

# Agykérgi pályák és kapcsolatrendszer elemzése

Szakdolgozat  
biológia alapszak,

készítette:  
**VARGA BÁLINT**

témavezető:  
VILÁGI ILDIKÓ, PhD  
docens, tanszékvezető  
Élettani és Neurobiológiai Tanszék

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM  
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR  
BIOLÓGIAI INTÉZET



Budapest, 2016

# Tartalom

I. Bevezetés.....	3
II. Az agykéreg anatómiája és fiziológiája.....	6
III. Agyi hálózatok és képalkotó módszerek .....	12
IV. A gráfelmélet eszköztárával az agyról.....	20
V. Konklúzió .....	28
Összefoglalás .....	29
Summary.....	30
Hivatkozásjegyzék .....	31
Köszönetnyilvánítás.....	35

## I. Bevezetés

Az emberi agy neurális elemek bonyolult kapcsolatrendszerrel rendelkező hálózata. Lehetnek ezek az elemek egyéni idegsejtek, kisebb neuronhálók vagy egész agyi régiók, végső soron egy olyan szinten komplex rendszerrel állunk szemben, aminek a megértéséhez nem elég papír és ceruza. Ennek a magasfokú komplexitásnak minden szempontból az agykéreg a legfőbb reprezentánsa; tehát nem kis feladattal állunk szemben, ha az agykéreg működését meg karjuk érteni.

Az elmúlt alig két évtizedben az agy megértésének hálózati megközelítése két fő forrásból bontakozott ki. Egyfelől az információs technológia fejlődése lehetővé tette a természetes és mesterséges világban egyaránt előforduló nagyméretű és bonyolult hálózatok tanulmányozását. Ez a tendencia a hálózatelméletet intenzív kutatási területté emelte, ami mára egy folyamatosan bővülő és egyre finomabb módszerekből álló eszköztárhoz vezetett (Barabasi és Albert, 1999; Newman, 2003; Watts és Strogatz, 1998). Másfelől a modern, nem-invazív agyi képalkotó technológiák segítségével egyre nagyobb felbontással nyerünk bepillantást az emberi agy belső szerkezetébe és működésébe. A pályakövetéses képalkotás az agy anatómiai struktúráját és kapcsolatrendszerét teszi láthatóvá sebészi beavatkozás nélkül (ami az ember esetében esszenciális tényező), míg a funkcionális képalkotás az agy neurális vagy metabolikus időbeli aktivitását rögzíti – ezek végeredményben koaktivációs mintázatok, amikből az agyi elemek együttműködésére következtethetünk (Buckner és mtsai., 2013; Johansen-Berg és Rushworth, 2009; Zingg és mtsai., 2014).

Így a képalkotó berendezésekből beáramló nagymennyiségű mérési adat és a hálózatelmélet matematikai eszköztára egy új, rohamosan növekvő, de gyakran vitatott területnek adott életet (Bullmore és Sporns, 2009). A modern hálózati agykutatás nagyrészt *in silico* zajlik, számítógépes modellezés útján. A modellezés lehet deskriptív vagy prediktív, de ebben az összefoglalóban elsősorban az előbbivel foglalkozunk. Az ilyen leíró modellek célja, hogy a már említett empirikus úton szerzett, hatalmas adathalmazt valamilyen értelmes formában reprezentálják; esetünkben ezek hálózati modellek, vagy, ahogy a matematika nevezi őket, gráfok. A hálózatelmélet matematikai hátterét a gráfelmélet biztosítja, ami egyéb statisztikai módszerekkel együtt alkotja a hálózatelemzés eszköztárát. Ezek az 'eszközök' az elemzés során lényegileg különböző mérőszámokhoz vezetnek, amik kvantitatív módon rögzítik a hálózatok különböző statikus illetve dinamikus tulajdonságait.

Ez lehetővé teszi a különböző területekről érkező hálózatok egységes jellemzését, illetve összehasonlítását (Newman, 2003).

Az agyi hálózatok ilyenemű elemzésével egyrészt képet alkotunk az agy szerkezetéről, ami végső soron egy egyéni, méreti és időbeli variabilitástól független modellhez, divatos kifejezéssel konnektómhoz vezet (Sporns és mtsai., 2005). Ennek a törekvésnek a célja, hogy egy szilárd alapot, illetve kontextust és referenciát szolgáltatson az agykutatás minden kísérletes és elméleti területének egyaránt. Ez elsősorban az egészségügy szempontjából fontos, hisz potenciális diagnosztikai eszköz az egyre nagyobb problémát jelentő mentális betegségek azonosítására. Másfelől az olyan különösen izgalmas kérdésekre is választ kaphatunk így, mint pl. az agyi struktúra és funkció távol sem egyértelmű kölcsönhatásának problémája, vagy a funkcionális szegregáció és integráció örökérvényű kérdése (Park és Friston, 2013). Ezen túlmenően olyan, egyre inkább kibontakozó technológiákhoz is esszenciális fontosságú az agyi hálózatok mély megértése, melyekről manapság agyi interface-ek (*brain-computer interface*) néven hallhatunk.

Az agyi hálózatok kutatás hálózatelmélettől és a képalkotási technikáktól való függősége egyben meghatározza az alapvető korlátozó tényezőit is. Ezek egyrészt a képalkotó berendezések hatékonyságának, valamint térbeli és időbeli felbontásának fejlődésében, másrészt az exponenciálisan növekvő, de mégis véges informatikai számítási kapacitásban nyilvánulnak meg. Ha figyelembe vesszük, hogy a kifejlett emberi agyban még az alsó becslések szerint is hozzávetőlegesen  $10^{11}$  neuron és ezek között  $10^{13}$ - $10^{15}$  nagyságrendű szinaptikus kapcsolat van, ezek a technikai nehézségek teljesen érthetőek.

Ezen felül elméleti problémákból sem szűkölködik a terület. Például eldöntetlen kérdés, hogy amennyiben a teljes rendszer valóság-hű modelljét szeretnénk elkészíteni, mit válasszunk alapvető építőegységnek? A Cajal-féle neuron-doktrínából következő triviális válasz – az egyéni idegsejteket – nem feltétlenül helytálló (Sporns és mtsai., 2004), és ha mégis az volna, úgy máris jön a következő kérdés: a sejten belüli működések milyen mértékig egyszerűsíthetők le anélkül, hogy a modell túl sokat veszítene az valóság-tartalmából? Ilyen szinten még számbeli becsléseket sem igazán tudunk tenni.

Ezen limitációk hatására alakult ki az a kompromisszum, melynek eredményeképpen a legtöbb információnk a makroszkópos mérettartományból származik, a jelenleg futó kutatások legnagyobb része legfeljebb az ún. *mesoscale* tartományra szorítkozik, és csak néhány kivételesen ambiciózus projekt foglalkozik sejt-alapú hálózatok modellezésével.

Mindebből látszik, hogy egy gyorsan fejlődő kutatási területről beszélünk, melynek habár nagyok a kihívásai, de legalább olyan ígéretesek a várható eredményei is. Ezek azok a jellemzők, amik a témára irányítják a tudományos figyelmet és kutatókat a természettudományok minden területéről.

Jelen szakdolgozatom tematikáját tekintve meglehetősen szerteágazó és ebből kifolyólag áttekintő jellegű. Az első fejezetben az agy szerkezetének és működésének vázolásával párhuzamosan felvetem az agykutatás nagyobb kérdéseit, feloldatlan ellentmondásait. Ezekről a második fejezetben a képalkotó módszerek tükrében kicsit bővebben is írok, illetve felvázolom az agyi hálózatok alapvető megközelítéseit. A harmadik fejezetben enyhén matematikus hangnemben, de a terjedelem és célkitűzés fényében matematikai egyenletek nélkül írok a gráfelmélet eszköztáráról, illetve az agyi hálózat elemzéséről és az elért eredményekről írok.

Így két tendencia íveli át az alábbi három fejezetet. Egyfelől a hagyományostól az egyre inkább rendszerszintű megközelítés felé, és így némileg a klasszikus biológia területéről a statisztikus fizika és matematika felé mozog a fókusz; másfelől lefedi az adatszerzés megtervezéstől a kivitelezésen keresztül az elemzésig az agyi modellezés teljes kutatási folyamatát, megpróbálva ízelítőt adni az egyes állomások kihívásaiból, eredményeiből és kilátásaiból.

## II. Az agykéreg anatómiája és fiziológiája

A modern agykutatás részben a vaskos irodalommal rendelkező hagyományos anatómiai és fiziológiai ismeretekre alapoz. Ahogy azt később is látni fogjuk, a tudományterületen azonban még mindig meglehetősen sok a lezáratlan a kérdés. Az egyik legnehezebbnek bizonyuló ilyen kérdés, hogy hogyan '*parcellázzuk*' fel az agykéregt kisebb, jól kezelhető, minél több szempontból egységes területekre (ideálisan információfeldolgozó, azaz komputációs egységekre), illetve egyáltalán lehetséges és szükséges-e az ilyenemű felosztás? Többek közt ez a vita uralta az agytudomány történetének az elmúlt több mint 200 évét, két nagy iskolára osztva a tudósokat (Friston, 2011).

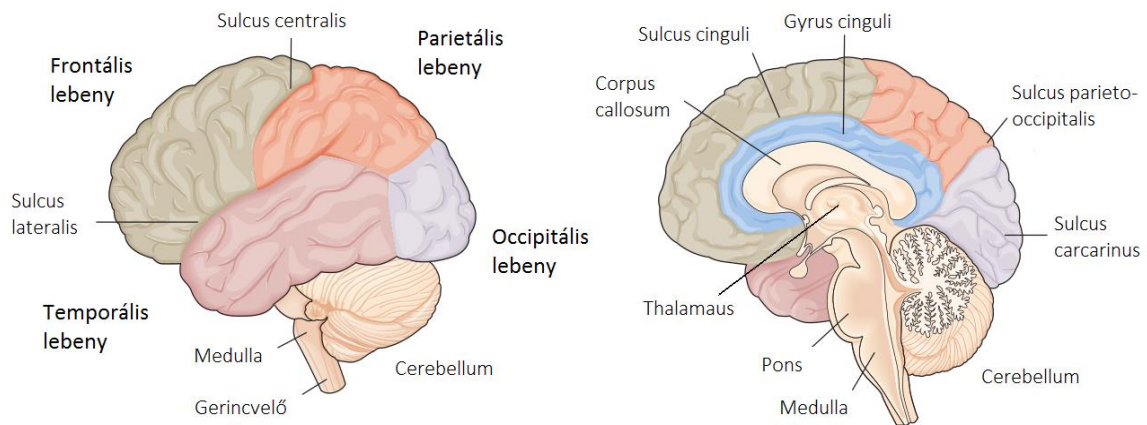
Az egyik oldalon a *lokalizáció* hívei álltak, akik szerint az agykéregt konkrét funkcióval rendelkező, élesen elhatárolható területekre lehet osztani (sőt, az iskola alapító atyja, Gall odáig ment, hogy az agykéregt 'agyi szervek' összességeként kezelte). A másik oldal ezzel a nézettel szöges ellentétet formálva az egyes kognitív és egyéb agyi funkciókat *holisztikusan*, a teljes agyra kiterjesztve képelték el. Az idők során mindkét oldalon történtek komoly hozzájárulások a tudomány fejlődéséhez (lásd pl. Paul Broca, illetve Karl Lashley munkássága). Mai tudásunkkal visszatekintve talán túlzásnak tűnhet ez az éles elkülönülés, viszont ne felejtjük, hogy Gall a frenológia áltudományával vált ismertté az akkori köztudatban, melynek alapfeltevése, hogy a koponya alakjából kikövetkeztethetők a tulajdonos személyiségvonásai (Kandel és Hudspeth, 2013).

Az enyhén szólva rázós rajt után a halmozódó kísérletes bizonyítékok (elsősorban a nyelv agyi reprezentációjának Broca és Wernicke általi leírása) eredményeképpen a két irány némileg módosult formában együtt maradt fenn: a modern agytudomány egyik sarokköve az agykéreg funkcionális régiókra oszthatósága, a másik pedig az agyi régiók bonyolult kölcsönhatása és kölcsönös kapcsolata. A mai irodalomban ezek az alapelvek a **funkcionális szegregáció** és a **funkcionális integráció** neveket viselik (Friston, 2011; Sporns, 2013), és általánosan a 'párhuzamosan elosztott számítások' (*parallel distributed processing*) jelenségéhez vezetnek. Mindennek ellenére a két tétel közti ellentmondást mára sem sikerült teljesen feloldani.

Mai tudásunk szerint a nagyagyféltekéket kívülről borító, mindössze 2-4 mm vastag agykéreg az idegrendszeri szerveződés legmagasabb szintjét képviseli és a kognitív képességeink túlnyomó többségéért felelős. Az anatómiában a koponyacsontok elnevezése alapján négy nagy területre osztjuk: homlok- (*frontális*), fali (*parietális*), halántéki

(*temporális*) és nyakszirti (*occipitális*) lebenyekre; emellett, habár nem lebenyként, de külön szokás kezelni az elülső lebenyek takarásában levő *insulát*, és a féltekék belső oldalán futó *gyrus cingulit*. Ez a felosztás nagyban megkönnyíti a tájékozódást, viszont funkcionálisan kevés realitást hordoz.

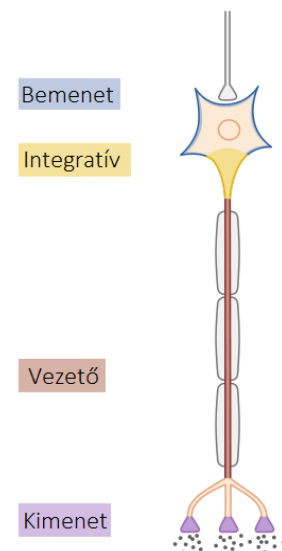
A kéreg felszíne nagytestű emlősökben, és emberben különösképpen barázdált, ami az evolúciónak a koponya méretbeli korlátjai és az egyre nagyobb funkcionális kapacitáshoz szükséges nagyobb neuronszám közötti kompromisszumos megoldás. A barázdáltság lehetőséget ad a kéreg morfológiai felosztására: minden 'dombhátnak' (*gyrus*) és 'barázdának' (*sulcus*), illetve nagyobb 'árokknak' (*fissura*) saját neve van (1. ábra) (Amaral és Strick, 2013).



1. ábra. Az agy lebenyei, illetve néhány jelentősebb sulcusa. Az insula a temporális lebeny takarásában van, így nem látható. Az ábra bal oldalán a bal félteke látható laterális nézetben (a nagy lebenyek nevei vastagon kiemelve), míg a jobb oldalon a jobb félteke mediális nézetben (a corpus callosum, az agytörzs és a kisagy át van vágva, a jobboldali thalamus látszik). Az utóbbi struktúrák csak a tájékozódás miatt szerepelnek az ábrán. (Amaral és Strick, 2013 nyomán)

Az idegrendszer, és így az agy és az agykéreg funkcionális alapegysége a **neuron** (lásd még, Santiago Ramón y Cajal neuron doktrínája). A neuronok alapvetően a sejttestből és annak dendritikus illetve axonális nyúlványaiból állnak. Az **axon** a sejttestből kilépve gyakran kollaterálisokat (elágazásokat) képez, majd az axonterminálisban végződik, ami **szinapszist** alkot a célneuron egy dendritjével (2. ábra). A szinapszisban neurotranszmitterek közvetítik a jelet; ezek hatása szerint a sejt lehet serkentő vagy gátló jellegű. A neuronok jól szabályozott negatív membránpotenciállal rendelkeznek, ami a szinaptikus serkentésre pozitív (*hipopolarizáló*), gátlásra negatív (*hiperpolarizáló*) irányba mozdul el; előbbi esetben serkentő, utóbbiban gátló posztszinaptikus potenciálról beszélhetünk (EPSP: *excitatory postsynaptic potential* és IPSP: *inhibitory postsynaptic potential*). Egy sejtnak tízezres nagyságrendű szinaptikus kapcsolata lehet, melyek információs bemenete a sejttestben az axon eredési pontja (axondomb) környékén integrálódik. Minden neuronra

jellemző egy membránpotenciál-küszöb, melyet elérve az axondombon egy *hipopolarizációs* 'tüske' képződik; ezt nevezzük **akciós potenciálnak**. Az akciós potenciál a gliasejtek által mielinizált (~szigetelt) axonon terjed nagy sebességgel. A továbbított jel bináris, a jelek információtartama a tüske-sorozat (*spike train*) frekvenciájában, mintázatában rejlik. Az átadott jel különböző hatását emellett a szinapszisok jellege és erőssége is befolyásolja. Az agyi kapcsolatrendszer és a szinaptikus hatékonyság kezdetben valószínűleg genetikai meghatározottságú, majd az egyed élete során a használatától függően változik (lásd még, pl. *long term potentiation*; Malenka és Bear, 2004)



2. ábra. Egy egyszerű neuron modellje. A színekkel is jelölt sejtrészek funkciói baloldalt láthatók. (Kandel és Mtsai., 2013 nyomán)

Ha sok közeli neuron tüzel egyidejűleg (**szinkronizáció**), az egyéni gyenge mikroszkópos elektromos aktivitások összeadódnak és makroszkóposan is érzékelhető változásokat eredményeznek az elektromos térben, amit a koponya felszínén elektroencefalográffal – röviden EEG-vel – felvételezhetünk. Így váltak ismertté már igen korán a különböző alvás-ébrenléti, illetve patológfiziológiás állapotokhoz tartozó különböző frekvenciájú és amplitúdójú agyi hullámok (pl. az ébrenléten csukott szem mellett megfigyelhető, 8–13 Hz frekvenciájú  $\alpha$ -hullám) (Buzsáki, 2006); ezek nagy részének már ismerjük a forrását is.

Bárminemű különbség az agyon belül, pl. funkcionálisan különböző áréák vagy egyedi agyak között, elsősorban a neurális elemek kapcsolatrendszerében rejlik. A kérget **szürkeállománynak** nevezzük, amit nagyrészt a neuronok sejttestjei és gliasejtek építenek fel; míg a neuronok kéregből kilépő axonjai az őket mielinizáló gliasejtekkel együtt alkotják a **fehérállományt**. A két félteke egy vastag fehérállomány-kötegen, a *corpus callosumon* keresztül tartja fenn a kapcsolatot. Az agykéregben – és általánosan az agyban – a legnagyobb számban előforduló sejttípus a glia. A gliasejtekről a közelmúltig azt feltételezték, hogy csak az axonnyúlványok mielinizációjáért és metabolikus funkciókért felelősek – és így nem vesznek részt az információátadásban –, azonban jelenlegi tudásunk egyre inkább afelé hajlik, hogy ennél sokkalta bonyolultabb szerepük van az agyműködésben (Allen és Barres, 2009; Bullock és Mtsai., 2005).

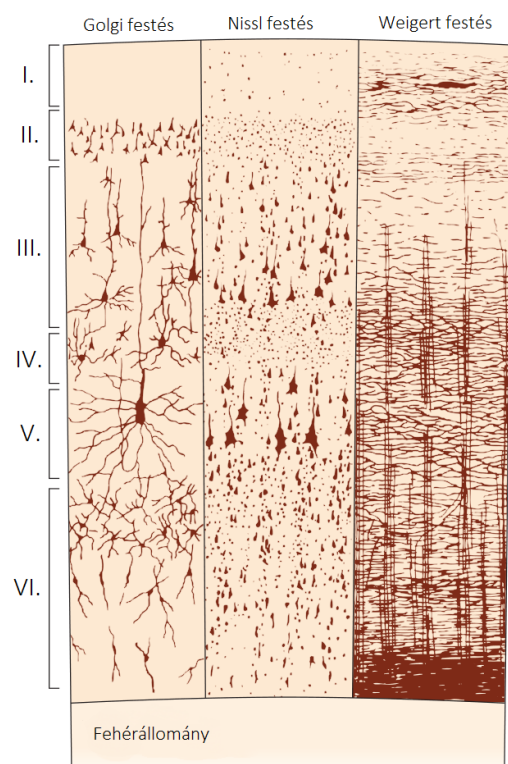
Az agykéregben az információ feldolgozása hierarchikus rendszerben történik. Az érzékszervek által felvett stimulus hordozta információ neuronaktivitásra transzlálódik,



majd különböző átkapcsolásokon keresztül – amelyeken belül is történhet információfeldolgozás – eljut a megfelelő elsődleges érzőkéregbe. Innen a felsőbb érző áréakra kerül a jel, ahol integrálódik és egyre komplexebbé válik – azaz egyre kisebb számú neuronra illetve neuroncsoportra oszlik szét (Tononi és mtsai., 1998). Így a látás példájával élve, míg a primer vizuális kéregben elsősorban meghatározott irányultságú kontrasztos éleket kódolnak az egyes neuronok, a harmadlagos kéregben már egész objektumok kódolását is végezhetik. Ezek után a magasszintű jel valamely asszociációs áréára kerül, ahol integrálódik más érzékszervek információival és ha igény van rá, megindul a megfelelő válasz kialakítása. Például, ha indokolt valamilyen mozgás kivitelezése, a módosult jel a felsőbbrendű motoros áréakra kerül, ahol megterveződik a szükséges mozgásforma. Ez eléri a primer motoros kérget, ahonnan az agytörzsön és a gerincvelőn keresztül a megfelelő izomcsoporthoz jut az inger, ami kivitelezi a mozgást.

Az agyban a különböző receptív mezők **topográfiája** a legtöbb esetben megőrződik és a szenzoros feldolgozásért felelős agyterületen is megnyilvánul; így például a retina rávetülő kép bármely két szomszédos pontját szomszédos ganglionsejtek 'veszik fel', és a primer vizuális kéregben is szomszédos neuronok kódolják (Kaas, 1997). Emellett a foveához arányaiban sokkal több neuron tartozik a V1-ben, mint a retina perifériális pontjaihoz. A topográfia megőrzése ugyancsak megfigyelhető a tapintás reprezentációjában is, ahol a **receptordenzitás** hatásával együtt rajzolódik ki a jól ismert *homunculus*.

Evolúciós szempontból a kéreg legfiatalabb része a **neocortex**, ami a felszínnel párhuzamosan egymásra fekvő, ún. *citoarchitektonikai*, azaz sejtösszetételbeli szempontok alapján elkülöníthető hat rétegből áll (lásd még, Szentágothai János munkássága; Szentágothai, 1983). A fő neurontípusok a projekciós piramissejtek és a különféle gátló interneuronok (3. ábra). A sejtösszetétel nem



3. ábra. A neocortex citoarchitektonikai felépítése az agyhártyától (fent) a fehérállományig (lent). A különböző festések különböző struktúrákat emelnek ki (balról jobbra): néhány egész sejtet, egyéni sejttesteket vagy mielinburkolt axonokat. Az I. rétegben elsősorban piramissejtek apikális dendritjei és axonjai, a II. és IV. rétegben kis gátló interneuronok, a III. és V. rétegben piramissejtek, míg a VI. rétegben minden elem előfordul. (Amaral és Strick, 2013 nyomán)

csak rétegesen, de a különböző agyi régiók között is változik (pl. a IV. réteg sokkal kifejezettebb primer szenzoros áréakban – *granuláris kéreg*). Ilyen részletes szövettani vizsgálódás vezetett a leírójuk után elnevezett 52 Brodmann-áréához is, ami a kéreg mai funkcionális felosztásának alapja és habár nagy vonalakban azóta is állja a helyét, a valóság ennél sokkal árnyaltabbnak bizonyul.

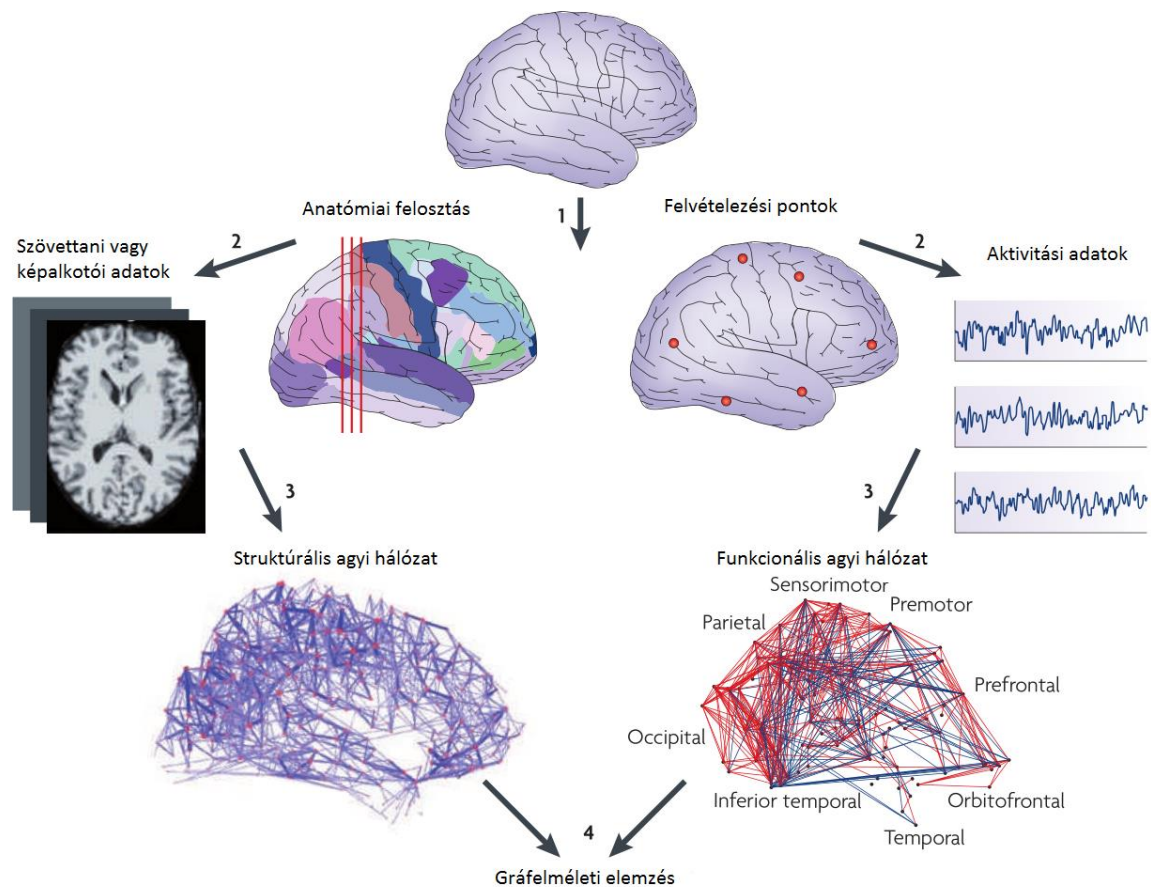
A neocortex rétegeit alkotó különböző neurontípusok vertikális kapcsolataik által jobbra jól körülhatárolható modulokat alkotnak, azaz több szinapszist tartanak fenn maguk között, mint a csoporton kívüli sejtekkel. Ezeket a neurontársulásokat **kérgi kolumnáknak** nevezzük, és habár nagyban különbözhetnek méretükben, az őket alkotó sejtípusokban és azok számának arányában, valamint külső és belső kapcsolatrendszerükben, de általános felépítésükben és működésükben meglehetősen azonosak. Első leírójuk (Vernon B. Mountcastle) a kolumnákat tovább osztotta makrokolumnákra és minikolumnákra: elképzelése szerint az agykéreg makrokolumnákra tagolható, melyek belső szerkezete 80-100 neuronból álló minikolumnákból áll. Előbbiek a külső kapcsolatrendszerük (pl. szenzoros bemenet) alapján alkotnak egységet, míg utóbbiak nagy valószínűséggel az agykéreg neuron feletti alapvető és uniform szerveződési és komputációs elemei. Ezentúl a kezdeti feltevés szerint a kolumnák fajok között is viszonylag konstans alkotóelemei az agykéregnek, méretük nem változik jelentősen még a több nagyságrenddel különböző méretű agyak között sem, azok szimplán a kolumnák számának növelésével jönnek létre (Mountcastle, 1997).

Ezzel szemben a szakirodalom azóta is hevesen vitatja (pl. Rockland 2010), és egyesek által már meg is cáfolta a kérgi kolumnák létjogosultságát (Horton és Adams, 2005). A leggyakoribb ellenvetés, hogy a definíció túl sok ponton elég laza és kevésbé egyértelmű. Emellett olyan empirikus ellenérvek is megjelentek, melyek szerint a kolumnák nem jellemzők a kéreg minden területére, sőt, némely agykérgi áréa (pl. primer látókéreg) bizonyos fajokban igen, másokban azonban nem szerveződik oszlopokba (a szakirodalomban párhuzamokat találhatunk a „kolumna” és a „gén”, mint hasonlóan változó jelentésű fogalmak szemantikai evolúciója között; Rockland, 2010). Mindennek ellenére ez a fogalom továbbra is széles körben használatos az agykéreg mikro- és makroszkópos szerveződési szintje közötti (ún. *mezoszkópos*) mérettartomány leírására (Kaas, 2012; Park és Friston, 2013; Rash és mtsai., 2016), illetve a modern agyi hálózati elemzések is azt sugallják, hogy az agykéreg moduláris felépítésű (lásd később).

A kérgi kolumnák körüli éles 'nézeteltérések' hatása azonban érezhető a szakirodalomban: a parcellázás kérdése továbbra is igen érzékeny téma, ami külön figyelmet igényel a konszenzus elérése érdekében. Manapság leginkább elfogadott módja az agykéreg felosztásának az ún. **adat-vezérelt megközelítés**, ami semmivel sem jelent többet a kérgi területek strukturális és/vagy funkcionális kapcsolatrendszerében észlelhető diszkontinuitások észlelésénél (elsősorban a mérési adatok elemzése során) (Sporns, 2014; Wig és mtsai., 2011). Ez viszont nagyobb felbontást igényel a képalkotás szintjén.

### III. Agyi hálózatok és képpalkotó módszerek

Az eddig taglalt leíró jellegű ismeretek és a modern képpalkotó technikák segítségével egyre nagyobb felbontással, egyre nagyobb ütemben halmozódó adatok értelmezése új módszereket igényel. Ezek célja elsősorban, hogy rendszerbe szedjék a hatalmas mennyiségű mérési adatokat, majd valamilyen jól értelmezhető és használható modellben tükrözzék azokat. Az agy esetében ez a feladat szinte triviális; távol sem jelent olyan szintű absztrakciót, mint némely más tudományterületeken kiemelkedő rendszerszintű megközelítések, hisz az agy maga sem kevesebb, mint nagyszámú, viszonylag uniform alkotóelem bonyolult kapcsolatrendszere (Sporns és mtsai., 2004).



4. ábra. Az agy strukturális (bal) és funkcionális (jobb) modellezésének állomásai. A nyilak a nagyobb lépéseket jelölik: 1) a leendő hálózat csomópontjainak, tehát a felvételezés pontjainak meghatározása; 2) a mérési eredményekből a kapcsolatok felbecslése; 3) ezekből az adatokból kapcsolati mátrix, esetleg grafikus modell összeállítása; 4) a kívánt hálózati paraméterek számítása és elemzése. Részletekért lásd a szövegtörzset. (Bullmore és Sporns, 2009 nyomán)

Az agyi hálózatok modellezése során az első kérdés amivel szembesülünk, hogy az agy belső fizikai szerkezetét akarjuk-e rögzíteni vagy működésbeli kapcsolatait feltárni (4. ábra). Ennek megfelelően beszélhetünk *strukturális* és *funkcionális* agyi hálózatról (előbbit szokás **konnektóm**ként említeni). Természetesen amennyiben az agy működésére annak biológiai teljességében gondolunk, nem feltétlenül egyértelmű, hogyan és egyáltalán miért

különböztetjük meg ezt a két megközelítést, hisz tudjuk, hogy a funkcionális összefüggés a fizikai kapcsolaton alapszik, a kettő nem választható el egymástól. A látszólagos ellentmondás feloldásához az alkalmazott mérőműszerek működését és a mért paraméterek jellegét kell szemügyre vennünk (Park és Friston, 2013).

A legelterjedtebben vizsgált mérettartományok többé-kevésbé definiált standardjai szerint vehetjük egyéni sejtek szinapszisokkal közvetített kapcsolatrendszerét (*micro-scale*), vagy egész kérgi áréak (*macro-scale*), de akár kisebb-nagyobb összefüggő neuroncsoportok, pl. kérgi kolumnák kapcsolatait is modellezhetjük (*meso-scale*); ezen megközelítések mindegyikének megvannak a maga előnyei és hátrányai (Sporns és mtsai., 2005).

A mai tudományos közvélemény szerint az idegrendszer, és így az agy alapvető strukturális és funkcionális alapegysége a neuron; annak belső biofizikai jellemzői és folyamatai – bár esszenciálisak lehetnek bizonyos kognitív folyamatok (pl. tanulás) és számos idegrendszeri betegség megértése céljából – egy egységes hálózati modell megalkotása esetén jobbra elhanyagolható részletek. Így ha egy teljes mértékben valóságghű agyi hálózatot akarunk lemodellezni, egyértelműen a sejt-szinapszis szinten kell kezdenünk. Egy ilyen modell megalkotása azonban, habár vitathatatlanul izgalmas elképzelés, a jelenlegi technológiai fejlettség és számítási kapacitás ellenére is gyakorlatilag kivitelezhetetlen feladat (érdemes megjegyezni, hogy folyik néhány kiváltképp merész, ilyen indíttatású próbálkozás, lásd pl. Human Brain Project, ami nem kisebb célt tűzött ki, mint többek között a teljes emberi agy részletes számítógépes szimulációjának elkészítését).

Az agy – még a szerényebb kalkulációk szerint is –  $10^{15}$  nagyságrendű szinaptikus kapcsolatát bármi módon rögzíteni vagy lekövetni nem csak technikailag lehetetlen, de valószínűleg – a modell céljait figyelemben tartva – szükségtelen is volna. Jelen ismereteink szerint az emlős agyi hálózat távol sem olyan érzékeny a sejt szintű módosításokra, mint például a genom, amiben akár egyetlen mutáció is végzetes lehet; épp ellenkezőleg, nagymennyiségű kísérleti bizonyíték szól amellett, hogy a kognitív képességek viszonylag nagy neuronpopulációk aktivitásán és szinkron működésén alapulnak (Friston, 2011). Ráadásul a magas szinaptikus plaszticitás jelenségéből adódóan ez a mérettartomány van kitéve a legdinamikusabb viszonyoknak, tehát egy konkrét időpillanatban „lefényképezett” kapcsolatrendszer feltérképezése nem megoldás.

Bármennyire is körülményesek az eddig felvázolt kisléptékű modellek, egy hatalmas előnyük mindenképp van a többi skálázással szemben: relatíve egyértelműen

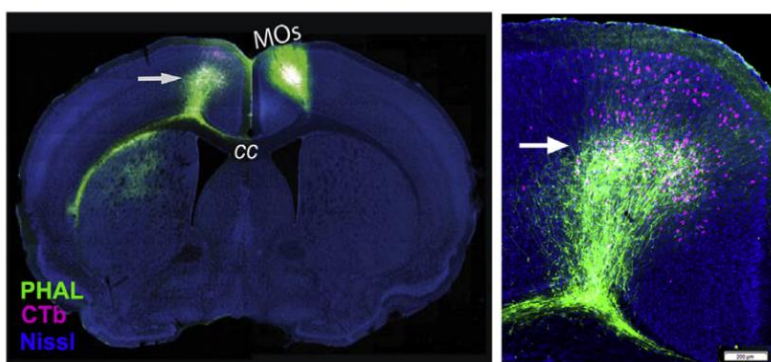
meghatározhatók a modell alapvető alkotóelemei. Ez koránt sincs így a skála másik végén, a makroszkópos agyi régiók szintjén, ami történetileg a legrégebb óta vizsgált mérettartomány, azonban ezek egyben a legnehezebben használható adatok is, mivel a legtöbb esetben nagyon nehéz összevetni az egyes eredményeket. Ennek az az oka, hogy ebben a mérettartományban nincsenek jól definiált alapegységek: ahogy azt már az előző fejezetben is láthattuk, mind a mai napig nem rendelkezünk egy konkrét, egységes felosztási sémával az agykéreg tekintetében. Ennek – és az egyéb nehézségek – ellenére több állatfajról meglehetősen hamar elkészültek a teljes, nagyléptékű kapcsolatrendszeri modellek, így például a patkány, a macska vagy a makákó esetében (pl. Stephan és mtsai., 2001). Ezek mind nagyon jó kezdeti vázlatok, és sokféle alapvető számítás is elvégezhető rajtuk (különböző hálózati tulajdonságok megállapítása, mint pl. kis-világ jellemzők, hierarchikus szerveződés, motívumok megléte stb.), viszont önmagukban távol sem elegendők a teljes konnektómok felrajzolásához.

Az eddigiekben felvázolt skála két vége közé helyezhető a kérgi kolumnák vagy mikrohálózatok mérettartománya. A definíció már ismertett gyengeségei ellenére ezt a mérettartományt éri napjainkban a legtöbb figyelem (Kaas, 2012; Park és Friston., 2013; Rash és mtsai., 2016). Ennek elsősorban az az oka, hogy míg a neuronok sejttani és biofizikai működését, valamint az agy makroszkópos áréainak kapcsolatrendszerét *viszonylag* jól ismerjük, a helyi neuronhálózatokról és azok kapcsolatrendszeréről igencsak hiányosak az ismereteink. Így bizonyos értelemben a mezoszkópos vizsgálódások hivatottak áthidalni a meglévő tudásunkban mutatkozó szakadékot.

A modern képalkotó eljárások során túlnyomórészt kétféle megközelítés használatos, attól függően, hogy a rendszer melyik aspektusára vagyunk kíváncsiak. Ezek nyilvánvalóan az általuk elérhető felbontás függvényében alkalmazhatók a különböző mérettartományok vizsgálatára (Bullmore és Sporns, 2009).

Amennyiben az **anatómiai kapcsoltságot**, mint fizikai, azaz végső soron axonális/szinaptikus kapcsolatokat mérjük, a felvett adatok alapján egy strukturális hálózati modellt tudunk alkotni. Az ilyen kapcsolatokat legkönnyebben invazív módon tudjuk vizsgálni: az anatómiában nagy hagyománya van az ilyen szövettani technikáknak (pl. különböző festések és metszetkészítés, vagy „rostozás”), emellett a mikroszkópia fejlődésével az elérhető felbontás sem jelent már akadályt. A legújabb ún. **pályakövetéses technikák** a neuronok axonális transzportját használják ki a sejtszintű kapcsolatok

feltárására. A jelölőanyag lehet axonálisan szállítódó fluoreszcens festék, különböző enzimek vagy akár vírusok. Minden ilyen anyagnak van egy jellemző szállítási (*anterográd* vagy *retrográd*) iránya, ettől függően a posztzinaptikus vagy preszinaptikus sejtbe fog transzportálódni. A jelölőanyagot *in vivo* beinjektálják az állat agyának vizsgált területére, majd bizonyos idő elteltével az állat túlaltatását követően az agyból metszeteket készítenek. A metszeteken a festék láthatóvá tételével megállapítható, hogy az hová szállítódott, azaz hogy a beadás területe honnan kap bemeneteket és hová vetít (5. ábra). Ezt nevezzük a terület kapcsolati 'ujjlenyomatának'. Jelenleg ez a lehető leginkább közvetlen módszer az agy



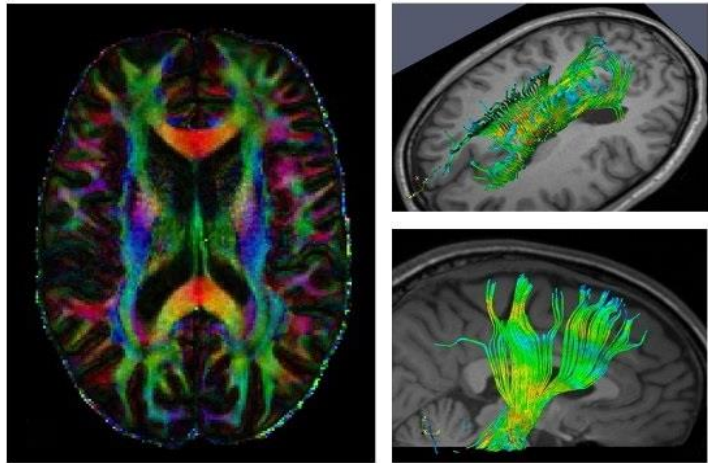
5. ábra. Multifluoreszcensen jelölt útvonalak egér agykéregben. Az anterográd (PHAL, zöld) jelölés az axonokat, a retrográd (CTb, lila) jelölés a sejttesteket teszi láthatóvá a beinjektálási pontból (nyíl) kiindulva. A teljes citoarchitektúra fluoreszcens Nissl háttérfestéssel van kiemelve. MOs – *szekunder motoros cortex*, CC – *corpus callosum* (Zingg és mtsai, 2014 nyomán)

anatómiai kapcsolatainak feltárására (Zingg és mtsai., 2014). Ez azonban az ember esetében – és manapság egyre inkább a más magasabbrendű emlősök esetében is – nem, vagy csak igen ritkán és korlátozott körülmények között kivitelezhető.

Nagyrészt ez vezetett a nem invazív technológiák kifejlesztéséhez és rohamos elterjedéséhez. Ezek közül is elsősorban a mágneses rezonancia képalkotás, azaz **MRI**, és ennek különböző változatai használatosak. Az MR-képalkotás általánosan a hidrogénatomok mágneses tulajdonságán (spinjén) keresztül teszi láthatóvá a különböző szövetek víztartalmát, ami egy virtuális metszetsorozathoz és végső soron egy három-dimenziós képhez vezet. Az így készült kép alapegysége a voxel: ahogy a pixel a kétdimenziós kép egy négyzete, úgy a voxel a három-dimenziós képek egy kockája, ami a szövet jellemzőinek megfelelő szürkeértékkel rendelkezik (Koerte és Muehlmann, 2014). Ez meglehetősen biztonságosan (egészségügyi kockázatok nélkül) és viszonylag jó képet ad az agy szerkezetéről, azonban önmagában nem elég az agyi kapcsolatok észleléséhez. A kutatásban elsősorban arra használják, hogy kontextust adjanak a specifikusabb mérések adatainak.

Az MRI-nek anatómiai kapcsolatok feltérképezésére leggyakrabban használt változata a **DTI** (*diffusion tensor imaging*). Ezzel az agy (és elsősorban a fehérállomány) rostos jellegét használjuk ki: a módszer az egyes voxelekben a vízmolekulák diffúziójának

sebességét és/vagy irányát érzékeli. Mivel az axonnal párhuzamosan mutató irányban nagyobb a diffúzió sebessége, mint rá merőlegesen (tehát a rostos szerkezet a diffúzióra nézve anizotróp), így az függ a voxelen átfutó axonok irányától. Ennek köszönhetően a mért diffúziós adatokból következtethetünk az egyes voxelekben az axonkötegek



6. ábra. DTI képalkotás. A baloldali képen a mérés alapján becsült frakcionális anizotrópia értékekre egy színséma lett illesztve, ami a voxelekben a diffúzió domináns irányát mutatja. A jobb oldalon a mért adatok számítógépes 3D-modellje látható egy MR képre illesztve. (<http://www.neuroimaging.at/pages/research/high-resolution-dti.php>)

lefutására (6. ábra). Az egyéni voxelek diffúziós mutatóit (frakcionális anizotrópia) számítógépes modellezéssel tesszük értelmezhetővé (Koerte és Muehlmann, 2014).

A DTI módszer hátránya, hogy alacsony az érzékenysége, így egyéni axonok vagy a szürkeállományon belüli kapcsolatrendszer felvételezésére nem alkalmas, csak nagyobb, együtt futó fehérállomány-kötegeket tudunk így elkülöníteni (tehát elsősorban makroszkópos vizsgálatokra használható). Emellett konkrét szinapszisok sem jelennek meg az így készített képen, azaz a köteg lefutása nem jelenti azt teljes bizonyossággal, hogy az axonok a köteg végződésénél kapcsolatot is alkotnak (a köteget alkotó axonok gyakran szétválnak kisebb kötegekre, majd egyéni axonokra; ezeket a DTI már nem érzékeli). Azt is érdemes kiemelni, hogy míg a DTI mérések során csak irány nélküli kapcsolatokat látunk, míg a közvetlen módszerekkel a kapcsolatok irányáról, erősségéről, sőt akár még serkentő vagy gátló mivoltáról is szerezhetünk információt. Tehát a DTI sok szempontból bőven elmarad az invazív pályakövetéses technikáktól, másfelől viszont jelenleg ez a lehető legjobb módszerünk az emberi agy in vivo vizsgálatára (Johansen-Berg és Rushworth, 2009).

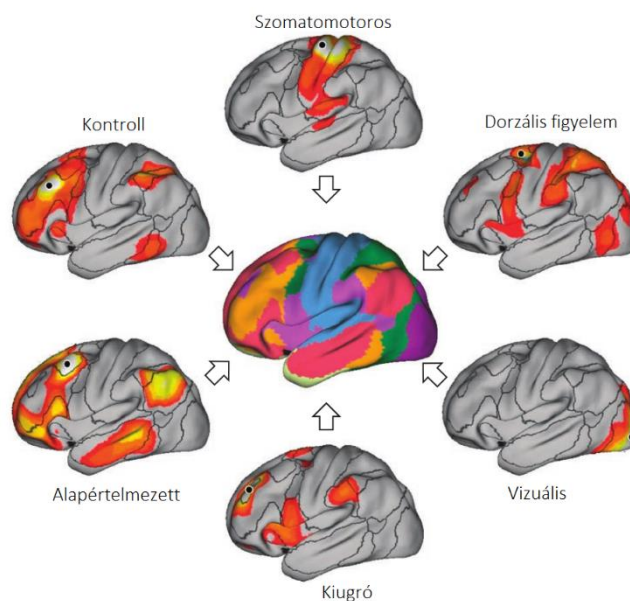
A strukturális kapcsoltsággal szemben a **funkcionális kapcsoltság** az agy területeinek vagy elemeinek működésbeli összefüggése. Az ezzel dolgozó modellek szigorúan fogalmazva az agyi aktivitásban a statisztikai függetlenségtől eltérő mintázatokat, tehát az egyes neuroncsoportok aktivitásának időbeli korrelációját rögzítik. Ennek a megközelítésnek is megvannak az invazív és nem invazív, illetve közvetlen és közvetett változatai. Közvetlenül a neurális elektromos aktivitást érzékelő elektrofiziológiai mérések



történhetnek az agyszövetbe beültetett elektródákon keresztül (pl. *multielectrode array*, MEA), vagy a koponya felszínéről történő elvezetéssel (elektroencefalográfia, EEG; magnetoencefalográfia MEG).

A funkcionális méréseket végezhetjük másfelől a mágneses rezonancia egy újabb típusával, az **fMRI**-vel (funkcionális MRI) is. Ennek különböző módjai vannak, de leggyakrabban a vér hemoglobin/dezoxihemoglobin arányát mérjük voxelenként és ebből következtetünk a helyi metabolikus aktivitásra (**BOLD fMRI**: blood oxygen level-dependent fMRI). A hemoglobin oxidált és redukált formája különböző mágneses tulajdonságokkal rendelkezik, így a relatív mennyiségük különböző mértékű inhomogenitást okoz a mágneses mezőben. Ez az inhomogenitás lokálisan befolyásolja a vízmolekulák protonjainak mágneses jellemzőit, és ez észlelhető az MR-jelben. Amikor a neuronok aktívak, az őket ellátó kapillárisokban megnő a véráram és a vérben az oxihemoglobin aránya: ez látható végső soron az fMRI képen (Heeger és Ress, 2002).

Az fMRI vizsgálatokat két megközelítésben lehetséges végezni: egyfelől mérhetünk 'nyugalmi', spontán aktivitást (*resting-state fMRI*), amikor az alany semmilyen konkrét feladatot nem végez, másfelől figyelhetjük az agyi aktivitást valamilyen meghatározott feladat elvégzése közben is. A gyakorlatban agyi térképezésre elsősorban az előbbi, spontán aktivitást mérő vizsgálatok terjedtek el. Az ilyen resting-state méréseket elemekre lehet bontani; ilyen célra általában a független komponens analízis (*independent component analysis*, ICA) használatos. Ami igazán



7. ábra. Nagyléptékű agykérgi funkcionális hálózatok. A középső ábra körül néhány példa látható a szakirodalomban használt nevekkel. A korreláció a 'mag' régióhoz (fekete pont) képest van ábrázolva. Minden mintázat 1000 alany mérési eredményeiből lett számolva, összerendezve és az agyfelszínre vetítve. A középső ábrán a mérésekből becsült parcellázás látható, a különböző színek az áréakban domináns alhálózatot jelzik (a külső ábrákon a fekete kontúrok az így nyert határokat jelölik) (Buckner és mtsai, 2013 nyomán)

izgalmassá teszi az így nyert 'alhálózatokat', hogy számottevő mértékben egyeznek különböző feladat-specifikus funkcionális hálózatokkal. A szakirodalomban ezeket '*resting-state networks*' (RSNs) néven találhatjuk meg a legtöbb helyen, más említésekben csak

szimplán 'belső' (*intrinsic*) funkcionális kapcsoltság; ilyenek például az „alapértelmezett” (*default*) hálózat, a „kiugró” (*salience*), a dorzális figyelmi hálózat vagy a szenzomotoros, a vizuális, illetve a hallórendszer (7. ábra). Az így szerzett adatokat azonban konnektomikai szempontból fenntartásokkal kell kezelni: a módszer mechanizmusának egyik alapvonása, hogy a korrelációk mögött egyáltalán nem garantált a valódi anatómiai kapcsolat (Buckner és mtsai., 2013).

Amint azt láthatjuk, az elektrofiziológiai technikákkal szemben a BOLD fMRI egy közvetett módszer az agyi aktivitás mérésére. Ebből kifolyólag, habár az fMRI-nek jobb a felbontása térben, az időbeli felbontása messze elmarad az elektrofiziológiai mérésektől. Ez utóbbiak közel valós idejű jeleket mutatnak, viszont térbeli felbontásuk alacsony (pl. az EEG) vagy csak szűk területre korlátozódnak (pl. mikroelektrodás mérések) (Bullmore és Sporns, 2009).

Fontos kiemelni, hogy a funkcionális összefüggések nem feltétlenül fejeznek ki ok-okozati kapcsolatot, ami el is vezet minket a (legalábbis explicit módon) mindeddig megválaszolatlan kérdéshez: miért beszélünk külön strukturális és funkcionális kapcsolatokról? Ahogy azt a különböző módszerek leírása során láthattuk, a legtöbb esetben az agyi hálózat csak egy, vagy legfeljebb néhány aspektusát vizsgáljuk egyszerre; ez szimplán a mérőeszközeinkből adódó körülmény. Amennyiben anatómiai kapcsolatot mérünk, a régiók között még strukturálisan is csak hozzávetőleges párhuzamokat húzhatunk (pl. DTI); amikor funkcionális mérést végzünk, szimplán statisztikai mintázatokat látunk, amiből ugyancsak nem vonhatunk le egyértelmű következtetéseket.

Ahhoz, hogy a kapcsolatok valós mivoltát, azaz neuroncsoportok vagy egyéni neuronok között fennálló valódi ok-okozati viszonyokat rögzítsük, bizonyos értelemben a strukturális és funkcionális kapcsolatok metszetét kell vennünk. Ez el is vezet minket az agyi modellezés szaknyelvében használt ún. **effektív kapcsoltság**hoz, ami alapvetően egy funkcionális függőséget *magyarázó* modell: képletesen beszélve egyszerű vonal helyett valamilyen irányú nyilat feltételez az aktív elemek között. Ez a fajta modell túlmutat az eddig tárgyalt leíró modelleken, csakúgy ahogy az alkalmazott eszközök is. Az ilyen viszonyok – a strukturális kapcsolatokkal ellentétben és a funkcionálisakkal megegyezően – igencsak dinamikusak (Friston, 2011) (a kapcsoltságok összefoglalásáért lásd, következő fejezet, 9. ábra).

Végző soron említést érdemel az agykutatás egy még nem említett megválaszolatlan kérdése, mégpedig az, hogy hogyan képes egy meglehetősen statikus struktúra több különböző funkciót ellátni, illetve fordítva, hogyan tudják a rendszer strukturálisan különböző alegységei lényegileg ugyanazt a funkciót implementálni. Ezt nevezik a szakirodalomban a kognitív funkciók **degeneráltságának** (csakúgy, mint a biológia sok más jelenségének, pl. a genetikai kódnak a *degeneráltsága*); ez leginkább az agyi funkciók fizikai sérülés esetén mutatott plaszticitásában nyilvánul meg (Park és Friston, 2013; Price és Friston, 2002).

Ahogy ebben a fejezetben láthattuk, a rohamos technológiai fejlődés ellenére továbbra is alapvető fontosságú az új, nagyobb felbontást, kevesebb zajt és egyáltalában hatásosabb mérést biztosító műszerek fejlesztése. Ahogy minden más tudományterületre, úgy az agykutatásra is igaz, hogy habár az elméleteknek csak az kreativitás a határa, a kísérletes-empirikus fronton a technológia az elsőszámú korlátozó tényező.

## IV. A gráfelmélet eszköztárával az agyról

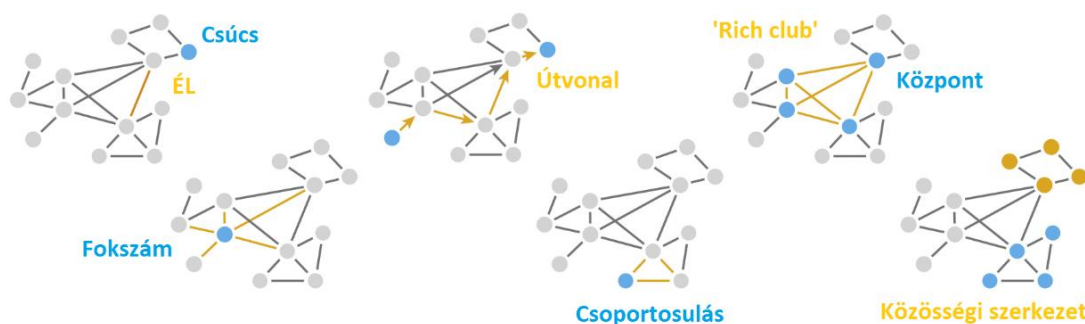
Eleddig az agyi hálózatról, habár egyre inkább rendszerszintű megközelítésben, de a megszokott biológiai fogalmak segítségével beszéltünk. Ahhoz, hogy a hálózat elemzésével tovább léphessünk, alá kell vetnünk bizonyos mértékű matematikai szigorúknak, illetve be kell vezetnünk néhány új, a hálózatok elemzésében alkalmazott gráfelméleti fogalmat, hogy ezek fényében újraértelmezhesük az eddig elmondottakat és új következtetéseket vonhassunk le.

A hálózattudomány vizsgálódásának tárgya mindenféle természetes és mesterséges komplex hálózat. Központi gondolata, hogy a részleteikben drasztikus különbségeket mutató komplex rendszerek azonos, kulcsfontosságú szerveződési törvényszerűségekkel rendelkeznek, valamint egységes mértékrendszer alapján kvantifikálhatók és összevethetők (Bullmore és Sporns, 2009). A hálózatok komplex mivolta struktúrájukban és dinamikájukban egyaránt megnyilvánul; lényegében a kölcsönható elemek közti véletlenszerű és szabályos jellegű kölcsönhatások bonyolult keveredésével írható le. Ez az agy tekintetében jól megfelel a már említett lokális szegregáció kontra globális integráció kettősségnek: a hálózat kisebb részleteinek aktivitásában megnyilvánuló statisztikai függetlenség párosul a nagyobb területek aktivitásának statisztikai függetlenségtől való jelentős eltéréssel (Tononi és mtsai., 1998). A hálózatelemzés eszköztára különböző fizikai, statisztikai és matematikai módszerekből áll, amik közül jelen leírásban elsősorban a gráfelmélettel foglalkozunk.

A gráfok általánosan beszélve bonyolult rendszerek egyszerű modelljei, melyek alapvető egységei a **csúcsok** (*vertices*; vagy csomópontok: *nodes*) és az ezeket összekötő **élek** (*edges*) (8. ábra). A legegyszerűbb esetben ez egy szimpla rács (*lattice*), azonban a világban található hálózatok ennél sokkalta bonyolultabb kapcsolatrendszerrel rendelkeznek. Az agyi hálózatok esetében a csomópontok meghatározása máris egy viszonylag nehéz kérdést vet fel: a mérési adatok felbontásától, azaz a mérettartománytól függően a szerveződés már említett *legalább* három különböző szintjét vizsgálhatjuk. A kísérlet tervezése során bármely szint mellett is döntünk, mindig számolnunk kell bizonyos előnyökkel és hátrányokkal. Továbbá az sem hagyható figyelmen kívül, hogy a különböző mérettartományokban alkotott modellek sokszor nagyon nehezen vethetők össze. Némileg enyhítő tényező, hogy a gráfelméletben az egyes nodusoknak is lehet belső szerkezete, így a gráfok 'felbontása' növelhető.

A gráfok leírásakor legegyszerűbb esetben csak egyféle csúcsról beszélünk, és két csúcs között az él puszta megléte vagy hiánya írja le a gráfot. Matematikailag egy ilyen gráfot egy bináris **szomszédsági mátrixszal** (*binary adjacency matrix*) írunk le. A mátrix elemei jelölik az egyes csúcsok közötti éleket: például egy  $n$ -elemű ( $n$ -számú csúcsból álló) gráfot egy  $n \times n$ -dimenziós szomszédsági mátrix ír le, melyben az  $e_{ij}$  elem értéke az  $i$ -edik és a  $j$ -edik csúcs közötti él megléte esetén 1, amennyiben viszont nem szerepel ez az él, akkor 0 (Rubinov és Sporns, 2010) (9. ábra).

Az agyi hálózat modellezésében alapvető fontosságú tényező, hogy a gráfot nem helyezzük el az agy anatómiájában; ehelyett a **topológiáját** vizsgáljuk. Ez azt jelenti, hogy a realiztikus, metrikus (*euklidészi*) tér helyett egy absztrakt, *nem-metrikus* térben gondolkodunk, ahol a hálózat fizikai struktúrája pusztán az őt alkotó pontok kapcsolatrendszerétől függ. Ez konkrétan abban nyilvánul meg, hogy az egyes csúcsok közötti út hosszát az 'ugrások számában', azaz a köztük levő élek (legkisebb) számában mérjük (8. ábra). Esetünkben ez azt jelenti, hogy nem feltétlenül számolunk az axonok milliméterben vett hosszával (Kaiser, 2011). Ezen túl elmondható, hogy a topológiai és fizikai kapcsolat között nagyobb a párhuzam, mint elsőre gondolnánk: a neuronok vagy neuroncsoportok nagyobb valószínűséggel alkotnak szinapszist közeli szomszédjaikkal, mint más, távolálló elemekkel.

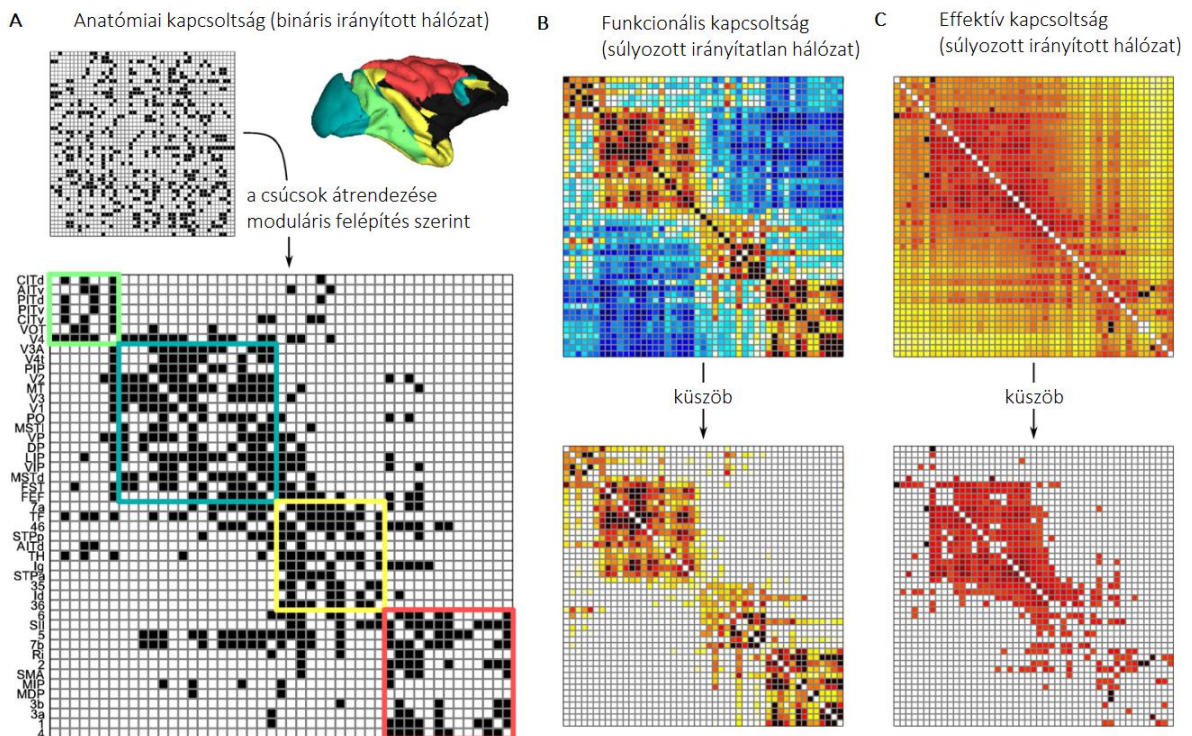


8. ábra. Gráf jellemzők. Az ábra a szinkód segítségével illusztrálja (balról jobbra) egy gráf felépítését a csúcsokkal és élekkel, egy csúcs kapcsolatait és így a fokszámát, egy kommunikációs útvonalat (figyeljük meg, a kiemelt útvonal nem a legrövidebb út; az a középső fekete nyilon keresztül vezetne), a triádba csoportosulást, egy sűrűn kapcsolt 'rich-club' formációt, és egy közösségi szerkezetet. Bővebb leírásért lásd a szövegtörzset. (van den Heuvel és mtsai, 2016 nyomán)

Az eddig leírt ún. **irányítatlan** (*undirected*) gráf nem tartalmaz információt arról az agyi hálózat esetében alapvető fontosságú tényről, amit a gráfelmélet az élek irányítottságaként ismer. Ez egyszerűen jelzi, hogy az egyes csúcsok közötti kapcsolatok érvényesek-e mindkét irányba, és ha nem, akkor milyen irányú a kapcsolat. Ezt általában úgy ábrázoljuk egy gráfon, ha az egyes éleket nyilakkal látjuk el: így születtek az **irányított** (*directed*) gráfok. A matematikai oldalon az irányítottság a szomszédsági mátrixnak az

(átlóhoz viszonyított) aszimmetriáját jelenti. Ezt röviden kifejtve, míg irányítatlan szomszédsági mátrixban  $e_{ij} = e_{ji}$ , azaz a mátrix szimmetrikus; ezzel szemben az irányított kapcsolatok esetében  $e_{ij}$  és  $e_{ji}$  aszerint alakulnak, hogy  $i$  és  $j$  csúc között milyen irányú nyíl rajzolható fel. Természetesen ez azt eredményezi, hogy ha egy irányított gráfban minden kapcsolatra érvényes a **reciprocitás** (kétirányú kapcsolat), akkor a szomszédsági mátrixa megegyezik egy ugyanolyan kapcsolatrendszerű, de irányítatlan gráféval.

Egy gráf tovább bonyolítható – és így a valóságtartalma növelhető – **súlyozott élekkel**. Ez azt jelenti, hogy az eddig vázolt 'van' vagy 'nincs' (szomszédsági mátrixban 1 vagy 0) konfiguráció helyett az egyes élek specifikus értékeket is felvehetnek. Ez jelenthet diszkrét változót (akár kategóriaváltozót), vagy folyamatos skálán vett értékeket is. Esetünkben ez a módosítás jól tükrözheti az egyes kapcsolatok fiziológiai/biofizikai jellemzőit, például a kapcsolat serkentő vagy gátló mivoltát, a szinapszisok különböző erősségét, esetleg a jel tovaterjedésének késleltetését. Egy súlyozott gráf szomszédsági mátrixa ez eddigiekkel szemben nem csak 0-akat és 1-eseket tartalmazhat, hanem a meglévő élek súlyát is (relatív vagy esetleg abszolút skálán); nyilvánvalóan ez indokolta a súlyozatlan



9. ábra. Illusztratív anatómiai, funkcionális és effektív hálózatok. (A) Nagyleptékű anatómiai bináris szomszédsági mátrix, makákó cortexből. Alul ugyanaz a hálózat a moduláris felépítés szerint átrendezve és szinkódolva. Az áreanevek a szakirodalomban elterjedt rövidítések, melyeket itt nem részletezek. (B) Funkcionális kapcsoltsági mátrix, BOLD kereszt-korreláció (szimuláció alapján becsülve). A meleg színek a pozitív, a hidegek a negatív korrelációt jelölik. Alul ugyanaz a hálózat, az ön-korrelációk (átló) és a negatív korrelációk kiszűrése után. (C) Effektív kapcsoltsági mátrix, szimuláció alapján, kauzalitást becsülve. Alul ugyanaz a hálózat, miután a küszöbvel csak a legerősebb kapcsolatok maradtak fenn, a strukturális mátrixszal megegyező számban. (Rubinov és Sporns, 2010 nyomán)

gráfokat leíró szomszédsági mátrixok 'bináris' megkülönböztetését. A súlyozott élek azonban nagyon megnehezítik a gráf kezelését és elemzését, így általában az a kompromisszumos megoldás használatos, hogy a mért súlyozott és éleknek egy bizonyos küszöböt szabunk, majd binarizáljuk a kapcsolati mátrixot. Így csak azokkal az élekkel számolunk amelyek a küszöbérték felett vannak. Mivel a küszöb teljesen önkényes, ezért az a szokás, hogy több ilyen küszöbérték mellett is elvégezzük az analízist (Rubinov és Sporns, 2010) (9. ábra).

A gráfelmélet elsősorú elemzési módszere, hogy a vizsgált hálózatot egy megegyező csúcsszámú véletlenszerűen generált gráfhoz hasonlítja és vizsgálja az eltéréseket (Newman, 2003). A **véletlenszerű gráf** (*random graph*; gyakran *Erdős-Rényi random graph*) adott,  $n$ -számú csúcsból és a köztük véletlenszerűen létrehozott élekből áll (tehát minden egyes él egymástól függetlenül egy adott, megegyező valószínűséggel létezik vagy sem, 10. ábra). A random gráf a gráfelmélet „állatorvosi lova”: a legtöbb újonnan felismert hálózati tulajdonságot ezen vizsgálják meg először (vagy eleve rajta írják le), illetve más, nem random gráfokat elsősorban ezzel összehasonlítva írják le, így az elkövetkezőkben részben mi is ennek megfelelően járunk el, ahogy sorra vesszük a legfontosabb hálózati jellemzőket.

A gráfok meghatározására, illetve összehasonlítására különböző mérőszámokat használunk. Ezek két kategóriába oszthatók: lokális és globális jellemzők. A globális jellemzőket, ahogy a nevük is sugallja az egész gráfon értelmezzük, míg a lokálisakat a gráf kisebb részén, leggyakrabban egy meghatározott nodus környezetében (szomszédságában). Globális jellemzőnek számíthatjuk a már tárgyaltak közül pl. a csúcsszámot, míg lokálisnak pl. egy csúcs kapcsolatrendszerét. Emellett vannak olyan tulajdonságok is, melyek értelmezhetők lokálisan és globálisan is; ez esetben a globális mérőszám gyakran a lokális értékek valamilyen módon aggregált formája. Fontos megjegyezni, hogy sok globális mérőszám általában csak korlátozott mértékben alkalmas gráfok összehasonlítására; messzemenő következtetéseket csak részletesebb, lokális vizsgálatok alapján vonhatunk le (Sporns, 2014).

Az legalapvetőbb globális mérőszám a **fokszám-eloszlás** (*degree distribution*) (Barabasi és Albert, 1999). Egy adott csúcs foka vagy fokszáma (*degree*) egyenlő a hozzá kapcsolódó élek számával (8. ábra); irányított gráf esetén nyilvánvalóan a csúcsot kétféle fokszámmal kell leírnunk: a rajta végződő élek számával (*in-degree*) és a belőle kiinduló

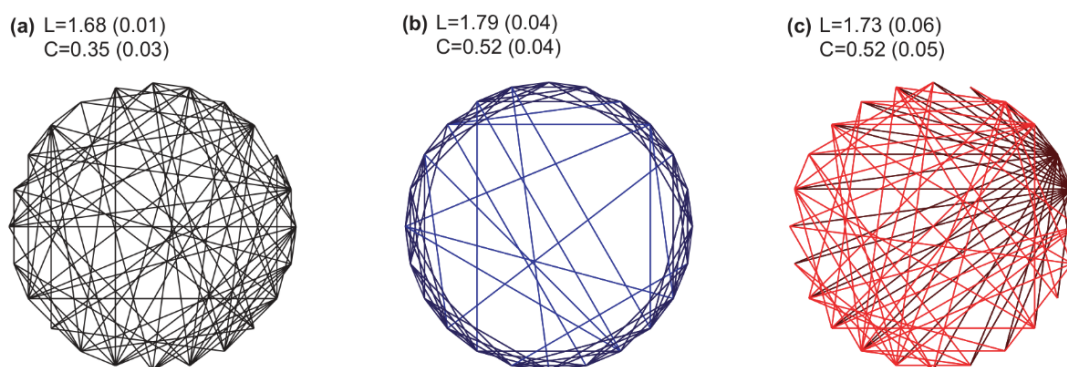
élek számával (*out-degree*). Ez utóbbiak viszont nyilvánvalóan lokális mértékek; így máris láthatunk egy példát a lokálisból globális mérőszámalkotásra. A fokszám-eloszlás szimplán a bizonyos fokszámú csúcsok számát és azok egymáshoz viszonyított arányát mutatja meg. Az eloszlás típusa jellemző az adott gráfra, és ez konkrét belső tulajdonságaira vet fényt. A random gráfok fokszám-eloszlása relatív homogén: egy egyszerű haranggörbe írja le (binomiális vagy korlátos Poisson-eloszlás), azaz a legtöbb csúcsnak 'közepes' számú kapcsolata van, néhánynak kevés, néhánynak sok. Ezzel szemben a valóvilágban megfigyelhető komplex hálózatok esetében a statisztikában ismert legkülönbözőbb eloszlásokra is találhatunk példákat, ezek közül is a legritkábban a szabályos binomiális eloszlásra (Newman, 2003).

A talán legelterjedtebb fokszám-eloszlás az ún. **skálafüggetlen eloszlás** (*scale-free degree distribution*). Ebben néhány csúcs rendelkezik a kapcsolatok legnagyobb hányadával (ezeket nevezzük központi csúcsoknak (*hub nodes*), melyek együtt alkotják az ún. „*rich-club*”-ot, lásd később), míg a legtöbbhez csak kevésszámú él fut (10. ábra). A skálafüggetlen eloszlás egyszerű hatványfüggvénnyel ábrázolható, a neve pedig a hatványfüggvények alapvető tulajdonságából, a skálainvarianciából ered, ami pusztán annyit jelent, hogy a függvényt valamilyen konstanssal szorozva az csupán arányaiban változik, alakjában nem (Kaiser, 2011; Newman, 2003). Ez a fokszám-eloszlás meglehetősen **robosztussá** teszi a gráfot a csúcsok véletlenszerű lekapcsolásával szemben, viszont sokkal érzékenyebbé a célzott, központi csúcsokat érintő beavatkozásra, ami a hálózat szétkapcsolásához vezethet. Ez igaz a nagyléptékű agyi modellekre is, habár a biofizikai korlátok miatt limitált maximális fokszámmal (ezért a szerzők gyakran inkább *exponenciálisan csonkított hatványfüggvénnyel* írják le a fokszám-eloszlást). Az agyi hálózat ilyen szerveződése a 'mintevételezés' (pl. elvezetési pontok meghatározása) szempontjából is fontos: egy véletlenszerűen vett mintasorozat nem feltétlenül reprezentálja jól az egész rendszert (Bullmore és Sporns, 2009).

Igencsak elterjedt hálózati bélyeg a klasszikus szociológiai (Milgram-féle '*six degrees of separation*') kísérletekből ismert **kis-világ** tulajdonság (Watts és mtsai., 1998). Ennek a legfőbb ismertető jele, hogy a hálózat bármely két eleme között meglehetősen rövid úton, azaz kevés közvetítéssel közlekedhetünk, ami hatékony kommunikációt tesz lehetővé. Ez a hálózat struktúrájában nagyszámú rövidtávú kapcsolat és kevés, specifikus hosszútávú kapcsolat formájában nyilvánul meg (10. ábra); ez a szerkezet részben összevethető az agykéreg moduláris, esetleg kolumnáris szerkezetével (Kaiser, 2011).



A kis-világ titulus tehát globálisan két aggregált lokális mérőszámnak a függvénye: az egyik az **úthossz** (*path length*), a másik pedig az ún. **csoportosulási együttható** (*clustering coefficient*). A gráfokon értelmezett úthossz – ahogy azt már említettem –, metrikus távolság helyett az ugrások, vagyis az útba eső élek számában mérhető; természetesen a két végpont között létező *legrövidebb* ilyen útról (*shortest path*, vagy a földrajztól kölcsönzött *geodesic path*) beszélünk (Newman, 2003). A csoportosulási együttható ennél egy kissé nehezebben definiálható hálózati motívum: lényegében azt hivatott közölni egy bizonyos csúcsra, hogy a topológiai szomszédjaival megvalósítható összes kapcsolat mekkora hányada van valóban jelen a gráfban (pl. a szomszédom szomszédja egyben az én szomszédom is-e, 8. ábra). Ezen túl viszont a konkrét definíciót nagyon sokféle módon megfogalmazhatjuk, és a gráfelméletben ez meg is történt; az egyes definíciók közül nem igazán emelhetünk ki általánosan jobb vagy rosszabb mérőszámokat, ezt a problémát általában a vizsgált hálózat egyéb tulajdonságai és a konkrét megválaszolendő kérdés dönti el. A csoportosulási együttható is értelmezhető lokális és globális szinten is (Kaiser, 2011).



10. ábra. Random (a), kis-világ (b) és skálafüggetlen (c) gráf felépítése. Mindhárom hálózat 24 körben elrendezett csúcsból és 86 élből áll. Fel vannak tüntetve az egyes hálózatok átlagos úthossza ( $L$ ) és a csoportosulási együtthatója, zárójelben a megfelelő standard szórással (mindhárom esetben 100 modell alapján számítva, ezekből szerepel egy-egy az ábrán). A random gráfban az élek eloszlása nagyjából homogén, a kis-világban elsősorban a szomszédos csúcsok vannak összekötve (sötétkék), néhány hosszútávú kapcsolattal (világosabb kék), míg a skálafüggetlen gráfban a legtöbb csúcs csak kevés éllel (piros) rendelkezik, néhány központi csúcs azonban az összes csúcs több mint felével kapcsolatot alkot (fekete), így az élek túlnyomó részét birtokolja. Ha összehasonlítjuk a mérőszámokat (egy megfelelő csúcs- és élszámmal rendelkező szabályos rácsra  $L=1.96$  és  $C=0.64$ ), jól látszik, hogy ezekkel nem feltétlenül magyarázható minden különbség (erről bővebben a szövegtörzsben) (Sporns és mtsai, 2004 nyomán)

Tehát a kis-világokra alapvetően a rövid utak és a magasszintű csoportosulás jellemző. A random gráfokra előbbi ugyancsak igaz, utóbbi azonban a homogén fokszámbeloszlásból is következően nem. Ezek után azonban meg kell jegyeznünk, hogy a kis-világ jellemző távol sem elegendő egy hálózat megfelelő kategorizálásához (a legtöbb komplex hálózat kis-világ is egyben) (Sporns, 2014).

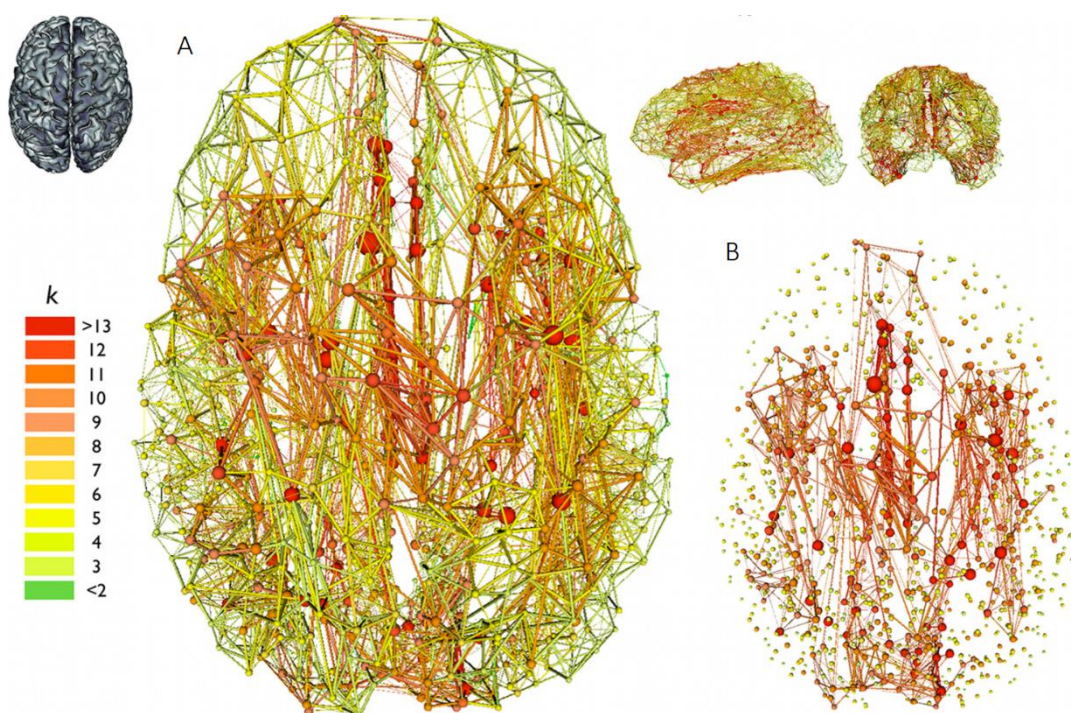
Ahogy már korábban említettem, a gráf nodusai az esetek legnagyobb részében nem egyenrangúak. Az egyik mérték a csúcsok 'fontosságára' szimplán a csúcsok egyéni fokszáma; ez azonban nem számol azzal a ténnyel, hogy nagyon gyakran az élek között is jelentős különbségek vannak a gráf robusztusságának szempontjából (pl. gondoljunk a különálló modulokat összekötő egy vagy legfeljebb néhány élre). Ezért került bevezetésre a **központiség** (*centrality*) fogalma, ami értelmezhető csúcsokra és élekre egyaránt, és általánosan fogalmazva az elem fontosságát, illetve befolyását számszerűsíti a gráfban. A legegyszerűbb ilyen mérőszám a szakirodalomban a „*betweenness centrality*” nevet viseli (ezt magyarul csak 'köztiségeként' szokás említeni), ami egy bizonyos csúcson vagy élen áthaladó legrövidebb utak hányadában mérendő. Emellett topológiai szempontból használatos még például az ún. „*closeness centrality*” (avagy 'közelség': hány lépésre van a csúcs más csúcsoktól, azaz milyen sebességgel képes kommunikálni), vagy az ún. „*eigenvector centrality*” (avagy 'sajátvektor központiség': hány más központi csúcscsal van kapcsolatban a megfigyelt csúcs) (Sporns, 2015).

Egy másik megközelítésben a gráf robusztusságát használjuk ki: az egyes csúcsok vagy élek 'lekapcsolásának' hatását figyeljük a gráf integritására. Ez hasznos információkhoz vezethet arról, hogy a hálózat globálisan hogyan reagál a lokális sérülésekre, illetve fényt deríthet potenciális alternatív kommunikációs útvonalakra (a módszer és az így nyerhető adatok is koncepcionálisan megfelel a neuroanatómiai léziós vizsgálatoknak). Ezek a mérőszámok mind a már említett hálózati központok (*network hubs*) azonosításához vezetnek.

Végző soron kiemelendő az ún. **közösségi szerkezet**, mint globális jellemző, melyről valamelyest már esett szó korábban is, azonban – mivel ez az elméleti hálózattudomány egyik legaktívabb területe, és az agyi hálózatok szempontjából is kiváltképp fontos – külön említést érdemel. A közösségi szerkezet (*community structure*) a hálózat modulokba szerveződésének mértékét hivatott rögzíteni (8. ábra). A modulok sűrű és gyakran hierarchikus belső kapcsolatrendszerrel rendelkeznek; a modulok közti kapcsolatot a hálózati központok tartják fenn (Rubinov és Sporns, 2010). Az agykéregben a legtöbb mérési feltételtől (pl. parcellázás, vizsgált hálózat típusa) függetlenül a szakirodalom többé-kevésbé egybehangzóan ugyanazokat a potenciális központi területeket említi (pl. olyan kérgi áréak, mint a *precuneus* vagy a *superior frontális cortex*). Ezek – nem meglepő módon – eddig multimodális asszociációs áréakként voltak ismertek (van den Heuvel és Sporns, 2013); ezt a gráfelméleti elemzések is megerősítik, illetve lehetőséget nyújtanak a vizualizációra (11.

ábra), valamint ami még fontosabb fajok (van den Heuvel és mtsai., 2016), egyének, illetve egészséges és beteg állapotok (Hulshoff Pol és Bullmore, 2013) közötti kvantitatív összehasonlításra.

A hálózati központok általában ún. „**rich-club**”-ba szerveződnek (8. ábra), azaz szoros kapcsolatot tartanak fenn egymás között, amivel összekötik a hálózat egyébként távoleső pontjait is. A hálózati központokat tovább oszthatjuk lokális (*provincial hubs*) és ’összekötő’ (*connector hubs*) csúcsokra: míg előbbiek modulokon belül rendelkeznek központi szereppel, addig az utóbbi csoport tagjai a modulok között kapcsolatokat tartják fenn (van den Heuvel és Sporns, 2013)



11. ábra. Emberi konnektóm. (A) 1170 (corticalis és subcorticalis) csomópont 3D-s hálózati konszenzus modellje (21 személyre), az anatómiai szubsztrátban elhelyezve. A színek a rich-club hozzájárulást jelzi, a melegebb színek nagyobb hozzájárulást jelölnek a baloldali színskálának megfelelően ( $k$  a csúcsspecifikus fokszám). Jobboldalt fent ugyanez a modell oldal- és előlnézetben. (B) Az (A)-val megegyező hálózat, csak a rich-club kapcsolatokkal ( $k > 9$ ). (van den Heuvel és Sporns, 2011 nyomán)

Mindezek a tulajdonságok jól összefüggnek a kis-világ jelenséggel és némileg a skálafüggetlen fokszám-eloszlással, de egyikkel sem fednek át teljesen: pl. sok kis-világban nem találunk központi csúcsokat, illetve a skálafüggetlen gráfok nem feltétlenül moduláris felépítésűek. A közösségi szerkezetben a hatékony kommunikáció kapcsolódik a hatékony komputációval: előbbi a rich-club csúcsok által közvetítve, utóbbi a modulokon belüli bonyolult és hierarchikus kapcsolatrendszer működésével. Ez megfeleltethető a már sokat emlegetett szegregáció-integráció kettősségnek, és egyben egy meglehetősen szilárd empirikus alapon álló és plauzibilis agyi modell.

## V. Konklúzió

Az agyi hálózat alapján készült első gráfok igencsak távol álltak a realiztikus agyi kapcsolatrendszerétől. Egyszerűségük és jó kezelhetőségük miatt azonban sok faj esetében meglehetősen hamar elkészültek az ilyen kezdetleges modellek. Ezek haszna még nem is annyira az alkalmazásban rejlett, mint inkább az agyról való gondolkodásunk paradigmaváltásában. Azóta a technológia fejlődésével egyre nagyobb idő- és térbeli felbontásban tudjuk az agy belső szerkezetét és működését meghatározni, ami az ugyancsak fejlődő hálózatelméleti eszköztár alkalmazásával egyre inkább valóság-hű számítógépes modellekhez vezet.

Ahogy azt láthattuk, ezek a modellek segítik az agy átfogó és rendszerszintű megértését, és olyan kérdésekre is választ adhatnak, mint például a szegregáció-integráció, vagy a struktúra-funkció kettősségek. Ezentúl, mivel a hálózat tulajdonságainak számszerűsítése általános hálózatelméleti eszközökkel történik, ez lehetővé teszi a fajok, egyének vagy akár egészséges és kóros állapotok közötti objektív összehasonlítást, ami egy ígéretes diagnosztikai módszert jelent. Végző soron az agyi interface-ek tervezése is az agyi modellezés eredményeire épül.

Természetesen, mivel a valódi agy részletgazdagságát szinte lehetetlen volna egyrészt lemérni, másrészt egységes modellben rögzíteni, ezért a törekvések ellenére továbbra is szükségszerűek az egyszerűsítések és elhanyagolások. Ez nyilván gyakorta kérdőjelekhez és ellentmondásokhoz vezet a szakvéleményben (pl. Rockland, 2015). Ettől függetlenül a már felmutatott eredmények és távolabbi kilátások fényében az agyi hálózatok számítógépes modellezése továbbra is egy gyümölcsöző és rohamosan fejlődő tudományterület, ami az alaptudomány és az egészségtudomány számára egyaránt komoly eredményeket mutathat fel a közeljövőben.

## Összefoglalás

Az elmúlt két évtized technológiai fejlődésének köszönhetően, más élettudományos területekkel lépést tartva az agytudományban is kialakult egy rendszerszintű megközelítés, ami az agyat, mint neurális elemek bonyolult kapcsolatrendszerét vizsgálja. Ez a megközelítés egyfelől a hagyományos anatómiai és fiziológiai ismeretanyagra épít, másfelől korszerű technikákat ötvöz; célja az agyi hálózat feltérképezése és megértése.

Az agyi hálózat különböző szerveződési szintjei nem azonos mértékben ismertek. Az utóbbi évek során egyre többet tudunk az egyéni idegsejtek külső és belső felépítéséről és működéséről. Másfelől az agyi áréak makroszkópos kapcsolatai és elhelyezkedése is viszonylag jól ismert. A két szélsőérték közötti mérettartományról azonban nagyon keveset tudunk: ez teszi a mai rendszerszintű agytudomány elsődleges célpontjává a neurális mikrohálózatok szintjét. Ez a vállalkozás azonban új mérőmódszereket is igényel.

Az adatszerzés elsődleges formái a nagyfelbontású nem-invazív képalkotó módszerek; ezek közül is az MR-képalkotás, és ennek specializált változatai a legelterjedtebbek. Az agy felépítését a szöveti víz diffúziója alapján mérjük (DTI-MRI), míg a neuroncsoportok változó oxigénigényéből az agy működésére tudunk következtetni (BOLD fMRI). Mivel ezek a technikák nem igényelnek sebészi beavatkozást és gyakorlatilag veszélytelenül alkalmazhatók *in vivo* mérésekre, ezért nélkülözhetetlenek a humán agy feltárásában. Ezzel együtt azonban tény, hogy a nem-invazív képalkotók a felbontás szempontjából messze elmaradnak más, invazív pályakövetéses módszerek mögött, melyeket viszont emberen nem használhatunk.

A mérések során szerzett hatalmas adathalmaz elemzését a hálózatelmélet matematikai módszereivel végezzük. Ez a kvantitatív megközelítés lehetővé teszi az adatok modellbe foglalását és értelmezését, valamint ami talán a legfontosabb, az egyes modellek objektív összehasonlíthatóságát. A különböző hálózati mérőszámok meghatározásából, esetleg vizualizálásából álló elemzés természetesen *in silico* történik.

Az agyi hálózatok tanulmányozásában komoly tudományos potenciál rejlik. Az agy mérettartományokat átívelő konszenzus-modellje alapvető fontosságú kontextust nyújthat bármilyen további agykutatásnak, másfelől az összehasonlíthatóságának köszönhetően diagnosztikai eszközként is komoly szerepet tölthet be.

## Summary

The advancement of technology in the last two decades made possible the emergence of a systems approach in most of the life sciences, as well as in brain research. This novel approach treats the brain as an intricately interconnected system of neural elements. It builds on the traditional anatomical and physiological knowledge, while putting to use contemporary techniques in the challenge to map and understand the brain.

Our understanding of the different levels of brain network organization is not well balanced. In the course of the last few years we have gained detailed insight into the structure and biophysical functioning of individual neurons. On the other hand, we also have a relatively good knowledge of the localization and connectivity of macroscopic brain areas. Where our understanding fails is between these two extrema: this makes the mesoscale brain networks the number one target for the systems neuroscience approach, but it also raises the need for new measuring methods.

The primary forms of data-acquisition are the high-resolution non-invasive neuroimaging techniques, first of all the MRI and its specialized variations. One can draw conclusions about the structure of the brain through the measurement of tissue water diffusion (DTI-MRI). One can also infer the functional correlation of brain areas from metabolic activity time series measured by blood oxygen levels throughout the brain (BOLD fMRI). There is no need for surgical intervention and virtually no risks in the executing of these measurements, which makes them essential for human experiments. That said, in most of the cases these imaging methods lead to significantly less elaborate data, than the invasive tractographical techniques.

The analysis of the data is done using the mathematical tools of network science. This quantitative approach facilitates our comprehension of the data through visualizations and makes possible the construction of comparable models. The determination of several network measures and indices is naturally executed *in silico*.

There is a great potential in the network approach of brain research. A comprehensive scale-free brain model would provide an essential reference for all of the brain research areas, while its comparability could render it a powerful tool for medical diagnosis.

## Hivatkozásjegyzék

Allen Nicola J., és Barres Ben A. (2009): **Neuroscience: Glia — more than just brain glue.** *Nature*. 457, 7230.: 675–677. ISBN: 1476-4687 (Electronic)n0028-0836 (Linking). ISSN: 0028-0836

Barabasi Albert-Laszlo, és Albert Reka (1999): **Emergence of scaling in random networks.** *Science*. 286, 5439.: 509–512. ISBN: 1095-9203 (Electronic)n0036-8075 (Linking). ISSN: 00368075

Buckner Randy L., Krienen Fenna M. és Yeo B. T. Thomas (2013): **Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI.** *Nature Neuroscience*. 16, 7.: 832–837. ISBN: 1546-1726 (Electronic)r1097-6256 (Linking). ISSN: 1097-6256

Bullmore Edward T., és Sporns Olaf (2009): **Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems.** *Nature Reviews Neuroscience*. 10, 3.: 186–198. ISBN: 1471-003X. ISSN: 1471-003X

Bullock T. H. (2005): **NEUROSCIENCE: The Neuron Doctrine, Redux.** *Science*. 310, 5749.: 791–793. ISSN: 0036-8075

Friston Karl J. (2011): **Functional and Effective Connectivity: A Review.** *Brain Connectivity*. 1, 1.: 13–36. ISBN: 2158-0014. ISSN: 2158-0014

Heeger David J., és Ress David (2002): **WHAT DOES fMRI TELL US ABOUT NEURONAL ACTIVITY?.** *Nature Reviews Neuroscience*. 3, 2.: 142–151. ISSN: 14710048

Horton J. C., és Adams D. L. (2005): **The cortical column: a structure without a function.** *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 360, 1456.: 837–862. ISBN: 0962-8436 (Print)r0962-8436 (Linking). ISSN: 0962-8436

Hulshoff Pol Hilleke, és Bullmore Edward (2013): **Neural networks in psychiatry.** *European Neuropsychopharmacology*. 23, 1.: 1–6. ISBN: 1873-7862 (Electronic) 0924-977X (Linking). ISSN: 0924977X

Johansen-Berg Heidi, és Rushworth Matthew F. S. (2009): **Using Diffusion Imaging to Study Human Connectional Anatomy.** *Annual Review of Neuroscience*. 32, 1.: 75–94. ISBN: 0123455676788. ISSN: 0147-006X

Kaas Jon H. (1997): **Topographic Maps are Fundamental to Sensory Processing.** *Brain Research Bulletin.* 44, 2.: 107–112. ISBN: 0361-9230. ISSN: 03619230

Kaas Jon H. (2012): **Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates.** *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 109, Supplement\_1.: 10655–10660. ISBN: 1091-6490 (Electronic)r0027-8424 (Linking). ISSN: 0027-8424

Kaiser Marcus (2011): **A tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks.** *NeuroImage.* 57, 3.: 892–907. ISBN: 1095-9572. ISSN: 10538119

Koerte Inga Katharina, és Muehlmann Marc (2014): **Diffusion Tensor Imaging.** *In: MRI in Psychiatry.* Köt. 65. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 77–86. . ISBN: 9783642204555. ISSN: 07403194

Malenka Robert C., és Bear Mark F. (2004): **LTP and LTD.** *Neuron.* 44, 1.: 5–21. ISBN: 0896-6273 (Print)n0896-6273 (Linking). ISSN: 08966273

Mountcastle V. (1997): **The columnar organization of the neocortex.** *Brain.* 120, 4.: 701–722. ISBN: 0006-8950 (Print)r0006-8950 (Linking). ISSN: 14602156

Newman M. E. J. (2003): **The Structure and Function of Complex Networks.** *SIAM Review.* 45, 2.: 167–256. ISBN: 00361445. ISSN: 0036-1445

Park H. J., és Friston K. (2013): **Structural and Functional Brain Networks: From Connections to Cognition.** *Science.* 342, 6158.: 1238411–1238411. ISBN: 1095-9203 (Electronic)r0036-8075 (Linking). ISSN: 0036-8075

Price Cathy J., és Friston Karl J. (2002): **Degeneracy and cognitive anatomy.** *Trends in Cognitive Sciences.* 6, 10.: 416–421. ISBN: 1364-6613. ISSN: 13646613

Rash Brian G., Ackman James B. és Rakic Pasko (2016): **Bidirectional radial Ca<sup>2+</sup> activity regulates neurogenesis and migration during early cortical column formation.** *Science Advances.* 2, 2.: e1501733–e1501733. ISSN: 2375-2548

Rockland Kathleen S. (2010): **Five points on columns.** *Frontiers in Neuroanatomy.* 4, June.: 22. ISBN: 1662-5129 (Electronic) 1662-5129 (Linking). ISSN: 16625129

Rockland Kathleen S. (2015): **About connections.** *Frontiers in Neuroanatomy.* 9,



May.: 61. ISSN: 1662-5129

Rubinov Mikail, és Sporns Olaf (2010): **Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations.** *NeuroImage*. 52, 3.: 1059–1069. ISBN: 1095-9572 (Electronic)r1053-8119 (Linking). ISSN: 10538119

Sporns Olaf (2013): **Network attributes for segregation and integration in the human brain.** *Current Opinion in Neurobiology*. 23, 2.: 162–171. ISBN: 1873-6882 (Electronic)r0959-4388 (Linking). ISSN: 09594388

Sporns Olaf (2014): **Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience.** *Nature Neuroscience*. 17, 5.: 652–660. ISBN: 1546-1726 (Electronic)r1097-6256 (Linking). ISSN: 1097-6256

Sporns Olaf (2015): **Graph-Theoretical Analysis of Brain Networks.** *In: Brain Mapping*. Elsevier. 629–633. . ISBN: 9780123970251

Sporns Olaf, Chialvo Dante R., Kaiser Marcus és Hilgetag Claus C. (2004): **Organization, development and function of complex brain networks..** *Trends in cognitive sciences*. 8, 9.: 418–25. ISBN: 1364-6613 (Print)n1364-6613 (Linking). ISSN: 1364-6613

Sporns Olaf, Tononi Giulio és Kötter Rolf (2005): **The human connectome: A structural description of the human brain..** *PLoS computational biology*. 1, 4.: e42. ISBN: 1553-7358 (Electronic)n1553-734X (Linking). ISSN: 1553-7358

Stephan K. E., Kamper L., Bozkurt A., Burns G. A. P. C., Young M. P. és Kötter R. (2001): **Advanced database methodology for the Collation of Connectivity data on the Macaque brain (CoCoMac).** *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 356, 1412.: 1159–1186. ISBN: 0962-8436 (Print)n0962-8436 (Linking). ISSN: 0962-8436

Szentágothai János (1983): **The modular architectonic principle of neural centers..** *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. 98, 1958.: 11–61. ISBN: 978-3-540-12817-5. ISSN: 0303-4240. Elérés forrás <http://link.springer.com.ezproxy.ub.unimaas.nl/chapter/10.1007/BFb0033866>

Tononi Giulio, Edelman Gerald M. és Sporns Olaf (1998): **Complexity and coherency: Integrating information in the brain.** *Trends in Cognitive Sciences*. 2, 12.:

474–484. ISBN: 1364-6613 (Print)n1364-6613 (Linking). ISSN: 13646613

van den Heuvel Martijn P., Bullmore Edward T. és Sporns Olaf (2016): **Comparative Connectomics**. *Trends in Cognitive Sciences*. 20, 5.: 345–361. ISBN: 13646613 (ISSN). ISSN: 13646613

van den Heuvel Martijn P., és Sporns Olaf (2013): **Network hubs in the human brain**. *Trends in Cognitive Sciences*. 17, 12.: 683–696. ISBN: 1364-6613. ISSN: 13646613

Watts D. J., és Strogatz S. H. (1998): **Collective dynamics of „small-world” networks**. *Nature*. 393, 6684.: 440–2. ISBN: 0028-0836. ISSN: 0028-0836

Wig Gagan S., Schlaggar Bradley L. és Petersen Steven E. (2011): **Concepts and principles in the analysis of brain networks**. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1224, 1.: 126–146. ISBN: 1749-6632 (Electronic)n0077-8923 (Linking). ISSN: 00778923

Zingg Brian, Hintiryan Hourri, Gou Lin, Song Monica Y., Bay Maxwell, Bienkowski Michael S., Foster Nicholas N., Yamashita Seita, Bowman Ian, Toga Arthur W. és Dong Hong Wei (2014): **Neural networks of the mouse neocortex**. *Cell*. 156, 5.: 1096–1111. ISBN: 0092-8674. ISSN: 00928674

#### **További könyvfejezetek:**

Amaral G. David és Strick L. Peter (2013): **The Organization of the Central Nervous System**, in Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell: **Principles of Neural Science**, *The McGraw-Hill Companies, Inc.* 4, 15.: 338–355.

Buzsáki G. (2006): **Collective Neuronal Behavior Can Be Established through Synchrony**, in Buzsáki G.: **Rhythms of the brain**, *Oxford University Press, Inc., New York*. 6, 5.: 150–153.

Kandel R. Eric és Hudspeth A. J. (2013): **The Brain and Behavior**, in Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell: **Principles of Neural Science**, *The McGraw-Hill Companies, Inc.* 1, 1.: 5–20.

## **Köszönetnyilvánítás**

A szakdolgozatom elkészítése során sok hasznos tanácsot és építőjelleű kritikát kaptam szakdolgozati témavezetőmtől, Világi Ildikótól, valamint tudományos diákköri témavezetőmtől, Négyessy Lászlótól. Ezúton szeretném megköszönni segítségüket és türelmüket.