. Ennek a megállapításnak az általánosítása igen nagy fontossággal bírhat, hiszen azt mutatja, hogy az önszerveződési folyamatok szoros kapcsolatban vannak a kialakuló struktúra kvalitatív tulajdonságaival, míg az egyes konkrét esetek közötti eltérést a résztvevő részegységek heterogenitása okozza.

A klaszterméter eloszlás meghatározása jóval bonyolultabb feladat. Minthogy általános esetben minden csomópont típus kapcsolódhat minden más csomópont típushoz, s a kapcsolódás valószínűsége páronként különböző lehet, különféle összetételű és különféle méretű klaszterek jöhetnek létre. A számolás menete



7.1. ábra.

Tulajdonságok szerepe az él-eloszlás alakulásában. Két típusú csomópontot tartalmazó hálózatban vizsgáltuk a csomópontok éleinek várható számát (A) és az él-eloszlást (B). A vonalak a (7.2)–(7.3) függvények grafikonjai. A szimbólumok 300 darab, 10000 csomópontig növelt hálózat átlagolásából készültek, $k = 5$, $\underline{p} = \begin{pmatrix} 0.8 & 0.2 \\ 0.2 & 0.8 \end{pmatrix}$, $\vec{q} = \begin{pmatrix} 0.3 \\ 0.7 \end{pmatrix} \rightarrow \delta = 0.548$. Az (A) ábrán a vízszintes, a (B)-n a függőleges tengely logaritmikus, a jobb láthatóság kedvéért a pontok x koordinátáit kicsit eltoltam.

lehet hasonló a redukált modell esetén használtéhoz, ekkor azonban olyan kombinatorikai tagok jelennek meg, melyek összegzése nehézségekbe ütközik. Az egy-méretű klaszterek várható számának növekedését leíró differencia egyenlet még kifejezhető, minthogy itt egy klaszter csak egyfajta típust tartalmaz ($C_1^{(i)}(t)$)

$$C_1^{(i)}(t+1) = C_1^{(i)}(t) + q_i \left(\sum_{j=1}^M (1 - p_{ij}) q_j \right)^k - kv_i \frac{C_1^{(i)}(t)}{t} \quad (7.4)$$

az egy méretű klaszterek számának meghatározásához ezeket kell összegezni típus szerint

$$C_1(t) = \sum_{i=1}^M C_1^{(i)}(t).$$

A kettő méretű klaszterek várható számának differencia egyenletében már figyelembe kell venni, hogy kettő méretű klaszterből M^2 fajta lehet és ezek különféle valószínűséggel fordulnak elő, illetve, az egy méretű klaszter esetéhez hasonlóan azt is, hogy a különféle csomópontok különféle valószínűséggel kapcsolódhatnak egymáshoz,

$$\begin{aligned} C_2^{(ij)}(t+1) = & C_2^{(ij)}(t) + k \frac{C_1^{(i)}(t)}{t} p_{ij} q_j \left(\sum_{l=1}^M q_l (1 - q_{lj}) \right)^{k-1} \\ & + k \frac{C_1^{(j)}(t)}{t} p_{ij} q_i \left(\sum_{l=1}^M q_l (1 - q_{li}) \right)^{k-1} - k \frac{C_2^{(ij)}(t)}{t} \left(\sum_{l=1}^M p_{li} q_l + \sum_{l=1}^M p_{il} q_l \right) \end{aligned} \quad (7.5)$$

és

$$C_2(t) = \sum_{ij=1}^M C_2^{(ij)}(t).$$

Három, illetve több csomópontot tartalmazó klaszterek esetén már a differencia egyenlet leírása is körülményes, mert számot kell adnia arról, hogy a különféle összetételű klasztereknek pontosan melyik tagjához kapcsolódik az új csomópont, hiszen ezeknek más és más a valószínűsége. Általános esetben így csak numeri-

kus szimulációk útján nyerhetünk bepillantást a rendszer viselkedésébe.

Végezetül és illusztrálandó, hogy ugyan kvalitatív statisztikai tulajdonságaikban a redukált modell és a pq modell megegyeznek, a két rendszer finom struktúrája nagyban eltérhet, az alábbiakban megvizsgáltunk egy egyszerű esetet, melyben egy speciális \underline{p} mátrixot használtunk, és a \vec{q} -t választottuk változtatható paraméternek, így állítva elő különféle δ paraméterrel rendelkező redukált modellnek megfelelő pq modelleket. A következő modellben két csomópont típus található, melyek előfordulásának gyakoriságát, illetve egymáshoz kapcsolódásának valószínűségét a következő \vec{q} -ral és \underline{p} -szal írtuk le:

$$\vec{q} = \begin{pmatrix} 1-x \\ x \end{pmatrix}, \quad \underline{p} = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (7.6)$$

Ez tehát egy olyan rendszer, ahol az egyes típusú csomópont mind egyes, mind kettes típusúhoz biztosan csatlakozik, a kettes típusú azonban csak az egyeshez, a ketteshez biztosan nem. A hálózatban a két típus előfordulását az x paraméterrel lehet szabályozni és a (7.1) képlet alapján minden x értékhez meghatározhatunk egy δ paraméterrel jellemzett redukált modellt:

$$\delta = \begin{pmatrix} 1-x & x \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1-x \\ x \end{pmatrix} = 1 - x^2, \quad (7.7)$$

melynek viselkedésével a megfelelő pq modell viselkedése összevethető. A modell jellemzőit a 7.2. ábra mutatja. Az adott korú csomópontok várható élszámát, illetve az él-eloszlást a korábban bemutatott módon ((7.2)–(7.3) egyenletek) számoltuk, a teljes hálózat él-eloszlás függvénye a két típus exponenciálisan lecsengő él-eloszlás függvényének összege, s így a lassabban eltűnő exponenciálist követi (7.2A, B. ábra).

A klaszterméret eloszlások meghatározása előtt vizsgáltuk a fázisátalakulás jelenlétét a modellben numerikus szimulációk segítségével és azt találtuk, hogy a redukált modellhez hasonlóan itt is kialakul óriás klaszter. Azonban a redukált modellben számolható δ_c kritikus kapcsolódási valószínűségnél korábban, amint azt a 7.2C. ábra mutatja.

A redukált modell és a pq modell közötti legmeglepőbb eltérést a klaszterméret eloszlások összehasonlításakor vehetjük észre (7.2D, E. ábra). A 7.2E. ábrán az

látható, hogy a pq modellben nem alakulhatnak ki csomópont párok $k > 1$ esetben: a csomópontok maradhatnak elszigetelten, illetve rendeződhetnek hármas, vagy nagyobb klaszterekbe, de párosával soha nem szerepelhetnek. Természetesen a megfelelő redukált modellekben ilyesmi nem fordul elő. Behelyettesítve a (7.4)–(7.5) képletekbe a következő eredményeket kapjuk:

$$C_1^{(1)}(t+1) = C_1^{(1)}(t) + (1-x)^{k+1} \cdot 0 - k(1-x)^2 \frac{C_1^{(1)}(t)}{t} \rightarrow 0 \quad (7.8a)$$

$$C_1^{(2)}(t+1) = C_1^{(2)}(t) + x^{k+1} - k(1-x) \frac{C_1^{(2)}(t)}{t} \quad (7.8b)$$

$$C_1(t+1) = \sum_{i=1,2} C_1^{(i)} = \left(1 - \frac{k(1-x)}{t}\right) C_1(t) + x^{k+1} \quad (7.8c)$$

Azaz az egyes méretű klaszterek csak a kettes típusú csomópontokból jöhetnek létre, hiszen az egyes típusúhoz biztos, hogy kapcsolódik egy új csomópont, illetve az egyes típusú biztosan kapcsolódik a meglévő hálózathoz. A kettő méretű klaszterekre pedig:

$$C_2^{(11)}(t+1) = C_2^{(11)}(t) + 2k \frac{C_1^{(1)}(t)}{t} (1-x) \cdot 0 - 2k(1+x) \frac{C_2^{(11)}(t)}{t} \quad (7.9a)$$

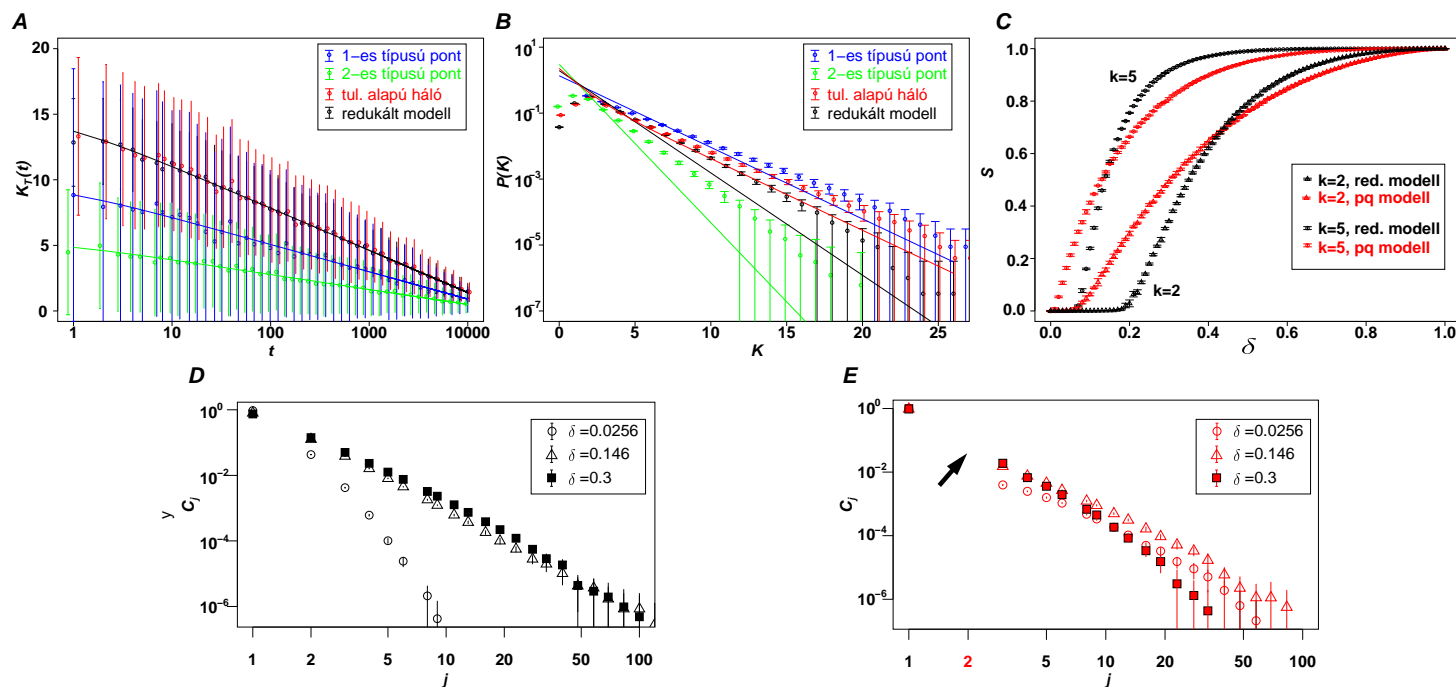
$$C_2^{(12)}(t+1) = C_2^{(12)}(t) + k \frac{C_1^{(1)}(t)}{t} x^k + k \frac{C_1^{(2)}(t)}{t} (1-x) \cdot 0 - k(2-x) \frac{C_2^{(12)}(t)}{t} \quad (7.9b)$$

$$C_2^{(22)}(t+1) = 0, \quad (7.9c)$$

vagyis két egyes típusú csomópontot tartalmazó klaszter nem jöhet létre, mert nincsen egyes típusút tartalmazó egyméretű klaszter; kettes típusút tartalmazó sem jöhet létre, mert azok nem kapcsolódhatnak egymáshoz, s végül vegyes sem jöhet létre, mert egyes típusút tartalmazó egy méretű klaszter nincs, egyedülálló kettes típusúhoz kapcsolódó egyes típusú pedig $k > 2$ esetben a másik lehetséges partneréhez is rögtön kapcsolódik, s így rögtön három méretű klaszter alakul ki. $k = 1$ esetben a (7.9b) egyenlet harmadik tagjában szereplő nulla egy lesz, mert

ez a tag írja le azt az eseményt, mely szerint a az új csomópont $k - 1$ éllel nem kapcsolódik sehova. Tehát mikor $k = 1$, kettő méretű klaszterek is megjelennek a hálózatban.

Ez az egyszerű példa modell azt volt hivatott bemutatni, hogy ugyan a pq modellnek megfeleltethetünk egy adott δ paraméterrel jellemzett redukált modellt, és a két modell kvalitatív statisztikus tulajdonságai nagyrészt megfelelnek egymásnak, mégis, a kvantitatív viselkedésben és egyes nem makroszkopikus, avagy nem kiátlagolódó jellegzetességben eltérés mutatkozhat a két, egymásnak valamilyen értelemben megfelelő modell között. Talán ismét elmondhatjuk tehát, hogy a hálózat növekedésére jellemző mechanizmus (egyenként tesszük be az új csomópontokat, melyek partnereket választanak és azokkal, vagy azok közül néhányal, kapcsolatokat alakítanak ki) szabja meg a hálózat jellemzőit nagy vonalakban, a finom részletek hangolása azonban a pontos kapcsolódási szabályokban rejlik.



7.2. ábra.

A (7.6) képlettel definiált pq modell és a neki, a (7.7) képlet alapján megfeleltetett redukált modell összevetése. (A) Csomópontok élszámának várható értéke a csomópont „születési időlépésének” függvényében. (B) Csomópontok él-eloszlása (ld. a 7.1. ábra aláírást is) (C) A legnagyobb klaszter méretének aránya a hálózat teljes méretéhez képest. Mindkét modellre jellemző, hogy egy δ_c kritikus kapcsolódási valószínűségnél nagyobb kapcsolódási valószínűségek esetén megjelenik a hálózatban egy $o(N)$ méretű óriás klaszter. Ennek a fázisátalakulásnak kedvező, hogy a példaként mutatott pq modell egyes típusú csomópontja minden kapcsolatban biztosan részt vesz, ezért a fázisátalakulás kisebb δ értéknél bekövetkezik. (D) és (E) a redukált modell és a pq modell él-eloszlás függvényei. E-n látható, hogy a pq modellben nem keletkeznek kettő méretű klaszterek. A és B a 7.1. ábrával azonos módon készült, de $k = 2$ értékkel, C-hez görbénként két 10^5 méretű hálózatot átlagoltunk, D és E esetén $k = 2$ volt és az átlagoláshoz 50 10^5 méretű hálózatot átlagoltunk.

Összefoglalás és tézisek

Dolgozatom II. részében egy egyszerű hálózat-növekedési modellt vizsgáltam meg abból a célból, hogy megmutassam, szociális hálózatokban a hálózatot alkotó személyek tulajdonságai milyen befolyással bírnak a hálózat kialakulására és annak tulajdonságaira. Először vázoltam azt az általános modellkeretet, melyben a jelenségeket a későbbiekben leírtam, s melyet korábbi hálózat-elméleti munkák motiváltak [13, 14, 37, 48]. Ennek az általános modellkeretnek egy egyszerűsített változatát vizsgáltam a 6. fejezetben, ahol részben analitikus számításokkal, részben numerikus szimulációkkal a modell tulajdonságait mutattam be nagy vonalakban. A 7. fejezetben vizsgáltam azt az esetet, mikor a csomópontok tulajdonságokkal bírnak és mutattam egy példát tulajdonságoknak a hálózat szerkezetére tett befolyásoló hatására.

Hálózatokat, speciálisan olyan hálózatokat, melyek csomópontjai embereket reprezentálnak sokféle modellel vizsgáltak [3, 7, 12, 14, 45]. Itt egy olyan új növekedő hálózati modellt mutattam be, melyben minden időlépésben egy új, tulajdonságokkal rendelkező csomópont kerül a hálózatba és a már meglévő elemekhez kapcsolódhat, tulajdonságaitól függő módon. A modell kiértékelése során először (6. fejezet) a statisztikus jellemzéshez szükséges átlagolásokat a levezetés első lépéseként elvégeztem, azaz a (6.1) összefüggéssel a tulajdonságok eloszlására és a kapcsolatok létrejöttének valószínűségére átlagoltam. Az átlagolás eredményeként kapott redukált modellt vizsgálva megállapítható, hogy az általa generált hálózat él-eloszlása exponenciális, illetve, hogy a klaszterméret el-

oszlás a fázisátmenet kritikus pontjától eltekintve, – ahol a klaszterméret eloszlás hatványfüggvény alakú – szintén exponenciális eloszlást követ.

Másodszor (7. fejezet), a tulajdonságokra – pontosabban a technikai megközelítés miatt itt típusokról volt szó – történő átlagolást az él- és klaszterméret eloszlások típusonkénti kiszámolása utánra hagyva láthatóvá vált, hogy a redukált modellhez képest eltérések adódnak az eloszlások pontos alakjában, illetve a fázisátalakulás helyében. Ha az átlagolást itt is korábban elvégeztem volna (pl. rögtön a (7.2) egyenlet után az él-eloszlás kiszámítása esetén), az eredmény ismét a redukált modellre vezetett volna. A 7. fejezetben egy példán keresztül megmutattam, hogy ugyan a kétfajta – redukált és tulajdonság alapú – modellek statisztikus jellemzői hasonlítanak egymásra, a tulajdonságok bevezetése számos helyen megváltoztatja a rendszer viselkedését (az él-eloszlás viselkedése kevés él esetén; a fázisátalakulás helye; a klaszterméret eloszlás).

Összességében tehát dolgozatomban II. részében a következő téziseket fogalmaztam meg és bizonyítottam részben analitikus úton, részben numerikus szimulációkkal:

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.*

Irodalomjegyzék

- [1] W. Aiello, F.R.K. Chung, and L. Lu. A random graph model for massive graphs. pages 171–180, 2000.
- [2] W. Aiello, F.R.K. Chung, and L. Lu. Random evolution in massive graphs. In *IEEE Symposium on Foundations of Computer Science*, pages 510–519, 2001.
- [3] R. Albert and A-L. Barabási. Topology of evolving networks: Local events and universality. *Physical Review Letters*, 85:5234–5237, 2000.
- [4] R. Albert, H. Jeong, and A-L. Barabási. Diameter of the world wide web. *Nature*, 401:130–131, 1999.
- [5] A.B. Ali, J. Deuchars, H. Pawelzik, and A.M. Thomson. CA1 pyramidal to basket and bistratified cell EPSPs: dual intracellular recordings in rat hippocampal slices. *J. Physiol.*, 507:201–217, 1998.
- [6] A. Alonso and E. Garcia-Austt. Neuronal sources of theta rhythm in the entorhinal cortex of the rat. II. Phase relations between unit discharges and theta field potentials. *Exp Brain Res*, 67(3):502–509, 1987.
- [7] L.A.N. Amaral, A. Scala, M. Barthélémy, and H.E. Stanley. Classes of small-world networks. *PNAS*, 97(21):11149–11152, 2000.
- [8] P. Andersen, H. Silfvenius, S. Sundberg, O. Sveen, and H. Wigström. Functional characteristics of unmyelinated fibres in the hippocampal cortex. *Brain Res*, 144:11–18, 78.
- [9] I. Aradi and I. Soltész. Modulation of network behaviour by changes in variance in interneuronal properties. *Journal of Physiology*, 538(Pt 1):227–251, 2002.
- [10] M.A. Arbib, P. Érdi, and J. Szentágothai. *Neural organization: structure, function, and dynamics*. MIT Press, Cambridge, MA, 1998.

- [11] R.H. Baisden, M.L. Woodruff, and D.B. Hoover. Cholinergic and non-cholinergic septo-hippocampal projections: a double-label horseradish peroxidase-acetylcholinesterase study in the rabbit. *Brain Res*, 290(1):146–151, 1984.
- [12] A-L. Barabási and R. Albert. Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286:509–512, 1999.
- [13] A-L. Barabási, R. Albert, and H. Jeong. Scale-free characteristics of random networks: the topology of the world-wide web. *Physica A*, 281:69–77, 2000.
- [14] A-L. Barabási, H. Jeong, Z. Néda, E. Ravasz, A. Schubert, and T. Vicsek. Evolution of the social network of scientific collaborations. *Physica A*, 311(3–4):590–614, 2002.
- [15] Gy. Barna, T. Gröbner, and P. Érdi. 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.
- [16] A. Baude, Z. Nusser, E. Molnár, R.A. McIlhinney, and P. Somogyi. High-resolution immunogold localization of AMPA type glutamate receptor subunits at synaptic and non-synaptic sites in rat hippocampus. *Neuroscience*, 69:1031–1055, 1995.
- [17] F. Buzsáki, K. Szabasi, Sz. Payrits, and P. Érdi. A statistical approach to neural population dynamics: theory, algorithms, simulations. *Neurocomputing*, 26–27:319–328, 1999.
- [18] H. Berger. Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Psychiat Nervenkr*, 87:527–570, 1929.
- [19] G. Bianconi and A-L. Barabási. Competition and multiscaling in evolving networks. *Europhys Lett*, 54:436–442, 2001.
- [20] A. Bibbig, H.J. Faulkner, M.A. Whittington, and R.D. Traub. Self-organized synaptic plasticity contributes to the shaping of γ and β oscillations *in vitro*. *Journal of Neuroscience*, 21:9053–9067, 2001.
- [21] A. Bibbig, R.D. Traub, and M.A. Whittington. Long-range synchronization of γ and β oscillations and the plasticity of excitatory and inhibitory synapses: A network model. *Journal of Neurophysiology*, 88:1634–1654, 2002.

- [22] B.H. Bland, S.D. Oddie, and L.V. Colom. Mechanisms of neural synchrony in the septohippocampal pathways underlying hippocampal theta generation. *J Neurosci*, 19:3223–3237, 1999.
- [23] J.M. Blasco-Ibanez and T.F. Freund. Synaptic input of horizontal interneurons in stratum oriens of the hippocampal CA1 subfield: structural basis of feed-back activation. *Eur. J. Neurosci.*, 7:2170–2180, 1995.
- [24] R. Bódizs, S. Kántor, G. Szabó, A. Szűcs, L. Erőss, and P. Halász. Rhythmic hippocampal slow oscillation characterizes REM sleep in humans. *Hippocampus*, 11(6):747–753, 2001.
- [25] B. Bollobás. *Graph Theory*. Springer-Verlag New York, Heidelberg, Berlin, 1979.
- [26] R.M. Borisyuk and F. Hoppensteadt. Oscillatory models of the hippocampus: A study of spatio-temporal patterns of neural activity. *Biological Cybernetics*, 81:359–371, 1999.
- [27] J.M. Bower and D. Beeman. *The book of GENESIS*. TELOS, Springer-Verlag Publishers, New York, 1995.
- [28] A. Bragin, G. Jandó, Z. Nádasdy, J. Hetke, K. Wise, and Gy. Buzsáki. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci*, 15:47–60, 1995.
- [29] E.S. Brazhnik and S.E. Fox. Intracellular recordings from medial septal neurons during hippocampal theta rhythm. *Experimental Brain Research*, 114(3):442–453, 1997.
- [30] E.H. Buhl, S.R. Cobb, K. Halasy, and P. Somogyi. Properties of unitary IPSPs evoked by anatomically identified basket cells in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, 7:1989–2004, 1995.
- [31] E.H. Buhl, K. Halasy, and P. Somogyi. Diverse sources of hippocampal unitary inhibitory postsynaptic potentials and the number of synaptic release sites. *Nature*, 368(6474):823–828, 1994.
- [32] Gy. Buzsáki. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3):325–340, 2002.
- [33] Gy. Buzsáki, J. Czopf, I. Kondakor, and L. Kellényi. Laminar distribution of hippocampal rhythmic slow activity (RSA) in the behaving rat: current-source density analysis, effects of urethane and atropine. *Brain Res*, 365(1):125–137, 1986.

- [34] Gy. Buzsáki, Z. Horváth, R. Urioste, J. Hetke, and K. Wise. High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 256:1025–1027, 1992.
- [35] Gy. Buzsáki, L. Leung, and C.H. Vanderwolf. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res Rev*, 6:139–171, 1983.
- [36] Gy. Buzsáki, F.H. Gage, J. Czopf, and A. Bjorklund. Restoration of rhythmic slow activity (theta) in the subcortically denervated hippocampus by fetal CNS transplants. *Brain Res*, 400(2):334–347, 1987.
- [37] D.S. Callaway, J.E. Hopcroft, J.M. Kleinberg, M.E.J. Newmann, and S.H. Strogatz. Are randomly grown graphs really random? *Physical Review E*, 64:041902, 2001.
- [38] C.A. Chapman and J-C. Lacaille. Cholinergic induction of theta-frequency oscillations in hippocampal inhibitory interneurons and pacing of pyramidal cell firing. *J Neurosci*, 19(19):8637–8645, 1999.
- [39] C.A. Chapman and J-C. Lacaille. Intrinsic theta-frequency membrane potential oscillations in hippocampal CA1 interneurons of stratum lacunosum-moleculare. *J Neurophysiol*, 81(3):1296–1307, 1999.
- [40] J.J. Chrobak and Gy. Buzsáki. Gamma oscillations in the entorhinal cortex of the freely behaving rat. *Journal of Neuroscience*, 18:388–398, 1998.
- [41] S.R. Cobb, E.H. Buhl, K. Halasy, O. Paulsen, and P. Somogyi. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature*, 378:75–8, 1995.
- [42] J. Csicsvári, H. Hirase, A. Czurkó, and Gy. Buzsáki. Reliability and state dependence of pyramidal–interneuron synapses in the hippocampus: an ensemble approach in the behaving rat. *Neuron*, 21:179–189, 1998.
- [43] J. Csicsvári, H. Hirase, A. Czurkó, A. Mamiya, and Gy. Buzsáki. Oscillatory coupling of hippocampal pyramidal cells and interneurons in the behaving rat. *J Neurosci*, 19(1):274–287, 1999.
- [44] J. Csicsvári, B. Jamieson, K.D. Wise, and Gy. Buzsáki. Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron*, 37(2):311–322, 2003.
- [45] G. Csányi and B. Szendrői. Structure of a large social network. *Physical Review E*, 69:036131, 2004.

- [46] M.J. Denham and R.M. Borisyuk. A model of theta rhythm production in the septal-hippocampal system and its modulation by ascending brain stem pathways. *Hippocampus*, 10:698–716, 2000.
- [47] A. Destexhe, Z. Mainen, and T. Sejnowski. *Methods in neuronal modeling*, chapter Kinetic models of synaptic transmission, page 122. MIT Press, Cambridge, MA, 1998.
- [48] S.N. Dorogovtsev and J.F.F. Mendes. Evolution of networks with aging of sites. *Physical Review E*, 62(2):1842–1845, 2000.
- [49] S.N. Dorogovtsev and J.F.F. Mendes. Scaling properties of scale-free evolving networks: Continuous approach. *Physical Review E*, 63:056125, 2001.
- [50] V. Dotsenko. *An introduction to the theory of spin glasses and neural networks*. World Scientific Lecture Notes in Physics. World Scientific Publishing Co., 1995.
- [51] G. Dragoi, D. Carpi, M. Recce, J. Csicsvári, and G. Buzsáki. Interactions between hippocampus and medial septum during sharp waves and theta oscillation in the behaving rat. *J. Neurosci.*, 19:6191–6199, 1999.
- [52] P. Érdi. *Mathematical Approaches to Brain Functioning Diagnostics*, chapter Self-organization in the nervous system: network structure and stability, pages 31–43. Manchester University Press, 1991.
- [53] P. Érdi and T. Kiss. *Emergent Neural Computational Architectures based on Neuroscience – Towards Neuroscience-Inspired Computing*, chapter The Complexity of the Brain: Structural, Functional and Dynamic Modules. Lecture Notes In Computer Science. Springer-Verlag, London, UK, March 2001.
- [54] P. Erdős and A. Rényi. On random graphs, I. *Publ Math (Debrecen)*, 6:290–297, 1959.
- [55] P. Erdős and A. Rényi. On the evolution of random graphs. *Magyar Tud Akad Mat Kutato Int Közl*, 5:17–61, 1960.
- [56] B. Ermentrout. *Simulating, analyzing and animating dynamical systems: a guide to XPPAUT for researchers and students*. Software • Environments • Tools. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2002.
- [57] M. Faloutsos, P. Faloutsos, and C. Faloutsos. On power-law relationships of the Internet topology. *Comput Commun Rev*, 29(4):251–262, October 1999.

- [58] A. Fisahn, F.G. Pine, E.H. Buhl, and O. Paulsen. Cholinergic induction of network oscillation at 40 Hz in the hippocampus *in vivo*. *Nature*, 394:186–189, 1998.
- [59] Y. Fischer, B.H. Gähwiler, and S.M. Thompson. Activation of intrinsic hippocampal theta oscillations by acetylcholine in rat septo-hippocampal cocultures. *J Physiol (Lond)*, 519:405–413, 1999.
- [60] Y. Fischer, L. Wittner, T.F. Freund, and B.H. Gähwiler. Simultaneous activation of gamma and theta network oscillations in rat hippocampal slice cultures. *Journal of Physiology*, 539(Pt 3):857–868, 2002.
- [61] N.I. Fisher. *Statistical Analysis of Circular Data*. Cambridge University Press, 1993.
- [62] Cs. Földy, I. Aradi, A. Howard, and I. Soltész. Diversity beyond variance: modulation of firing rates and network coherence by GABAergic subpopulations. *European Journal of Neuroscience*, 19(1):119–130, 2004.
- [63] S.E. Fox. Membrane potential and impedance changes in hippocampal pyramidal cells during theta rhythm. *Exp. Brain Res.*, 77:283–94, 1989.
- [64] T.F. Freund and M. Antal. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, 336(6195):170–173, 1988.
- [65] T.F. Freund and Gy. Buzsáki. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6:347–470, 1996.
- [66] M. Frotscher and Cs. Léránth. Cholinergic innervation of the rat hippocampus as revealed by choline acetyltransferase immunocytochemistry: a combined light and electron microscopic study. *J Comp Neurol*, 239(2):237–246, 1985.
- [67] Y. Fujita and T. Sato. Intracellular record from hippocampal pyramidal cells in rabbit during theta rhythmic activity. *J Neurophysiol*, 27:1011–1025, 1964.
- [68] J.M. Gaztelu and W. Buño, Jr. Septo-hippocampal relationships during EEG theta rhythm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 54(4):375–387, 1982.
- [69] T. Geszti. *Physical modell of neural networks*. World Scientific Publishing Co., 1990.

- [70] M.J. Gillies, R.D. Traub, F.E.N. LeBeau, C.H. Davies, T. Gloveli, E.H. Buhl, and M.A. Whittington. A model of atropine-resistant theta oscillations in rat hippocampal area CA1. *J. Physiol.*, 543:779–793, 2002.
- [71] C.M. Gray, P. Koenig, A.K. Engel, and W. Singer. Stimulus-specific neuronal oscillations in the cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338:334–337, 1989.
- [72] J. Grossman, P. Ion, and R. De Casto. Homepage of the Erdős number project. <http://www.oakland.edu/enp/>.
- [73] A.I. Gulyás, R. Miles, N. Hájos, and T.F. Freund. Precision and variability in postsynaptic target selection of inhibitory cells in the hippocampal CA3 region. *Eur. J. Neurosci.*, 5:1729–1751, 1993.
- [74] A.I. Gulyás, R. Miles, A. Sík, K. Tóth, N. Tamamaki, and T.F. Freund. Hippocampal pyramidal cells excite inhibitory neurons through a single release site. *Nature*, 366:683–687, 1993.
- [75] M. Hajós, W.E. Hoffmann, G. Orbán, T. Kiss, and P. Érdi. Modulation of septo-hippocampal θ activity by GABA_A receptors: An experimental and computational approach. *Neuroscience*, 126:599–610, 2004.
- [76] N. Hájos and I. Mody. Synaptic communication among hippocampal interneurons: properties of spontaneous IPSCs in morphologically identified cells. *J. Neurosci.*, 17:8427–8442, 1997.
- [77] M. Hajós, W.E. Hoffmann, G. Orbán, T. Kiss, and P. Érdi. Modulation of septo-hippocampal theta activity by GABA_A receptors: An experimental and computational approach. Online supplementary material, URL: <http://geza.kzoo.edu/theta/theta.html>.
- [78] M.E. Hasselmo, B.P. Wyble, and G.V. Wallenstein. Encoding and retrieval of episodic memories: role of cholinergic and GABAergic modulation in the hippocampus. *Hippocampus*, 6:693–708, 1996.
- [79] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)*, 117:500–544, 1952.
- [80] F.C. Hoppensteadt. *Modeling in the frequency domain*. An introduction to the mathematics of neurons. Cambridge University Press, New York, 2nd edition, 1997.

- [81] S. Jinno and T. Kosaka. Immunocytochemical characterization of hippocamposeptal projecting GABAergic nonprincipal neurons in the mouse brain: a retrograde labeling study. *Brain Research*, 945:219–231, 2002.
- [82] V.K. Jirsa and H. Haken. Field theory of electromagnetic brain activity. *Physical Review Letters*, 77(5):960–963, 1996.
- [83] V.K. Jirsa and H. Haken. A derivation of a macroscopic field theory of the brain from the quasi-microscopic neural dynamics. *Physica D*, 99:503–525, 1997.
- [84] P. Jonas, J. Bischofberger, D. Fricker, and R. Miles. Interneuron diversity series: Fast in, fast out—temporal and spatial signal processing in hippocampal interneurons. *Trends Neurosci.*, 27:30–40, 2004.
- [85] I. Katona, L. Acsády, and T.F. Freund. Postsynaptic targets of somatostatin-immunoreactive interneurons in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 88:37–55, 1999.
- [86] C. Köhler, V. Chan-Palay, and J-Y. Wu. Septal neurons containing glutamic acid decarboxylase immunoreactivity project to the hippocampal region in the rat brain. *Anat Embryol (Berl)*, 169(1):41–44, 1984.
- [87] C. King, M. Recce, and J. O’Keefe. The rhythmicity of cells of the medial septum/diagonal band of Broca in the awake freely moving rat: relationships with behaviour and hippocampal theta. *Eur J Neurosci*, 10(2):464–477, 1998.
- [88] T. Kiss, G. Orbán, M. Lengyel, and P. Érdi. Intrahippocampal gamma and theta rhythm generation in a network model of inhibitory interneurons. *Neurocomputing*, 38-40:713–719, 2001.
- [89] T. Kiss and P. Érdi. Mesoscopic neurodynamics. *Biosystems*, 64(1–3):119–126, 2002.
- [90] T. Klausberger, P.J. Magill, L.F. Márton, J.D.B. Roberts, P.M. Cobden, Gy. Buzsáki, and P. Somogyi. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature*, 421:844–848, 2003.
- [91] T. Klausberger, L. Márton, A. Baude, J.D.B. Roberts, P.J. Magill, and P. Somogyi. Spike timing of dendrite-targeting bistratified cells during hippocampal network oscillations in vivo. *Nat Neurosci*, 7:41–47, 2004.

- [92] W. Klimesch. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*, 29(2–3):169–195, 1999.
- [93] T.B. Kneisler and R. Dingledine. Spontaneous and synaptic input from granule cells and the perforant path to dentate basket cells in the rat hippocampus. *Hippocampus*, 5(3):151–164, 1995.
- [94] W.D. Knowles, P.G. Funch, and P.A. Schwartzkroin. Electrotonic and dye coupling in hippocampal CA1 pyramidal cells in vitro. *Neuroscience*, 7:1713–1722, 1982.
- [95] C. Koch and I. Segev, editors. *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Networks*. Computational Neuroscience Series. MIT Press, 1 edition, 1991.
- [96] B. Kocsis, A. Bragin, and Gy. Buzsáki. Interdependence of multiple theta generators in the hippocampus: a partial coherence analysis. *J Neurosci*, 19(14):6200–6212, 1999.
- [97] D.S. Koh, J.R. Geiger, P. Jonas, and B. Sakmann. Ca^{2+} -permeable AMPA and NMDA receptor channels in basket cells of rat hippocampal dentate gyrus. *Journal of Physiology*, 485(Pt 2):383–402, 1995.
- [98] J. Konopacki, B.H. Bland, and S.H. Roth. Carbachol-induced EEG 'theta' in hippocampal formation slices: evidence for a third generator of theta in CA3c area. *Brain Res*, 451(1–2):33–42, 1988.
- [99] J. Konopacki, M.B. MacIver, B.H. Bland, and S.H. Roth. Carbachol-induced EEG 'theta' activity in hippocampal brain slices. *Brain Res*, 405(1):196–198, 1987.
- [100] P.L. Krapivsky and S. Redner. Organization of growing random networks. *Physical Review E*, 63:066123, 2001.
- [101] P.L. Krapivsky, G.J. Rodgers, and S. Redner. Degree distributions of growing networks. *Physical Review Letters*, 86(23):5401–5404, 2001.
- [102] J-C. Lacaille and S. Williams. Membrane properties of interneurons in stratum oriens-alveus of the CA1 region of rat hippocampus *in vitro*. *Neuroscience*, 36:349–359, 1990.
- [103] J.C. Lacaille, A.L. Mueller, D.D. Kunkel, and P.A. Schwartzkroin. Local circuit interactions between oriens/alveus interneurons and CA1 pyramidal

- cells in hippocampal slices: electrophysiology and morphology. *J. Neurosci.*, 7:1979–1993, 1987.
- [104] L.S. Leung and H-W. Yu. Theta-frequency resonance in hippocampal CA1 neurons in vitro demonstrated by sinusoidal current injection. *J Neurophysiol*, 79(3):1592–1596, 1998.
- [105] S.W. Leung. Potentials evoked by alvear tract in hippocampal CA1 region of rats. II. Spatial field analysis. *Journal of Neurophysiology*, 42:1571–1589, 1979.
- [106] F.H. Lopes da Silva, M.P. Witter, P.H. Boeijinga, and A.H. Lohman. Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiol. Rev.*, 70:453–511, 1990.
- [107] R. Lorente de Nó. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation on the structure of the ammonic system. *J Psychol Neurol*, 46:113–177, 1934.
- [108] Cs. Léránth and M. Frotscher. GABAergic input of cholecystokinin-immunoreactive neurons in the hilar region of the rat hippocampus. An electron microscopic double immunostaining study. *Histochemistry*, 86(3):287–290, 1987.
- [109] B.A. MacVicar and F.W. Tse. Local neuronal circuitry underlying cholinergic rhythmical slow activity in CA3 area of rat hippocampal slices. *Journal of Physiology*, 417:197–212, 1989.
- [110] D.V. Madison, B. Lancaster, and R.A. Nicoll. Voltage clamp analysis of cholinergic action in the hippocampus. *J Neurosci*, 7(3):733–741, 1987.
- [111] J. Magee. Dendritic hyperpolarization-activated current (I_h) and its contribution to pacemaker activity in rat CA1 hippocampal stratum oriens/alveus interneurons. *Journal of Physiology*, 497:119–130, 1998.
- [112] C.J. McBain, T.J. DiChiara, and J.A. Kauer. Activation of metabotropic glutamate receptors differentially affects two classes of hippocampal interneurons and potentiates excitatory synaptic transmission. *J. Neurosci.*, 14:4433–4445, 1994.
- [113] D.A. McCormick. Neurotransmitter action in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog Neurobiol*, 2:292–302, 1992.

- [114] W.S. McCulloch and W. Pitts. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 5:115–133, 1943.
- [115] S. Milgram. The small world problem. *Psychology today*, 60:60–67, 1967.
- [116] S.J. Mitchell, J.B.J. Ranck, O. Steward, and D.S. Olton. Medial septal area lesions disrupt theta rhythm and cholinergic staining in medial entorhinal cortex and produce impaired radial arm maze behaviour in rat. *J Neurosci*, 2:292–302, 1982.
- [117] A. Nuñez, E. Garcia-Austt, and W. Buño, Jr. Intracellular theta-rhythm generation in identified hippocampal pyramids. *Brain Res*, 416(2):289–300, 1987.
- [118] P.L. Nunez. *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG*. Oxford University Press, Oxford, 1981.
- [119] Z. Nusser, R. Lujan, G. Laube, J.D. Roberts, E. Molnár, and P. Somogyi. Cell type and pathway dependence of synaptic AMPA receptor number and variability in the hippocampus. *Neuron*, 21:545–559, 1998.
- [120] G. Nyíri, F.A. Stephenson, T.F. Freund, and P. Somogyi. Large variability in synaptic N-methyl-D-aspartate receptor density on interneurons and a comparison with pyramidal-cell spines in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 119:347–363, 2003.
- [121] G. Orbán, T. Kiss, M. Lengyel, and P. Érdi. Hippocampal rhythm generation: gamma-related theta-frequency resonance in CA3 interneurons. *Biol Cybern*, 84(2):123–132, 2001.
- [122] M. Penttonen, A. Kamondi, L. Acsády, and Gy. Buzsáki. Gamma frequency oscillation in the hippocampus of the rat: intracellular analysis *in vivo*. *European Journal of Neuroscience*, 10:718–728, 1998.
- [123] H. Petsche, C. Stumpf, and G. Gogolak. The significance of the rabbit's septum as a relay station between the mid-brain and the hippocampus. I. The control of hippocampal arousal activity by the septum cells. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 14:202–211, 1962.
- [124] S. Redner. How popular is your paper? An empirical study of the citation distribution. *The European Physical Journal B*, 4:131–134, 1998.
- [125] S. Redner. Citation statistics from more than a century of physical review. e-Print <http://arxiv.org/abs/physics/0407137>, 2004.

- [126] R.R. Rohrkemper. Autocorrelation and Fourier analysis for detecting periodic cell potentials in a simulated inhibitory neural network. SIP, BA. Thesis, Kalamazoo College, Kalamazoo, MI, USA, 2003.
- [127] E. De Schutter. A consumer guide to neuronal modeling software. *Trends in Neurosciences*, 15:462–464, 1992.
- [128] M. Serafin, S. Williams, A. Khateb, P. Fort, and M. Muhlethaler. Rhythmic firing of medial septum non-cholinergic neurons. *Neuroscience*, 75:671–675, 1996.
- [129] A. Sík, M. Penttonen, A. Ylinen, and Gy. Buzsáki. Hippocampal CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study. *J. Neurosci.*, 15:6651–6665, 1995.
- [130] W.E. Skaggs, B.L. McNaughton, M.A. Wilson, and C.A. Barnes. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus*, 6:149–172, 1996.
- [131] J.W. Smythe, L.V. Colom, and B.H. Bland. The extrinsic modulation of hippocampal theta depends on the coactivation of cholinergic and GABAergic medial septal inputs. *Neurosci Biobehav Rev*, 16(3):289–308, 1992.
- [132] M. Stewart and S.E. Fox. Two populations of rhythmically bursting neurons in rat medial septum are revealed by atropine. *J Neurophysiol*, 61(5):982–993, 1989.
- [133] M. Stewart and S.E. Fox. Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends Neurosci*, 13(5):163–168, 1990.
- [134] F. Strata. Intrinsic oscillations in CA3 hippocampal pyramids: physiological relevance to theta rhythm generation. *Hippocampus.*, 8(6):666–679, 1989.
- [135] M.K. Sun, W.Q. Zhao, T.J. Nelson, and D.L. Alkon. Theta rhythm of hippocampal CA1 neuron activity: gating by GABAergic synaptic depolarization. *J Neurophysiol*, 85(1):269–279, 2001.
- [136] K. Szalisznyó and P. Érdi. Hippocampal rhythm generation. In M.A. Arbib, editor, *The handbook of brain theory and neural networks*, pages 533–539. MIT Press, 2nd edition, 2003.
- [137] K. Tóth, T.F. Freund, and R. Miles. Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. *J Physiol (Lond)*, 500:463–474, 1997.

- [138] R. D. Traub, R. K. S. Wong, R. Miles, and H. Michelson. A model of a CA3 hippocampal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *J Neurophysiol*, 66:635–650, 1991.
- [139] R.D. Traub, J.G.R. Jefferys, and R. Miles. Analysis of the propagation of disinhibition-induced after-discharges along the guinea-pig hippocampal slice *in vitro*. *J Physiol (Lond)*, 473:267–287, 1993.
- [140] R.D. Traub, J.G.R. Jefferys, R. Miles, M.A. Whittington, and K. Tóth. A branching dendritic model of a rodent CA3 pyramidal neurone. *Journal of Physiology*, 481:79–95, 1994.
- [141] R.D. Traub, J.G.R. Jefferys, and M.A. Whittington. Enhanced NMDA conductances can account for epileptiform activities induced by low Mg^{2+} in the rat hippocampal slice. *Journal of Physiology*, 478:379–393, 1994.
- [142] R.D. Traub, J.G.R. Jefferys, and M.A. Whittington. Simulation of gamma rhythms in networks of interneurons and pyramidal cells. *Journal of Computational Neuroscience*, 4:141–150, 1997.
- [143] R.D. Traub and R. Miles. *Neuronal networks of the hippocampus*. Cambridge University Press, New York, 1991.
- [144] R.D. Traub and R. Miles. Pyramidal cell-to-inhibitory cell spike transduction explicable by active dendritic conductances in inhibitory cells. *Journal of Computational Neuroscience*, 2:291–298, 1995.
- [145] R.D. Traub, M.A. Whittington, E.H. Buhl, J.G.R. Jefferys, and H.J. Faulkner. On the mechanism of the $\gamma \rightarrow \beta$ frequency shift in neuronal oscillations induced in rat hippocampal slices by tetanic stimulation. *J Neurosci*, 19:1088–1105, 1999.
- [146] R.D. Traub, M.A. Whittington, S.B. Colling, Gy. Buzsáki, and J.G.R. Jefferys. Analysis of gamma rhythms in the rat hippocampus *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Physiology*, 493:471–484, 1996.
- [147] R.D. Traub, M.A. Whittington, I.M. Stanford, and J.G.R. Jefferys. A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature*, 383:621–624, 1996.
- [148] K. Tóth and T.F. Freund. Calbindin D28k-containing nonpyramidal cells in the rat hippocampus: their immunoreactivity for GABA and projection to the medial septum. *Neuroscience*, 49(4):793–805, 1992.

- [149] C.H. Vanderwolf and L.W.S. Leung. *Neurobiology of the hippocampus*, chapter Hippocampal rhythmical slow activity: A brief history and the effects of entorhinal lesion and phencyclidine, pages 225–302. London: Academic Press, 1983.
- [150] V. Varga, Zs. Borhegyi, D. Fabo, T.B. Henter, and T.F. Freund. In vivo recording and reconstruction of GABAergic medial septal neurons with theta related firing. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2002.
- [151] P. Varona, J.M. Ibarz, L. López-Aguado, and O. Herreras. Shaping of CA1 population spikes. Online supplementary material, URL: <http://www.ii.uam.es/~pvarona/calps/>.
- [152] P. Varona, J.M. Ibarz, L. López-Aguado, and O. Herreras. Macroscopic and subcellular factors shaping population spikes. *Journal of Neurophysiology*, 83(4):2192–2208, 2000.
- [153] F. Ventriglia. Kinetic approach to neural systems: I. *Bull Math Biol*, 36(5–6):535–544, 1974.
- [154] F. Ventriglia. *Neural modeling and neural networks*, chapter Towards a kinetic theory of cortical-like neural fields, pages 217–249. Pergamon Press, Oxford, 1994.
- [155] R.P. Vertes and B. Kocsis. Brainstem-diencephalo-septohippocampal system controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience*, 81:893–926, 1997.
- [156] O.S. Vinogradova, E.S. Brazhnik, A.M. Karanov, and S.D. Zhadina. Neuronal activity of the septum following various types of deafferentation. *Brain Res*, 187(2):353–368, 1980.
- [157] X-J. Wang. Ionic basis for intrinsic 40 Hz neural oscillations. *Neuroreport*, 5(3):221–224, 1993.
- [158] X-J. Wang. Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronization in the septohippocampal reciprocal loop. *J. Neurophysiol.*, 87(2):889–900, 2002.
- [159] X-J. Wang and Gy. Buzsáki. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuron network model. *J Neurosci*, 16:6402–6413, 1996.
- [160] X-J. Wang and J. Rinzel. Alternating and synchronous rhythm in reciprocally inhibitory model neurons. *Neural Computation*, 4:84–97, 1992.

- [161] E.N. Warman, D.M. Durand, and G.L. Yuen. Reconstruction of hippocampal CA1 pyramidal cell electrophysiology by computer simulation. *Journal of Neurophysiology*, 6:2033–2045, 1994.
- [162] E.W. Weisstein. MathWorld – Euler-Mascheroni constant.
<http://mathworld.wolfram.com/Euler-MascheroniConstant.html>.
- [163] E.W. Weisstein. MathWorld – Generating function.
<http://mathworld.wolfram.com/GeneratingFunction.html>.
- [164] J.A. White, M.I. Banks, R.A. Pearce, and N.J. Kopell. Networks of interneurons with fast and slow γ -aminobutyric acid type a (GABA_A) kinetics provide substrate for mixed gamma-theta rhythm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:8128–8133, 2000.
- [165] M.A. Whittington, R.D. Traub, H.J. Faulkner, J.G.R. Jefferys, and K. Chetiar. Morphine disrupts long-range synchrony of gamma-oscillations in hippocampal slices. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:5807–5811, 1998.
- [166] M.A. Whittington, R.D. Traub, and J.G. Jefferys. Synchronized oscillation in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 373:612–615, 1995.
- [167] H.S. Wilf. *Generatingfunctionology*. Academic Press, London, 2nd edition, 1994, URL: <http://www.math.upenn.edu/~wilf/gfology.pdf>.
- [168] J.H. Williams and J.A. Kauer. Properties of carbachol-induced oscillatory activity in rat hippocampus. *J Neurophysiol*, 78(5):2631–2640, 1997.
- [169] H.R. Wilson and J.D. Cowan. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophys J*, 12:1–24, 1972.
- [170] A. Ylinen, I. Soltész, A. Bragin, M. Penttonen, A. Sík, and Gy. Buzsáki. Intracellular correlates of hippocampal theta rhythm in identified pyramidal cells, granule cells, and basket cells. *Hippocampus*, 5:78–90, 1995.
- [171] L. Zálányi, G. Csárdi, T. Kiss, M. Lengyel, R. Warner, J. Tobochnik, and P. Érdi. Properties of a random attachment growing network. *Physical Review E*, 68:066104, 2003.
- [172] G. Zboray. *Az idegrendszer*. Eötvös Kiadó, 1996.
- [173] L. Zhang and C.J. McBain. Potassium conductances underlying action potential repolarization and afterhyperpolarization in rat CA1 hippocampal interneurons. *J Physiol (Lond)*, 488:661–672, 1995.

Mellékletek

NEURÁLIS ÉS SZOCIÁLIS HÁLÓZATOK: SZERKEZET ÉS DINAMIKA

Kiss Tamás

Doktori értekezés, 2004

MTA KFKI Részecske- és Magfizikai Kutatóintézet, Biofizika Osztály
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar

Összefoglaló

Dolgozatom I. részében a szepto-hippokampális rendszer populációs potenciál-
oszcillációinak generálási mechanizmusát vizsgáltam a számítógépes idegtudo-
mány módszereinek felhasználásával. Először, a hippokampusz CA3 régió inter-
neuronjainak hálózatában mutattam meg, hogy a kölcsönös gátlás szinkronizáló
hatása, illetve a sejteket beidegző depolarizáló input heterogenitása együttesen,
önszerveződő módon hoz létre theta frekvenciában modulált gamma ritmust. Mo-
delleztem az interneuron hálózat CA3 piramis sejtek membránpotenciáljának osz-
cillációjára gyakorolt hatását és azt találtam, hogy ez a beidegzés részben számot
tud adni a piramis sejtek theta alatt fiziológiásan mérhető aktivitásáról.

Másodszor, a szeptum-hippokampális CA1 régió részletes, több interneuron
populációt figyelembe vevő konduktancia alapú modelljének felhasználásával ad-
tam egy intra-hippokampális mechanizmust a CA1 régióban kialakuló theta-gam-
ma oszcilláció generálására, melyet a modellezett szintetikus EEG-vel és a sejt-
populációk preferált tüzelési fázisviszonyaival támasztottam alá. A modell fon-
tosabb pontjai: a kosársejtek önszerveződő szinkronizálódása, a piramis sejtekben
meglévő H áramok rebound borszőket kiváltó hatása, és a piramis sejt-O-LM sejt
csatolt oszcillátor rendszer fáziscsatolódása.

Dolgozatom II. részében tulajdonságokkal felruházott csomópontokból lét-
rehozott hálózatok statisztikus szerkezeti tulajdonságait hasonlítottam össze az
ezeknek általános kapcsolódási jellegzetességeiben megfelelő, tulajdonságokkal
nem rendelkező csomópontokból álló hálózatok szerkezetének tulajdonságaival.
Részben analitikus számításokkal, részben numerikus szimulációkkal megmutat-
tam, hogy a bevezetett új hálózat-növekedési modellben az általános strukturális
jellemzőket a növekedési algoritmus szabja meg, a finomabb részletek alakulásá-
ért azonban a csomópontok tulajdonságai felelősek.

NEURAL AND SOCIAL NETWORKS: STRUCTURE AND DYNAMICS

Tamás Kiss

Doctoral Dissertation, 2004

Department of Biophysics, KFKI Research Institute for Particle and Nuclear Physics, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary
Faculty of Sciences, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

Summary

The Ist part of this Dissertation deals with the examination of population potential oscillations in the septo-hippocampal system using methods of computational neuroscience. First, by analyzing a CA3 interneuron network the synchronizing effect of mutual inhibition and heterogeneity of depolarizing innervation together results was shown to result in emergent, self-organized theta-modulated gamma band rhythm. Modeling innervation of CA3 pyramidal cells by the interneuron network revealed that this effect can partly account for pyramidal cell membrane potential oscillation registered intra-cellularly during field theta activity.

Second, using a conductance-based detailed model of multiple interneuron populations of the septum–hippocampus CA1 region a mechanism of intra-hippocampal theta and related gamma oscillation generation was given and was justified by calculated synthetic EEG and preferred firing phase histograms of neural populations. Main points of the mechanism include the self organizing synchronization of basket cell population; pyramidal H currents responsible for rebound burst generation and timing; and phase-coupling of the pyramidal cell–O-LM cell coupled oscillator system.

IInd part of this Dissertation elaborates on effects of nodal traits in the statistical structural properties of growing networks. Such networks are compared with networks where nodes do not possess traits. Correspondence between the two network types are based on average connecting possibility of nodes. It is shown—partly by analytical calculations partly by computer simulations—that in the proposed new growing network model general, coarse-grained structural properties are set by the network formation algorithm while fine details are influenced by nodal traits.