

- tzer, and R. Iyengar. Formation of regulatory patterns during signal propagation in a mammalian cellular network. *Science*, 309:1078–83, 2005.
- [12] G. Mongillo, O. Barak, and M. Tsodyks. Synaptic theory of working memory. *Science*, 319:1543–6, 2008.
- [13] L. Négyessy, T. Nepusz, L. Kocsis, and F. Bacsó. Prediction of the main cortical areas and connections involved in the tactile function of the visual cortex by network analysis. *European Journal of Neuroscience*, 23:1919–30, 2006.
- [14] L. Négyessy, T. Nepusz, L. Zalányi, and F. Bacsó. Convergence and divergence are mostly reciprocated properties of the connections in the network of cortical areas. *Proceedings of the Royal Society B*, 275:2403–10, 2008.
- [15] M. E. J. Newman, S. H. Strogatz, and D. J. Watts. Random graphs with arbitrary degree distributions and their applications. *Physical Review E*, 64:026118, 2001.
- [16] K. E. Stephan, W. D. Penny, J. Daunizeau, R. J. Moran, and K. J. Friston. Bayesian model selection for group studies. *NeuroImage*, 46:1004–17, 2009.
- [17] F. Waters, T. Woodward, P. Allen, A. Aleman, and I. Sommer. Self-recognition deficits in schizophrenia patients with auditory hallucinations: A meta-analysis of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, 38:741–50, 2012.
- [18] D. J. Watts and S. H. Strogatz. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393:740–2, 1998.

Agykérgi makrohálózatok funkcionális modellezése

A doktori értekezés tézisei

Bányai Mihály

Témavezető:

Dr. Bacsó Fülöp (MTA Wigner FKK)

Konzulens:

Dr. Strausz György (BME MIT)

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék

2013

A disszertációról

Dolgozatom témája az agykéreg nagyléptékű hálózatainak vizsgálata matematikai modellek segítségével. Az idegrendszer alapvető számítási egységei a neuronok, amelyek együttes elektromos aktivitása valósítja meg mindazt a funkcionalitást, amivel az élőlények viselkedése során találkozunk. Az agykéregben a neuronok hierarchikus formában alkotnak nagyobb szerveződési, számítási egységeket, amelyek közül a legnagyobb léptékű szerveződés az agykérgi területek hálózata. Ezek a több millió sejt-ből álló együttesek anatómiailag elkülöníthetők egymástól, és sokszor meghatározhatjuk, hogy milyen funkcionalitások implementációjában vesznek részt. Ilyen jellegű információkat gyűjthetünk anatómiai, hisztológiai módszerek, valamint funkcionális képalkotás, például fMRI-mérések segítségével. Az e módszerekkel nyert részleges tudást a nagyléptékű kérgi hálózat struktúrájáról és funkciójáról matematikai modellek segítségével köthetjük az emberi és állati viselkedési formákhoz.

Dolgozatom két fő részből áll, az elsőben a gráfelméleti módszerek segítségével a nagyléptékű kortikális struktúra és funkció egymásrahatását, a másodikban pedig dinamikus statisztikai modellek segítségével a viselkedési funkció kortikális implementációját, valamint annak diszfunkcióit vizsgálom. Mindkét részben kiemelt figyelmet fordítok a magasrendű kognitív funkciók ellátásáért felelős prefrontális terület szerepére.

Jelterjedés irányított hálózatokon

A kutatások előzménye

A kortikális területek hálózatának statikus komponense az anatómiai összekötöttség. Egy pontos kapcsolati térkép felépítése a képalkotó eljárások használata mellett hisztológiai vizsgálatokat is igényel. A makákó vizuotaktilis kérgéről készült ilyen térkép, amelynek gráfelméleti, probablisztikus analízise predikciókkal

- [3] V. A. Diwadkar, B. Flaugher, T. Jones, L. Zalányi, B. Ujfalussy, M. S. Keshavan, and P. Érdi. Impaired associative learning in schizophrenia: Behavioral and computational studies. *Cognitive Neurodynamics*, 2:207–19, 2008.
- [4] P. Érdi, B. Ujfalussy, L. Zalányi, and V. A. Diwadkar. Computational approach to schizophrenia: Disconnection syndrome and dynamical pharmacology. In L. M. Ricciardi, A. Buonocore, and E. Pirozzi, editors, *A selection of papers of The BIOCOMP 2007 International Conference*, volume 1028 of *Proceedings of the American Institute of Physics*, pages 65–87, 2008.
- [5] K. J. Friston. The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*, 30:115–25, 1998.
- [6] K. J. Friston, A. Mechelli, R. Turner, and C. J. Price. Non-linear responses in fmri: The balloon model, volterra kernels and other hemodynamics. *NeuroImage*, 12:466–77, 2000.
- [7] K. J. Friston, L. Harrison, and W. D. Penny. Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19:1273–302, 2003.
- [8] K. J. Friston, J. Ashburner, S. J. Kiebel, T. E. Nichols, and W. D. Penny, editors. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2007.
- [9] P. O. Koh, A. S. Undie, N. Kabbani, R. Levenson, P. S. Goldman-Rakic, and M. S. Lidow. Up-regulation of neuronal calcium sensor-1 (ncs-1) in the prefrontal cortex of schizophrenic and bipolar patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100:313–7, 2003.
- [10] J. Luo and C. L. Magee. Detecting evolving patterns of self-organizing networks by flow hierarchy measurement. *Complexity*, 16:53–61, 2011.
- [11] A. Ma’ayan, S. L. Jenkins, S. Neves, A. Hasseldine, E. Grace, B. Dubin-Thaler, N. J. Eungdamrong, G. Weng, P. T. Ram, J. J. Rice, A. K. G. A. Stolovitzky, R. D. Bli-

insights and results. In: Proceedings of the 2011 International Joint Conference on Neural Networks, San José, USA, pp. 3024–3027.

8. **Bányai M.**, Ujfalussy B., Diwadkar V., Érdi P.: Impairments in the prefronto-hippocampal interactions explain associative learning deficit in schizophrenia. *BMC Neuroscience*, **12**(S1):93, 2011.
9. **Bányai M.**: Az agyműködés hálózatai. *Természet Világa*, **143**(11):505–507, 2012.

Egyéb tudományos közlemények

10. Lončar-Turukalo T., Minich J., **Bányai M.**, Bazsó F., Odry P., Négyessy L., Bajić D.: On Ramp Statistics in ISI Time Series. In: Proceedings of the 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering, Budapest, 2011.
11. Somogyvári Z., **Bányai M.**, Huhn Z., Kiss T., Érdi P.: Entorhinal cortex - dentate gyrus system implements an optimal device for distance representation. In: Frontiers in Systems Neuroscience. Conference Abstract: Computational and systems neuroscience, 2009.

Irodalomjegyzék

- [1] J. P. Bagrow, E. M. Bollt, J. D. Skufca, and D. ben Avraham. Portraits of complex networks. *Europhysics Letters*, 81:68004, 2008.
- [2] D. S. Bassett, E. Bullmore, B. A. Verchinski, V. S. Mattay, D. R. Weinberger, and A. Meyer-Lindenberg. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 28:9239–48, 2008.

is szolgálni tudott [13]. E gráf jelterjedési szempontú, az általam tárgyalthoz hasonló megközelítésű elemzése is készült [14]. A hálózatok strukturális karakterizációjának többféle irányzata létezik az irodalomban, amelyekre az itt bemutatott módszereket építettem.

A valós hálózatok megértéséhez nagyban hozzájárulnak a véletlen gráfok, amelyek statisztikai generatív modellek mintavételezésével írják le a hálózatok keletkezési mechanizmusait. Ezek a valós gráfok statisztikai tulajdonságait reprodukálják, mint a fokszámoszlás [15].

A biológiai és mesterséges hálózatok kialakulásában és működésében nagy szerepe van a hierarchikus szerveződési elvnek [10]. A gráfok és csúcsaik ilyen szempontú leírása fontos szempontot adhat a funkció megértéséhez.

Egy hálózat csúcsokat és éleket ábrázoló grafikus reprezentációja a csúcsok funkcionális szerepéről csak korlátozottan szolgáltat információt, a hálózati struktúrák összehasonlítására pedig nem alkalmas. Az irodalomban található olyan reprezentáció, amely azonos struktúrájú gráfokat ugyanazon ábrázolásra képez [1], de funkcionális információt intuitív módon tartalmazó ábrázolásmód eddig nem állt rendelkezésre.

Célkitűzések

Céлом annak vizsgálata volt, hogy milyen következtetést vonhatunk le a hálózatok struktúrájából a rajtuk végbemenő jelterjedésre vonatkozóan. Ezt olyan módszerrel kívántam elérni, amely megfelel a következő kritériumoknak:

1. A gráf globális struktúrájából nyerhető információkat felhasználja az egyes élek jellemzésére.
2. Segítségével meghatározható a hálózat egyes csúcsainak jelterjedésben játszott szerepe.
3. A segítségével lehetséges valós és modellhálózatok összehasonlítása, a korábban elérhetőnél pontosabb osztályozás megadása kis hálózatokon is.

Ezt a módszert kívántam alkalmazni egy olyan algoritmus tesztelésére, amely a kérgi területek hálózatának pontos véletlen modelljét generálja.

Módszerek

Egy irányított gráfon, $G(V, E)$, olyan élekhez rendelt mérőszámot definiáltam, amely az él globális jelterjedésben játszott szerepét írja le a legrövidebb utak figyelembevételével. Ezen utak a gráf strukturális vázát adják, a csúcsok interakcióját elsődlegesen ezek határozzák meg.

Konvergenciafok. Egy i és j csúcsokat összekötő élen áthaladó legrövidebb utak kezdőpontjainak halmazát jelölje $In(i, j)$, végpontjait pedig $Out(i, j)$. Ekkor az adott él konvergenciafoka (CD) 1, átfedési mérőszáma 2.

$$CD(i, j) = \frac{|In(i, j)| - |Out(i, j)|}{|In(i, j) \cup Out(i, j)|} \quad (1)$$

$$Ovl(i, j) = \frac{|In(i, j) \cap Out(i, j)|}{|In(i, j) \cup Out(i, j)|} \quad (2)$$

A pozitív konvergenciafok azt jelenti, hogy az él a rajta áthaladó legrövidebb utak által a csúcsok nagyobb halmazából közvetít információt egy kisebb halmazba, a negatív ennek ellenkezőjét. Az átfedés mindig pozitív, és arra jellemző, hogy az adott él mennyire vesz részt a jeláramlás visszacsatolt, körkörös komponensében. A globális jellemzés helyett adható lokális is úgy, hogy csak az adott él végpontjainak szomszédos csúcsaiba vezető utakat vesszük figyelembe, illetve az e két véglet között elfoglalt pozíciót szabályozza a legrövidebb utak hosszának korlátozása.

Áramlás-reprezentáció. Ahhoz, hogy a hálózat csúcsainak jeláramlásban betöltött szerepét meghatározhasam, de-

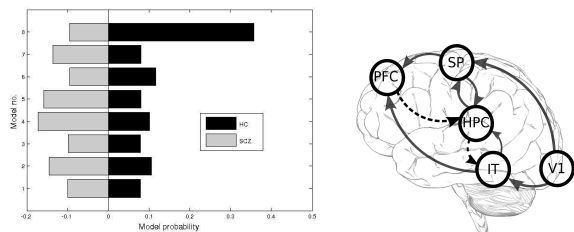
Publikációs lista

A tézisek alapjául szolgáló közlemények

1. **Bányai M.**, Négyessy L., Bazsó F.: Organisation of signal flow in directed networks. *J Stat Mech*, P06001, 2011.
2. Négyessy L., **Bányai M.**, Bazsó F.: What makes the prefrontal cortex so appealing in the era of brain imaging? A network analytical perspective. *Acta Biologica Hungarica*, **63**(S1):38–53, 2012.
3. **Bányai M.**, Nepusz T., Négyessy L., Bazsó F.: Convergence properties of some random networks. In: IEEE Proceedings of the 7th International Symposium on Intelligent Systems and Informatics, Szabadka, Szerbia, 2009, pp. 241–245.
4. **Bányai M.**, Diwadkar V., Érdi P.: Model-based dynamical analysis of functional disconnection in schizophrenia. *NeuroImage*, **58**(3):870–877, 2011.
5. Gore CD., **Bányai M.**, Grey PM., Diwadkar V., Érdi P.: Pathological Effects of Cortical Architecture on Working Memory in Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, **43**(S1):592–597, 2010.

További kapcsolódó tudományos közlemények

6. Négyessy L., Minich J., Meszéna D., Buzás A., Jákló B., **Bányai M.**, Procyk E., Barone P., Bazsó F.: From neuronal communication to the flow of information in the cerebral cortex. In: Proceedings of the 9th Conference Digital Speech and Image Processing, Kovacica, Serbia, 2012.
7. Érdi P., **Bányai M.**, Ujfalussy B., Diwadkar V.: The schizophrenic brain: A broken hermeneutic circle. Some new



2. ábra. A Bayes-i modellösszehasonlítás eredménye azt mutatja, hogy skizofrénia esetén gyengül a prefrontális kognitív kontroll hatása a hippokampális területeken.

nálási területe az új hipotézisek megformálása és azok adatokon történő, hasonló módszertanú ellenőrzése. A diagnosztikai célú alkalmazás létrejöttét elősegítik az eredmények, de önmagukban nem elégségesek ehhez, hiszen az ismertetett elváltozások biomarkerként való alkalmazása jóval több adat integrációját és meta-tanulmányokat igényel. A terápiás és gyógyszerkutatói alkalmazások számára az eredmények a fejlesztés ígéretes irányát jelölik ki [4].

Konklúzió

Mérési adatokra alapozva bemutattam, hogy skizofrénia esetén a magasabbrendű agyterületek által a temporális lebeny területeire kifejtett kognitív kontroll, különösen a prefrontális-hippokampális kapcsolat gyengül. Ezt mind a Bayes-i modellkiválasztás, mind a paraméterbecslés módszereivel alátámasztottam. Megmutattam, hogy az eljárás eredményei függetlenek a kísérleti alanyok tanulási teljesítményétől, és fiziológiai elváltozásokra reflektálnak. Megmutattam, hogy a prefrontális neurális hálózatok belső kapcsolatainak elváltozása is hozzájárulhat a diszfunkcióhoz. Az eredmények diagnosztikai vagy terápiás célú felhasználása további kutatások témáját képezheti.

finiáltam a CD segítségével több csúcsokra vetített mérőszámot.

$$\sigma_{in}^-(i) = \frac{1}{d_{in}(i)} \sum_{(j,i) \in E} \min(0, CD(j, i)) \quad (3)$$

$$\sigma_{out}^+(i) = \frac{1}{d_{out}(i)} \sum_{(i,j) \in E} \max(0, CD(i, j)) \quad (4)$$

A d_{in} és d_{out} a gráf csúcsainak bejövő és kimenő fokszámát jelentik. Hasonlóan definiálhatók a $\sigma_{in}^+(i)$, $\sigma_{out}^-(i)$, $\sigma_{ovl}^+(i)$, $\sigma_{ovl}^-(i)$ mennyiségek is. Ha e számokat ábrázoljuk egy két-dimenziós ábrán (az átfedéshez tartozókat színekkel), akkor a gráf olyan vizuális reprezentációját kapjuk, amely invariáns a gráf automorfizmus-csoportján.

A csúcsok jeláramlásban játszott szerepe a mérőszámok aránya segítségével írható le. Ha a csúcs bejövő élein pozitív a CD-összeg, a kimenő éleken pedig negatív, az azt jelzi, hogy információforrásként viselkedik a hálózatban, fordított esetben pedig nyelőként. Ezek a funkciók az ábrán a II. és IV. síknegyedbeli pozícióknak felelnek meg az origótól való távolság arányában. E tulajdonság alapján következtetést vonhatunk le a csúcs hálózati hierarchiában betöltött szerepéről is, a jelforrás típusú csúcsok lejjebb helyezkednek el, mint a nyelők.

Torzított kisvilág algoritmus. A kérgi hálózatok információáramlás szempontjából jó közelítésű modellje adható Watts és Strogatz kisvilág-algoritmusának [18] módosított változatával. Az algoritmus a következő lépésekből áll:

1. Megválasztjuk a gráf csúcsainak számát (n), és kiosztunk n élel úgy, hogy zárt kört alkossanak.
2. Minden csúcsnak meghatározzuk a bejövő fokszámát (d_{in}).

3. A foksámok normálása segítségével meghatározzuk, hogy melyik csúcs mekkora valószínűséggel lesz az új él célpontja.
4. Amennyiben kontrollálni kívánjuk a reciprocitást vagy a klaszterezési együtthatót, az eloszlást eszerint torzíthatjuk.
5. A kapott eloszlás mintavételezésével megállapítjuk az új él végpontjait, és hozzáadjuk az élet a gráfhoz.
6. Amennyiben elértük az élek kívánt számát, az algoritmus leáll, egyébként folytatjuk a 2. pontnál.

Ha a modellezni kívánt hálózatokban sok Hamilton-kör található, akkor az eredeti gyűrű éleinek törlése szükségtelen, hiszen ez csak egy Hamilton-kört ad a modellgráfhoz.

Eredmények

T 1/1. *A konvergenciafok mérőszáma alkalmas az irányított gráfok strukturálisan meghatározott jelterjedési tulajdonságainak vizsgálatára, a klasszikus gráfelméleti eszközöknél finomabb osztályozási rendszerek alkotását, és a csúcsok jeltovábbításban játszott szerepének pontosabb meghatározását teszi lehetővé.*

T 1/2. *A preferenciális áthuzalozási algoritmus a kérgi makrohálózatnak a korábbi véletlen hálózati modelleknél jobb, több strukturális tulajdonságot visszaadó modellje adható.*

T 1/3. *A prefrontális terület kérgi jelterjedésben játszott kulcs szerepe a konvergenciafok segítségével kvantitatívan meghatározható: a kérgi területek között áramló információ erősen konvergál a dorzolaterális prefrontális kéregben.*

Kapcsolódó publikációk a **T 1/1.**, **T 1/2.**, **T 1/3.** tézisponthoz:

T 2/3. *A rövidtávú szinaptikus plaszticitás sejthálózati modelljével megmutatható, hogy a prefrontális terület szinaptikus plaszticitásának skizofrénia esetén tapasztalható módosításával a munkamemória előhívhatósági időtartama a normálistól eltérő tartományba kerül.*

Kapcsolódó publikációk a **T 2/1.**, **T 2/2.**, **T 2/3.** tézisponthoz:

- **Bányai M.**, Diwadkar V., Érdi P.: Model-based dynamical analysis of functional disconnection in schizophrenia. *NeuroImage*, **58**(3):870–877, 2011.
- **Bányai M.**, Diwadkar V., Érdi P.: Pathological Effects of Cortical Architecture on Working Memory in Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, **43**(S1):592–597, 2010.

A tézisekben leírt eredmények alkalmazásai

A modellösszehasonlítás eredményét a 2. ábra mutatja be. A skizofrén és egészséges alanyok funkcionális részhálózatai közti különbség abban nyilvánul meg, hogy a betegeknél a temporális lebeny és a hippocampális terület memóriaformációért felelős működésének magasabb szintű területek által gyakorolt tudatos kontrollja csökken. Ez konzisztens az irodalomban megtalálható korábbi modellek eredményeivel, mint az auditórikus hallucinációkat leíró elméletével, amely az ágencia meghatározásának kognitív deficitjével magyarázza a tüneteket [17].

A funkcionális makrohálózat meghatározása és a prefrontális kéreg belső összekapcsoltságának deficit-modellje egyaránt alátámasztja az asszociatív tanulás agyterület-interakciós modelljét [3], amelyben a prefrontális kéreg a memória eltárolási és előhívási módjai közötti kapcsolómechanizmust valósítja meg. Mivel a kérgi területek közötti feladatfüggő, effektív konnektívási mintázatok feltérképezése még messze nem befejezett feladat, a tézisekben ismertetett eredmények legfontosabb felhasználásai

nálja fel, amelyek becslései előállnak a paraméterbecslés során, így ez a lépés kevésbé számításgényes [16].

A modellek feletti valószínűségi eloszlás becslését elvégeztem a beteg és egészséges csoportban külön, a modellek két halmazára, amelyek közül az egyikben a kontrollfolyamhoz tartozó kapcsolatok kombinációi, a másikban a kísérleti bemenetek ezekre gyakorolt hatásai változtak. A tanulási teljesítmény varianciája és a betegség hatásainak szétválasztása céljából a modelleloszlás becslését elvégeztem külön azoknak az alanyoknak az adatain, akik az egészséges csoportba tartoztak, de tanulási teljesítményük nem haladta meg a beteg csoportba tartozó alanyokét.

Szinaptikus moduláció A PFC belső dinamikájának normál és beteg működésének összehasonlítása céljából a 7 és 8 formulákkal leírt szinaptikus modell paraméterfüggését vizsgáltam. [9] szerint skizofrénia esetén a szinaptikus kalciumdinamika változik, ami a rövidtávú plaszticitásban eredményez különbségeket. A munkamemória elváltozásainak lehetséges okainak vizsgálatához megállapítottam a τ_d és τ_f paraméterek változásának a memórianyomok előhívhatóságának időtartamára gyakorolt hatását.

Eredmények

T 2/1. *A dinamikus kauzális modellek segítségével megmutatható, hogy skizofrén betegeknél a prefrontális és hippocampális területek közötti, kognitív kontrollért felelős információáramlás jelentősen sérül.*

T 2/2. *A dinamikus kauzális modellek képesek megragadni a betegség által előidézett fiziológiai változásokat a kísérleti alanyok által a feladat megoldásában nyújtott teljesítménytől függetlenül.*

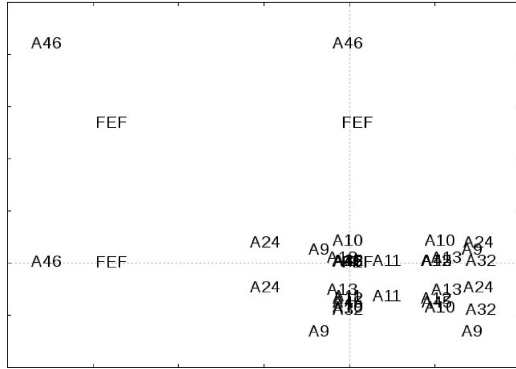
- **Bányai M.**, Négyessy L., Bazsó F.: Organisation of signal flow in directed networks. *J Stat Mech*, P06001, 2011.
- Négyessy L., **Bányai M.**, Bazsó F.: What makes the prefrontal cortex so appealing in the era of brain imaging? A network analytical perspective. *Acta Biologica Hungarica*, **63**(S1):38–53, 2012.
- **Bányai M.**, Nepusz T., Négyessy L., Bazsó F.: Convergence properties of some random networks. In: IEEE Proceedings of the 7th International Symposium on Intelligent Systems and Informatics, Szabadka, Szerbia, 2009, pp. 241–245.

A tézisekben leírt eredmények alkalmazásai

Az 1/3. tézisben leírt alkalmazást illusztrálja az 1. ábra. Ezen kívül a módszer alkalmas valós hálózatok strukturális összehasonlítására, ezek közül elvégeztem a makákó vizuotaktilis kérgi hálózatának és egy sejten belüli jelátvivő molekulahálózat analizését, kimutatva az erős hierarchikus struktúrát a molekuláris hálózatban. Megmutattam, hogy ahol ez ismert, a csúcsok konvergenciafok által meghatározott jelterjedési szerepe konzisztens a biológiai funkciójukkal [11]. A nem ismert funkciójú csúcsokkal kapcsolatban ennek predikciójára alkalmas a módszer.

További alkalmazási lehetőség az aggregált hálózatok vizsgálata. Ezek nagyléptékű reprezentációi nagy hálózatoknak, ahol a szorosabban összekötött csúcshalmazokat egyetlen csúccsal helyettesítjük. Elemeztem a már említett fehérjehálózat aggregált változatát, valamint egy város úthálózatát és egy operációs rendszer magjának eljárásívási gráfját. Az utóbbiban sikerült kimutatni, hogy a vezérlési folyamat az alacsonyszintű rendszerhívásokon konvergál. Megmutattam a csúcsok által reprezentált klaszterek mérete és konvergenciafokuk statisztikai összefüggését.

A csúcsok jelterjedési tulajdonságok alapján történő csoportosítása és az összekötöttség alapján történő csoportosítás össze-



1. ábra. A prefrontális kérgi területek ábrázolása áramlás-reprezentációban. A dorzolaterális prefrontális cortex (Brodmann Area 46) II. síknegyedbeli elhelyezkedéséből információnyelő szerepre következtethetünk.

hasonlításával megmutattam, hogy a kétfajta klaszterezés eltérő strukturális tulajdonságokat tár fel, és hasonlóságukból következtetés vonható le a hálózat szerveződési elvének reguláris vagy véletlenszerű mivoltáról.

Konklúzió

A hálózatok struktúrájának a funkcióra gyakorolt hatása vizsgálatára definiáltam a konvergenciafok mérőszámát. Ennek segítségével a valós és modellhálózatok eddiginél pontosabb klasszifikációját adtam meg, és validáltam a kérgi területek hálózata véletlen modelljét előállító algoritmust. A konvergenciafok segítségével megállapítottam, hogy a prefrontális cortex a kérgi információ konvergenciájának célpontjakét funkcionál. További kutatás célja lehet, hogy a gráfokon értelmezett dinamikus modellek strukturális állandóit és azok tulajdonságait a konvergenciafokból származtassa.

amely felváltva becsli a poszterior várható értéket (θ_y) és kovarianciamátrixot ($C_{\theta|y}$) valamint a zajmodell kovarianciamátrixát (C_ϵ) egy iteratív gradiens-módszer felhasználásával [8]. Az így kapott paraméterértékek egészséges és beteg csoport közötti összehasonlítása a frekventista t-teszt és Bayes-i modellátlagolás segítségével is megtörtént.

Modellösszehasonlítás. Különböző modellstruktúrák összehasonlításának legkonzisztensebb módja, ha a k modell halmaza fölött egy teljes valószínűségi eloszlást tudunk inferálni. Ezt a DCM-ek esetében egy hierarchikus generatív modell definíciója segítségével tehetjük meg, amely során a kísérleti alanyok egy teljes n elemű csoportjának mérési adatainak keletkezését leírjuk probabilisztikus módon. A modell alsó szintjén az adatsorok eloszlása található feltéve egy konkrét modellstruktúrát, ami a DCM marginális likelihoodja vagy evidence-eloszlása (11). Ehhez a modellek feletti priort egy multinomiális eloszlás formájában definiáljuk (12). Ebben az r paraméterek annak a várható értékét adják meg, hogy adott alany adatsorát egy adott modell generálta. Ezen értékek alanyok felett vett várható értéke így a modellek poszterior valószínűségének várható értékét adja meg (13).

$$p(y_j | M) = \int p(y | \theta, M) p(\theta | M) d\theta \quad (11)$$

$$p(M | r) = \prod_{i=1}^k r_k^M \quad (12)$$

$$E(r_k) = E(p(M | y_1 \dots y_n)) \quad (13)$$

A hierarchikus modell paraméterei becsülhetők a variációs módszer segítségével, amely kizárólag az evidence eloszlás logaritmusának egyes modellekre vonatkozó értékeit hasz-

A modelltér definíciója. Az összehasonlítandó modellek az öt agyterület közötti különböző interakciós hálózatokat, valamint a kísérleti körülmények különböző hatásait tartalmazhatják. A meghatározásnál feltételeztem kétfajta információáramlás jelenlétét az agykéregben: a szenzorikus területek felől a magasabbrendű területek felé irányuló adatfolyamot és a magasabbrendű, kognitív területek felől a szenzorikum felé irányuló kontrollfolyamot. A modelltér a kontrollfolyamban tapasztalható különböző hiányosságokat, illetve a kísérleti bemenetek hatásainak hiányosságait jelenítette meg, illetve tartalmazta a hiánytalan áramlást leíró modellt is. A modellek bemeneteit a kísérleti kondíciók (vizuális jel jelenléte, tárolási szakasz, előhívási szakasz, tanulási epoch száma) adták.

Paraméterbecslés. A modellek paraméterei a kapcsolómátrixokból és a hemodinamikai paramétereiből állnak (9). Ezek adatai illesztése a Bayes-szabály (10) alapján történt minden egyes modell (M) és minden egyes mérési adatsor párba állításával. A paraméterek prior eloszlása fix nulla értékeket tartalmazott azoknak a kapcsolatoknak a helyén, amelyeket az adott modell nem tartalmazott, a többi értékre egy nulla várható értékű Gauss-eloszlás volt alacsony varianciával ($\mathcal{N}(0, C_p)$), a likelihoodot pedig a modell (5, 6) és egy szintén nulla várható értékű Gauss-i zajmodell ($p(\epsilon) = \mathcal{N}(0, C_\epsilon)$) adja meg. Így a poszterior eloszlás is Gauss formájú lesz.

$$\theta = \{A, B, C, \theta_h\} \quad (9)$$

$$p(\theta | y, M) = \frac{p(y | \theta, M)p(\theta | M)}{p(y | M)} \quad (10)$$

A poszterior eloszlás becslése egy Expectation Maximization (EM) típusú numerikus módszer segítségével történt,

Funkcionális részhálózatok modellalapú elemzése skizofrén agykéregben

A kutatások előzménye

A teljes agykéreg funkcionális hálózatainak térbelileg részletesebb vizsgálatát az fMRI-technológia tette lehetővé. Ennek segítségével a teljes agyról készíthető funkcionális mérés 1-2 másodperces időbeli és 3 milliméteres térbeli felbontással. Az így mért voxelaktivitásokból anatómiai információk és a feladatfüggő aktivitás segítségével kiválaszthatók az egyes kérgi területekhez tartozó idősorok. A technika hátránya, hogy az idegi aktivitást közvetetten méri, hiszen a szenzor a dezoxihemoglobin relatív koncentrációját méri voxelekhez tartozó térrészben (BOLD jel). Ez szoros kapcsolatban áll a neurális aktivitással, de az összefüggés nemlineáris, és pontos formája nehezen meghatározható. Az aktív területek közötti konnektivitás becslésével vizsgálhatók a funkcionális részhálózatok.

A skizofrénia egy sokakat érintő pszichiátriai betegség, amelynek a biológiai háttere jelenleg jórészt feltáratlan. A magasabbrendű kognitív funkciókban tapasztalható elváltozások alkalmassá teszik arra, hogy az agykéreg funkcionális részhálózatainak vizsgálatához differenciális megközelítést alkalmazzunk esetében. Egy elterjedt hipotézis szerint a skizofrénia tüneteinek hátterében e hálózatok szétkapcsolódása áll [5]. A makrohálózati diszfunkció mellett a prefrontális cortex belső hálózati dinamikája is módosul a betegség során [2],

A kísérleti paradigma. A [3] által leírt kísérlet az asszociatív tanulás skizofrénia esetén tapasztalható rendellenességeit vizsgálja fMRI-mérések segítségével. A 11 beteg és 11 egészséges alany feladata az volt, hogy egyszerű tárgyak pozícióját megjegyezzék egy rácson. Nyolc tárolási és előhívási periódus követte egymást, amely alatt fejenként 288 mérés készült az alanyok teljes agyának aktivitásáról. A beteg alanyok tanulási teljesítménye lényegesen rosszabb

volt, mint az egészségeseké, de képesek voltak teljesíteni a feladatot.

Dinamikus kauzális modellek. A funkcionális részhálózatok teljes statisztikai leírását lehetővé teszik a dinamikus kauzális modellek (DCM) [7].

$$\dot{x} = (A + \sum_{i=1}^N u_i B^i)x + Cu \quad (5)$$

$$y = \lambda(x, \theta_h) \quad (6)$$

A területek nem megfigyelt neurális aktivitását bilineáris formula írja le 5, amelyben az u bemenetek a kísérleti paradigmában szereplő kondíciók idősor-reprezentációi. A , B és C kapcsolómátrixok, amelyek a területek egymásrahatását, a bemenetek területekre gyakorolt közvetlen hatását és a bemenetek belső kapcsolatokra gyakorolt modulációs hatását írják le.

A λ nemlineáris leképezés azt adja meg, hogy a neurális aktivitásból hogyan áll elő a BOLD jel a ballon-modell alapján. Ennek részleteit [6] írja le.

Prefrontális szinaptikus modell. A prefrontális kéreg belső dinamikájának vizsgálatához szinaptikus modell definiálható integrate-and-fire típusú neuronhálózatokhoz [12].

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1-x}{\tau_d} - ux\delta(t-t_{sp}) \quad (7)$$

$$\frac{du}{dt} = \frac{U-u}{\tau_f} - U(1-u)\delta(t-t_{sp}) \quad (8)$$

A 7 és 8 formulákban x a transzmitterkibocsátás valószínűségét, u pedig a preszinaptikus transzmitter mennyiségét,

gét jelenti. A τ_d és τ_f időállandók aránya a szinapszisok facilitációs vagy depressziós jellegét adja meg.

A modell képes a munkamemória funkcionális működésének leírására több dinamikai tartományban is [12].

Célkitűzések

Célom az volt, hogy fMRI mérések alapján olyan modellteret definiáljak az asszociatív tanulás funkcionális kérgi részhálózatának vizsgálatára, amely alkalmas arra, hogy a skizofrénia esetén fellépő funkcionális elváltozásokat kimutassa statisztikai paraméterbecslés és modellösszehasonlítás segítségével. A modellekben elsősorban a magasabbrendű területek felől a szenzorikus területek felé áramló vezérlőjelek szerepét és elváltozásait kívántam megragadni. Emellett vizsgálni kívántam a prefrontális kéreg belső strukturális elváltozásainak lehetséges hatásait a tanulási és memóriafolyamatokra.

Módszerek

A kérgi részhálózatok vizsgálatának első lépése azon területek kiválasztása, amelyek részt vesznek a feladat végrehajtásában. Az asszociatív tanulási feladat esetén a következő öt terület jelöli ki a modellhálózatok csúcsait: a primer vizuális kéreg (V1), ami a feladat vizuális jellegéből kifolyólag az érzékszervi bemenetet fogadja, az inferiotemporális kéreg (IT), ami a látórendszer ventrális pályarendszerében az objektumfelismerésért és -kódolásért felelős, a szuperioparietális kéreg (SP), ami a dorzális pályarendszerben a helyinformációt kódolja, a hippocampusz (HPC), ami a két áramlatból származó részinformációk összekapcsolásáért és a mintázat asszociatív memóriába írásáért felelős, valamint a dorzolaterális prefrontális kéreg (PFC), amely a memóriafolyamatok tudatos ellenőrzéséért (kognitív kontroll) felelős. E területekhez tartozó voxelek kiválasztása a feladatfüggő aktivitás és probabilisztikus anatómiai atlasz összevetésével történt.