

XXXII. OTDK Fizika Szekció

Agykérgi interakciók hálózati modellje

Készítette: Fülöp Anikó

Biofizikus MSc II. évfolyam

Témavezető: dr. Négyessy László

MTA Wigner FK

Elméleti idegtudomány és komplex rendszerek csoport



ELTE TTK FIZIKA INTÉZET

2015.

Tartalomjegyzék

Összefoglalás	3
I.Bevezetés	4
I.1. AGYKÉRGYI HÁLÓZATOK	4
I.1.a. Az agykéreg szerkezete.....	4
I.1.b A kérgi hálózatok típusai	7
I.2. GRÁFELMÉLET AZ IDEGTUDOMÁNYBAN	7
II. A makákó vizuo-taktilis agykérgi hálózata	9
III. A vizuo-taktilis kéreg származtatott interakciós hálózata	11
IV. Módszertan: A vizuo-taktilis és interakciós hálózatok elemzése	14
IV.1. ÁLTALÁNOS HÁLÓZATI MÉRŐSZÁMOK VIZSGÁLATA A KIINDULÁSI ÉS INTERAKCIÓS HÁLÓZATOKBAN	14
IV.2. KLASZTEREK KERESÉSE A KIINDULÁSI ÉS AZ INTERAKCIÓS HÁLÓZATOKBAN	16
IV.2.a. Klaszterezés modularitási értékek alapján	18
IV.2.b. Klaszterezés Chinese Whisper algoritmussal	18
IV.2.c. Átfedő klaszterek keresése klikk perkolációs módszerrel.....	18
IV.2.d. A kiindulási és interakciós hálózatok Chernoff arcai.....	19
V. Eredmények	20
V.1. A KIINDULÁSI ÉS INTERAKCIÓS HÁLÓZATOK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI	20
V.2. LOKÁLIS HÁLÓZATI TULAJDONSÁGOK	21
V.2.a. Az agykérgi és a random Erdős-Rényi hálózatok teljes fokszám eloszlása	22
V.2.b. Legmagasabb fokszámú áréák a kiindulási és interakciós hálózatokban	24
V.2.c. Legmagasabb fokszámú útvonalak az interakciós hálózatokban	24
V.2.d. Legalacsonyabb fokszámú áréák a kiindulási és interakciós hálózatokban	25
V.2.e. Legalacsonyabb fokszámú útvonalak az interakciós hálózatokban	26
V.3. GLOBÁLIS HÁLÓZATI TULAJDONSÁGOK	27
V.3.a. Az agykérgi és az Erdős-Rényi hálózatok csúcsaira vonatkoztatott köztiség centralitás értékek eloszlása.....	27
V.3.b. Legnagyobb köztiség centralitás értékkel rendelkező áréák a kiindulási és az interakciós hálózatokban	31
V.3.c. Legnagyobb köztiség centralitás értékkel rendelkező útvonalak az interakciós hálózatokban	31
V.3.d. Legalacsonyabb köztiség centralitás értékkel rendelkező útvonalak az interakciós hálózatokban	32
V.4. A KIINDULÁSI ÉS INTERAKCIÓS HÁLÓZATOK KLASZTEREZÉSE	33
V.4.a. A kiindulási és interakciós hálózatok ábrázolása modularitás osztályok alapján	33
V.4.b. A kiindulási és interakciós hálózatok ábrázolása Chinese Whisper algoritmussal	34
V.4.c. Átfedő klaszterek azonosítása klikk perkolációs módszer segítségével a kiindulási és az interakciós hálózatban:	35
V.4.d. A kiindulási és interakciós hálózatok Chernoff arcai	38
VI. Diskusszió	40
ÁLTALÁNOS HÁLÓZATI TULAJDONSÁGOK A SZÁRMAZTATOTT HÁLÓZATBAN.....	40
LOKÁLIS ÉS GLOBÁLIS HÁLÓZATI TULAJDONSÁGOK A SZÁRMAZTATOTT HÁLÓZATBAN	40
KLASZTEREK A SZÁRMAZTATOTT HÁLÓZATBAN	43
VII. Köszönetnyilvánítás.....	45
VIII. Irodalomjegyzék.....	45
I. számú függelék	49

Összefoglalás

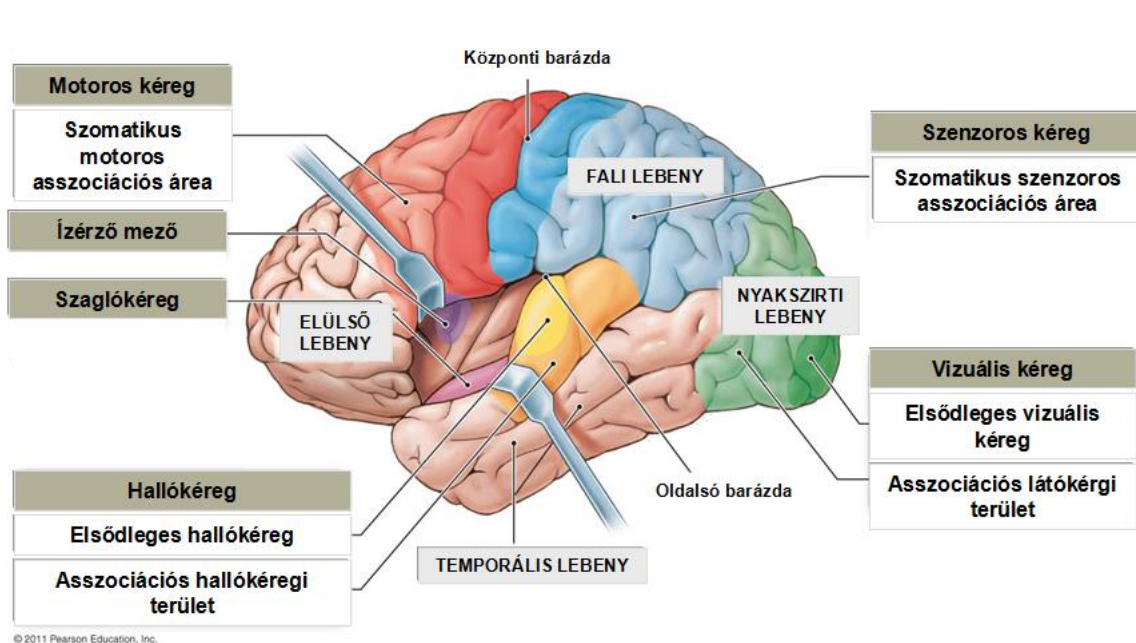
Az agykérgi áréakon jelentős jelátviteli forgalom zajlik az átlagosan tucatnyi be- és kimeneteiken keresztül. Mégis keveset tudunk e jelátvitel szerepéről a kérgi információáramlásban. Ennek jobb megértése céljából kidolgoztuk a kérgi áréak interakcióit reprezentáló hálózati modellt és vizsgáltuk az interakciós hálózat tulajdonságait, majom adatok alapján. A nagyléptékű, áréakat és azok összeköttetéseit reprezentáló irányított anatómiai hálózatban a kettő-hosszúságú utak reprezentálják az áréakon keresztül lezajló interakciókat. Ennek topológia megtartó modelljét a kiindulási hálózatból származtatott vonal gráf alkotja. Modellünkben a kiindulási 44 área 645 kapcsolata által alkotott hálózatban 10 922 kéthosszúságú út található, amit 184 614 él köt össze. Az agykérgi hálózatra jellemző magas arányú (75 %) reciprocitás (kölsönös kapcsolat, hurok) az interakciós hálózatban, tehát a kettőhosszúságú utakat tekintve nagyon ritka (0,26 %). Ugyancsak érdekes, hogy mind az átmérő mind az átlagos úthossz értéke viszonylag kismértékben növekedett a hálózat méretének növekedéséhez és sűrűségének csökkenéséhez képest. További jellegzetesség, hogy az áréakat jellemző csúcsok „betweenness” (köztiség) értékei az eredeti és az interakciós hálózatban negatív korrelációt mutatnak. Az egyes áréak „átkapcsolásait” megjelenítő csúcsok fokszámeloszlása és betweenness értékei áréánként hasonló eloszlást mutatnak, mint az eredeti hálózatban az áréak azonos értékeinek eloszlása. Összefoglalva: az agykérgi áréak ki- és bemeneteinek kombinációi komplex jelforgalmat biztosító hálózatot képeznek, amire rövid úthosszak, a reciprocitás alacsony értéke és klaszteresedés jellemző. Eredményeink rávilágítanak a marginális pozíciójúnak tűnő áréak jelentőségére is, valamint segíthetik agyi interface-ek beültetésének pontos lokalizációját az agykéregben.

I.Bevezetés

I.1. Agykérgi hálózatok

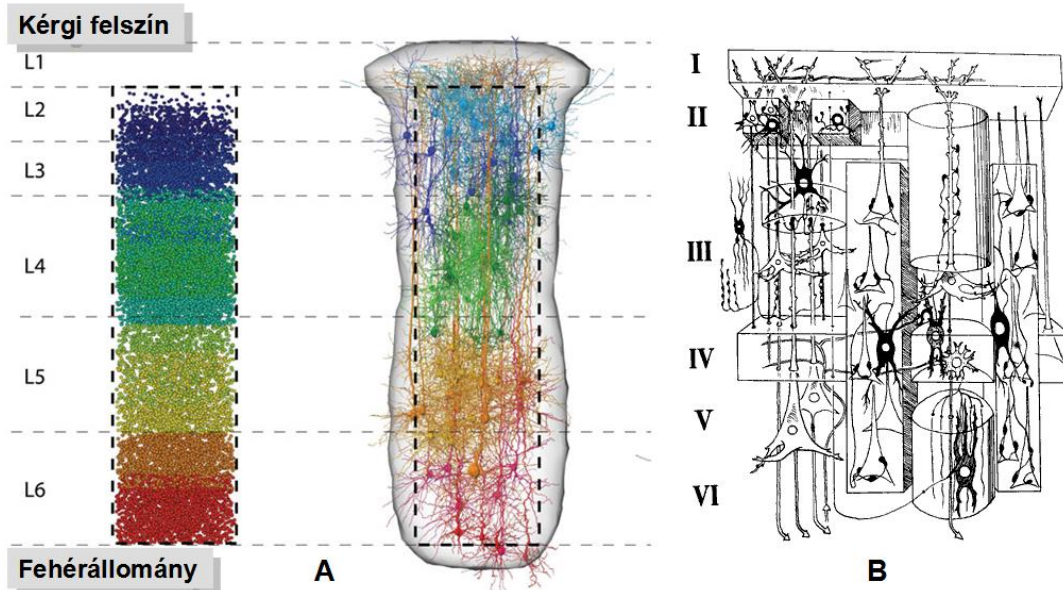
I.1.a. Az agykéreg szerkezete

Az agy külső felszínét borító agykéreg a központi idegrendszer legmagasabb szerveződési szintjét alkotja. Anatómiailag négy nagy területre osztható: az elülső (frontális), a fali (parietális), a halántéki (temporális), illetve a nyakszirti (occipitális) lebenyekre. Funkcionális osztályozás szerint három fő area-típus különíthető el benne: érző, motoros (mozgató) valamint asszociációs áréak, melyek további, kisebb területekre oszthatóak (1. ábra). Emberben ezek száma megközelítően 200 lehet, makákóban 100 körüli. Az agykéreg főszerepet játszik a magasabbrendű kognitív és érzelmi folyamatokban, így például a gondolkodás, a figyelem, a percepció, a beszéd, az éberség vagy a memória kialakulásában.



1. ábra: Az agykéreg anatómiai és funkcionális felosztása. (Pearson Education Inc., 2007 nyomán)

Az agykéregt nagyjából 10^{10} - 10^{11} idegsejt építi fel, melyek hat horizontális rétegbe rendeződnek. Egy neuron hozzávetőleg 10^3 - 10^4 db bemenettel rendelkezik. A különböző rétegekben elhelyezkedő idegsejtek vertikális irányban összekapcsolódva mikrohálózatokat, úgynevezett kérgi kolumnákat hoznak létre (2. ábra) (Shipps et al., 2007, Mountcastle et al., 1997).

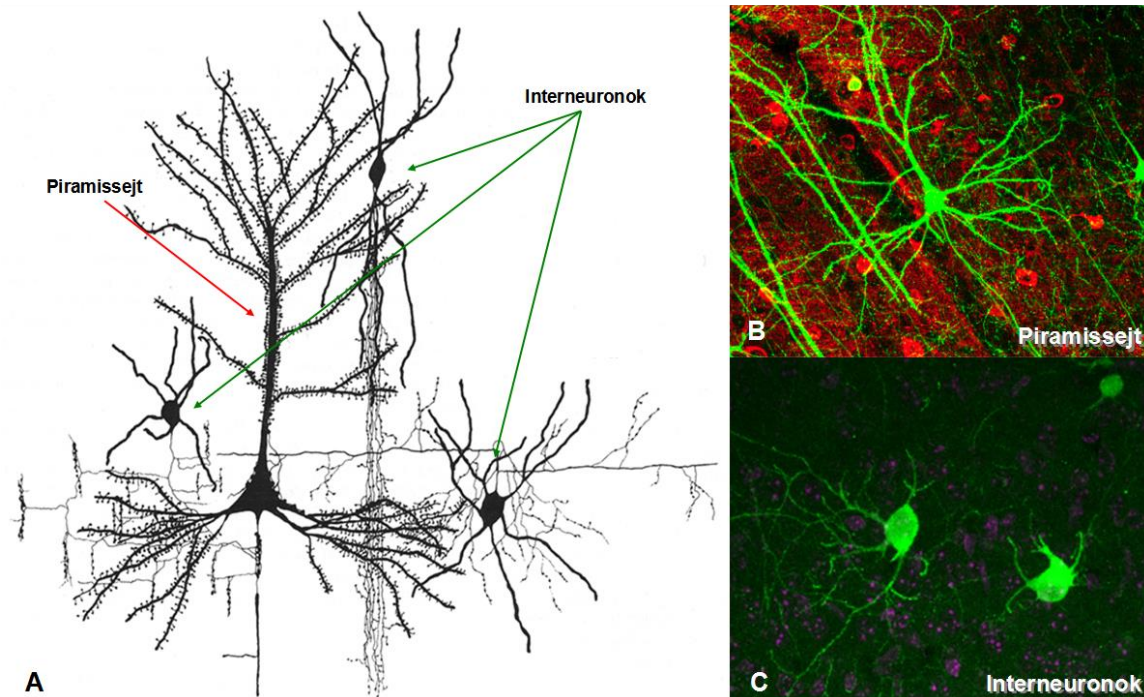


2. ábra: Az agykéregben hat rétegben elhelyezkedő idegsejtek összekapcsolódva kérgi kolumnákat hoznak létre. A: Kérgi kolumnák 3D reprezentációja. Marcel Oberländer (Max Planck Florida Institute) nyomán, http://www.mpg.de/4688312/realistic_3D_brain_circuit. B: Agykérgi kolumna szerkezete és sejtjes elemei. Szentágothai János (1978) nyomán.

Az agykéregben előforduló két fő idegsejttípus a hosszú axonnal rendelkező, távolba vetítő serkentő piramissejtek, és a főleg gátló típusú interneuronok (3. ábra). Utóbbiak axonjai csak lokálisan ágaznak el, és a környező idegsejtekkel alakítanak ki szinaptikus kapcsolatokat. Feladatuk a projekciós neuronok (pl. piramissejtek) ingerelhetőségének szabályozása (MacDonald et al., 2012). Az agykérgi áréák hálózata a piramissejtek összekapcsolódásával alakul ki, amely több (mikro-, mezo-, makroszkópikus) szinten szerveződik. Osztályozásuk történhet strukturális és funkcionális alapokon is.

Mikroszkópikus szinten a különböző idegsejttípusok szelektív összekapcsolódása és az általuk kialakított mikrohálózatok tulajdonságai vizsgálhatóak, azonban szerkezetük, topológiájuk és a kölcsönös kapcsolataik feltárása magasabb szerveződési szinten

módszertani nehézségekbe ütközik. Makroszkópikus szinten a különböző feladatokra specializálódott, nagyobb agyterületek interakciói tanulmányozhatóak, melyek az adekvát magatartás és a különböző kognitív funkciók kialakulásáért felelősek. A kérgi hálózatok ma már jól vizsgálhatóak a mikro- és makroszinteken, azonban a köztes, mezoszkópos skáláról még hiányosak az ismereteink (Bressler *et al.*, 2010).



3. ábra: Az agykéregben előforduló két fő idegsejttípus. A: Egy piramissejt és különböző típusú interneuronok összekapcsolódásának sematikus ábrája. (DeFelipe, 2011) B: Gfp pozitív piramissejt (zöld) (Lee *et al.*, 2006) C: Parvalbumin fluoreszcens ellenanyaggal jelölt interneuronok, 40X nagyításban. (Angela O'Connor (Sydney Egyetem) felvétele, <http://www.scienceweek.net.au/neural-knitworks/neuron-gallery/>)

Mezoszkópos szinten kisebb kérgi területek, a kérgi kolumnák kapcsolatrendszere elemezhető. Az ezen a szinten jelen lévő idegi összeköttetések moduláris eloszlást mutatnak, ami jól összevethető az alapvető kérgi funkciók kolumnáris vagy moduláris leképeződésével (Shipps *et al.*, 2007, Mountcastle *et al.*, 1997.) A mezoszkópos hálózat működése tehát az agykérgi működés megértése szempontjából kulcsfontosságú lehet.

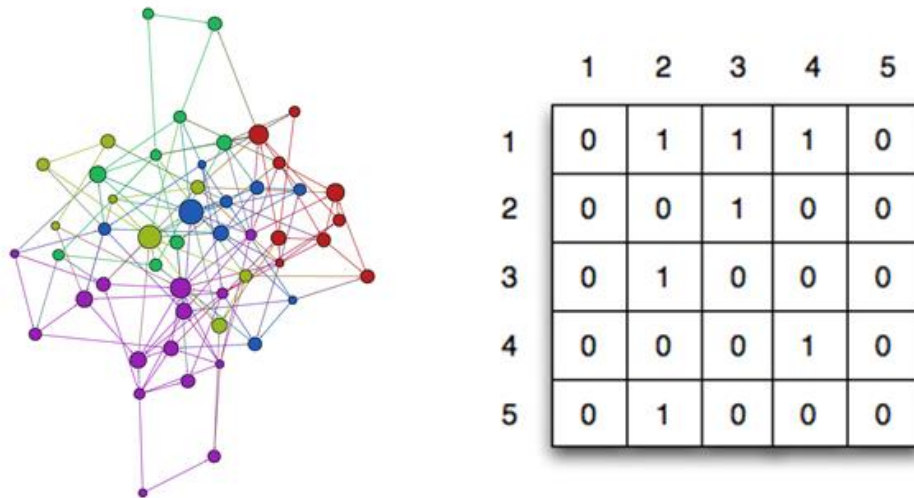
I.1.b A kérgi hálózatok típusai

A *strukturális hálózatokat* a neuronok és neuronális elemek fizikai/strukturális (szinaptikus) kapcsolatai alakítják ki. Bár az idegi összeköttetések jelentős állandóságot mutatnak, az agykérgi kapcsolatokra jellemző a kapcsolódási mintázatok másodperces, perces skálán lejátszódó átépülése. A strukturális kapcsolatok vizsgálatának egyik alapvető módszere, mely a jelátvitel irányát is kimutatja, a nyomkövetéses technika (*Lanciego et al., 2011*). Ilyen vizsgálati módszer például a retrográd ill. anterográd nyomkövetési technika, melynek során jelölőanyagot injektálnak az agy előre meghatározott területére, és a jelölt idegnyúlványok illetve sejttestek lokalizációjával feltérképezik a beinjektált terület be- és kimeneteit (*Bullmore and Sporns, 2009, Markov et al., 2010, Alexander-Bloch and Bullmore, 2013*).

A *funkcionális hálózatok* fontos jellegzetessége, hogy a hálózatot felépítő neuronális egységek között nem minden esetben található közvetlen strukturális kapcsolat. Azonosításuk általában statisztikus megközelítésen alapul, mely segít feltárni idegi aktivitásmintázatok közötti eltéréseket a statisztikus függetlenségtől. A neuronális egységek között fellépő statisztikus függőség becslése például a korreláció, a kovariancia, a spektrális koherencia vagy a fázis-összehangolódások számításával történhet. A funkcionális hálózatok a strukturális hálózatoktól eltérően erősen időfüggést mutatnak: a neuronális elemek vizsgálati módszertől függően tíz-száz milliszekundumnyi időskálán belül mutatnak változásokat (*Achard et al., 2006, Bestmann et al., 2008, Bullmore and Sporns, 2009*).

I.2. Gráfelmélet az idegtudományban

Az agykérgi hálózatok vizsgálatára többféle módszer is rendelkezésre áll, ezek közül az egyik a gráfelméleti megközelítés, amelynek segítségével egyszerűen feltárhatóvá válnak az egyes agykérgi területek között jelen lévő kapcsolódási mintázatok (*Sporns et al., 2004, Bullmore és Sporns, 2009, Bressler et al., 2010, Fallani et al., 2014*).



4. ábra: Agykérgi kapcsolatokat reprezentáló egyszerű gráf és a hozzá tartozó bináris szomszédsági mátrix.

Az agykérgi hálózat gráfként (G) ábrázolható, melyben az egyes agyterületek mint csúcsok ($V=vertex$), a köztük húzódó kapcsolatok pedig mint élek ($E=edge$) szerepelnek (4. ábra). A gráf élei lehetnek irányítottak, ilyenkor az él egy meghatározott irányban húzódik a kiindulási csúcstól a végcsúcsig, vagy irányítatlanok, ekkor az élek nem rendelkeznek kitüntetett iránnyal. Ezenkívül az élek különböző mérőszámokkal súlyozhatóak, illetve lehetnek súlyozatlanok is.

Egy gráf megadható csúcs-és élpárjai segítségével $G=\{V,E\}$, illetve felírható szomszédsági mátrix formában is ($A=adjacency\ matrix$), amely egy olyan $|V|\times|V|$ mátrix, ahol a_{ij} megadja az v_i -ből v_j -be mutató élek számát (4. ábra). A gráf megalkotását követően különböző hálózati mérőszámok határozhatóak meg, melyek segítségével a hálózat működésére vonatkozó következtetéseket lehet levonni. Ilyen mérőszámok például a fokszám (*degree*), a köztiség centralitás (*betweenness centrality*), a reciprocitás (*reciprocity*), a tranzitivitás (*transitivity*), az átmérő (*diameter*), a sűrűség (*density*), vagy az átlagos úthossz (*average path length*) (Kötter et al., 2003, Sporns, 2003, Sporns et al., 2004). Emellett a hálózat elemei hasonló tulajdonságaik alapján homogén csoportokba, klaszterekbe rendszerezhetőek.

Az agykérgi hálózatok vizsgálatával pontosabb képet kaphatunk az agykérgen belül zajló információáramlásról. Az agykérgi működés teljes körű megértéséhez a strukturális

és funkcionális hálózatok együttes megismerésére van szükség, hiszen ezek egymásra épülése modellezheti leginkább a valóságot. Ezáltal feltárásra kerülhetnek az agykérgi információáramlásban szerepet játszó legfontosabb átkapcsolási pontok és azok elhelyezkedése az agyban, amely megkönnyítheti az agy-gép interface-ek beültetését.

Az agyi interface-ek (*BCI=brain-computer interface*) közvetlen kommunikációt tesznek lehetővé az agy és egy külső eszköz között, melynek segítségével pótolhatóak/javíthatóak sérült kognitív vagy szenzorimotoros funkciók. Tekintettel az agykérgi funkciók felszínnel párhuzamos, kétdimenziós leképeződésére, ezek hatékony működése alapvetően függ attól, hogy a beültetés a megfelelő agykérgi lokalizációban történt-e. Napjainkban a kutatások elsősorban a károsodott hallás, látás és mozgás helyreállításában szerepet játszó neuroprotézisek fejlesztésére koncentrálnak (*Nicolas-Alonso et al., 2012*).

II. A makákó vizuo-taktilis agykérgi hálózata

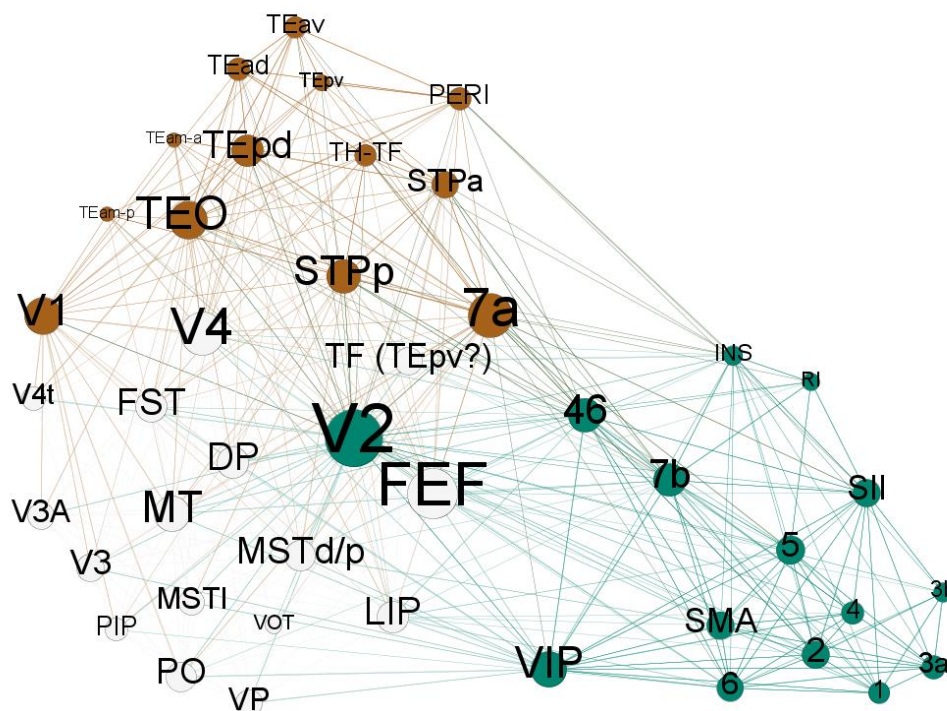
Vizsgálatainkat makákó (*Macaca mulatta*) agykéreg strukturális, vizuo-taktilis hálózatán végeztük, melyhez a legfrissebb adatokat szomszédsági mátrix (*adjacency matrix*) formájában a CoCoMac adatbázisból (www.cocomac.com), a PubMed-ből (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) illetve a Core-Nets Database-ből (<http://www.sbri.fr/teams/core-nets-database.html>) nyertük ki (5. ábra). Bár a csoport korábban már vizsgálta a makákó kéreg vizuo-taktilis hálózatát (*Négyessy et al., 2006, 2008*), mégis két szempontból is indokolt a hálózat ismételt elemzése, i) az új adatokkal kiegészített hálózat bővebb és valósabb képet szolgáltat az agyműködés részleteiről ill. ii) újabb kérdésekre kerestünk válaszokat.

Az adatbázisból letöltött szomszédsági mátrix a hálózatot négyzetes bináris mátrix formában őrzi, amelyben i sor és j oszlop keresztmetszete 1, amennyiben i -dik áreatól közvetlen kapcsolat indul a j -dik területre, egyébként 0 (5. ábra).

A hálózatban 44 agyterület szerepel, ezek közül 31 vizuális, míg 13 szenzorimotoros área. A területeket összesen 645 él köti össze, melyek közül 436 a tisztán vizuális, 96 a tisztán szenzorimotoros és 113 a vizuális és szenzorimotoros áreákat összekötő heteromodális kapcsolatokat reprezentálja (6. ábra).

[illegible]

5. ábra: A makákó vizuo-taktilis hálózatának bináris szomszédsági mátrixa. A világos színekkel kiemelt területek a tisztán vizuális, a sötét színekkel színezettek a tisztán szenzomotoros, míg a fehér részek a heteromodális kapcsolatokat jelölik.



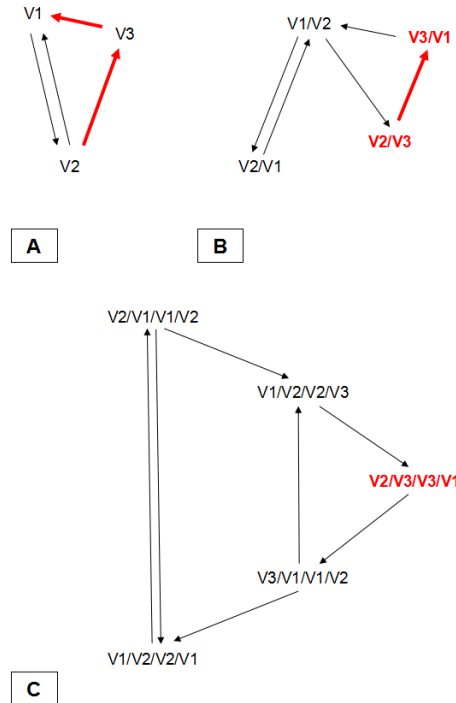
6. ábra: Makákó majom vizuo-taktilis agykérgi hálózata. A csúcsok színe és mérete a később tárgyalásra kerülő modularitás értékeket reprezentálja.

A makákó agykéreg kiindulási vizuo-taktilis hálózata irányított gráfként (g_0) reprezentálható, melyben az egyes agyterületek mint csúcsok, a köztük húzódó kapcsolatok pedig mint élek vannak jelen. Az élek súlyozatlanok, csupán azok meglétét ill. hiányát vettük figyelembe. Az anatómiai összeköttetések súlyozása módszertani nehézségekbe ütközik (*Hilgetag and Grant, 2000*).

III. A vizuo-taktilis kéreg származtatott interakciós hálózata

Az agykérgi hálózatban szereplő agyterületeket több százezer vagy millió idegsejt építi fel, melyek között óriási számban húzódnak összeköttetések. Az áréák nem homogén egységek, kisebb területekre oszthatóak más áréákból érkező afferensek és a kimeneteket biztosító neuronpopulációk eloszlása alapján (*Barone et al., 2000, Angelucci és Bressloff, 2006, Négyessy et al., 2013, Ashaber et al., 2014*). Ez a gondolatmenet

vezetett el az ötletig, hogy az információátvitelben közvetlenül szerepet játszó területek hálózatát megalkossuk és elemezzük. Ebben a hálózatban a csúcsok azokat a jól körülhatárolt területeket jelentik egy adott agykérgi áréán belül, amelyek más áréák szintén jól meghatározott területeivel tartják a kapcsolatot. Ezáltal részletesen feltérképezhető, hogy egy adott agykérgi terület pontosan honnan és milyen súllyal kap információt és hová küldi azt tovább.

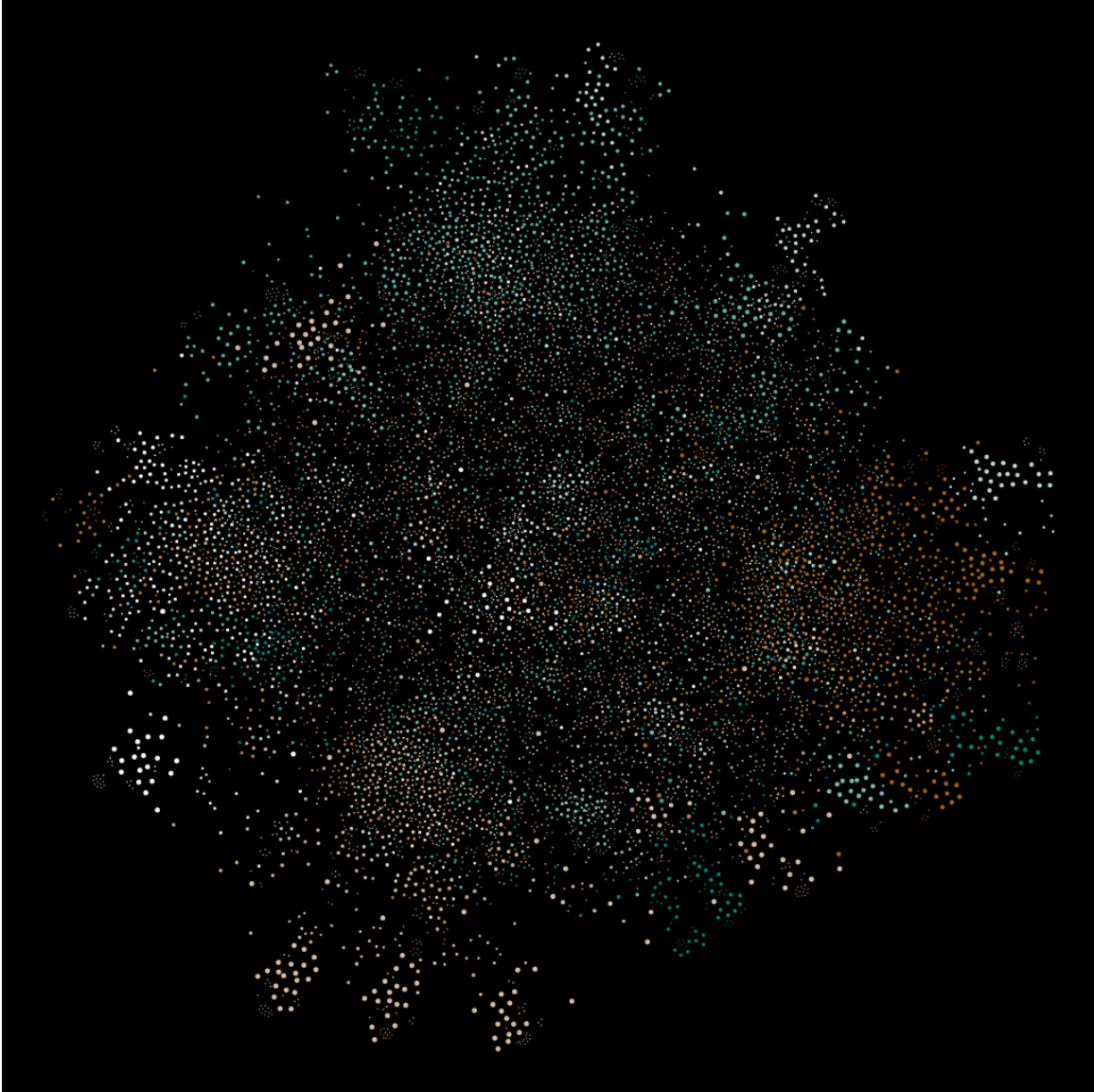


7. ábra: Csúcsok létrehozásának sematikus ábrája a második származtatott gráfban. A kiindulási gráf pirossal jelölt útvonalai (A) az első származtatott gráfban csúcsként jelennek meg, a közöttük húzódó élek az információ átviteli helyeket jelentik (B). Ezt a lépést megismételve ezek az élek csúcsokká alakulnak (C).

Ez az interakciós hálózat létrehozható az eredeti gráf második származtatásából (*van Rooij, 1965*). A kiindulási g_0 gráf lineáris gráfja $L(g_0)$ előállítható azáltal, hogy a gráfban szereplő éleket csúcsokká alakítjuk. Ebben az esetben két csúcs tehát akkor kapcsolódik össze, ha a g_0 gráfban közös csúccsal rendelkeztek. Irányított gráf esetében ez azt jelenti, hogy $v(e_i)$ csúcsból akkor indul el $v(e_j)$ csúcsba, ha e_i él ugyanazon a csúcson végződik, ahonnan e_j él kiindult. Ebben az első származtatott gráfban (g_1) az élek az információ átvitelt reprezentálják az egyes áréakon keresztül. Egy második, ugyanilyen származtatást követően ezek az élek ismét csúcsokká alakulnak, ezáltal az egyes áréakban

vizsgálhatóak lesznek az információ feldolgozásban és átvitelben szerepet játszó egységek (7. ábra).

A második származtatást követően a gráf (g_2) és ezáltal az interakciós hálózat mérete is hatalmasra nő, ugyanakkor a ki-bementi kombinációk száma még így is csak egy absztrakt, pontszerű kapcsolatot jelenít meg. A valóságban több neuroncsoport



8. ábra: A második származtatott interakciós hálózat. A csúcsok színe és mérete a modularitási értékeket reprezentálja. Ezenkívül a klaszteres eloszlás is megfigyelhető.

összeköttetései alkotják az áréák közötti kapcsolatokat (ezek áréakon belüli összeköttetéseit jelen tanulmányunkban nem vizsgáljuk). Így a származtatott hálózatban 10 922 csúcs jelenik meg, melyeket összesen 184 614 él köt össze. A g_2 hálózat

elemzéséből nyert adatok visszavetíthetők az eredeti, felbontott áréakra, ezáltal sokkal pontosabb képet nyerhetünk az információátvitelről (8. ábra).

IV. Módszertan: A vizuo-taktilis és interakciós hálózatok elemzése

Az agykérgi hálózatok elemzésére Csárdi Gábor és Nepusz Tamás által fejlesztett, *R* környezetbe implementált *Igraph* könyvtárat használtuk. A klaszterek megállapítását és a hálózatok ábrázolását *Gephi 0.8.2.* illetve *CFinder 2.0.6.* programok segítségével végeztük.

IV.1. Általános hálózati mérőszámok vizsgálata a kiindulási és interakciós hálózatokban

A kiindulási és származtatott gráfon az alábbi alap hálózati mérőszámokat határoztuk meg: átmérő (*diameter*), sűrűség (*density*), átlagos úthossz (*average path length*) reciprocitás (*reciprocity*), tranzitivitás (*transitivity*).

❖ **Átmérő (*diameter*)**: A két legtávolabbi csúcs közötti távolság.

$$d = \max_{v \in V} \epsilon(v),$$

d az átmérőt, v egy csúcsot, V pedig a csúcsok összességét jelöli.

❖ **Sűrűség (*density*)**: A hálózatban jelen lévő összes kapcsolat és az összes lehetséges kapcsolat hányadosa:

$$D = \frac{2E}{N(N-1)},$$

D a sűrűség, E az élek, N pedig a csúcsok száma.

- ❖ **Átlagos úthossz (average path length):** A legrövidebb úthosszokon történő átlagos lépések száma a hálózat összes lehetséges csúcsára nézve:

$$l_G = \frac{2}{n \cdot (n - 1)} \cdot \sum_{i \neq j} d(v_i, v_j),$$

l_G az átlagos úthossz G gráfban, n a G gráf csúcsainak száma, $d(v_i, v_j)$ a legrövidebb úthossz v_i és v_j csúcsok között.

- ❖ **Reciprocitás (reciprocity):** A reciprok, kölcsönös kapcsolatok százalékos aránya.

$$r = \frac{L^{<->}}{L},$$

r a reciprocitás, $L^{<->}$ a kölcsönös kapcsolatok száma, L az összes kapcsolat száma.

- ❖ **Tranzitivitás (transitivity):** Annak a valószínűsége, hogy egy adott csúcs szomszédos csúcsai összekötöttek.

$$T(G) = \frac{3 \delta(G)}{\tau(G)},$$

T a tranzitivitás, δ a háromszögek száma a hálózatban, τ azon háromszögek száma, melyeket egy adott csúcs összeköt.

Ezenkívül a kiindulási és az interakciós hálózatokon agyterületenként megállapítottuk a bemenő, a kimenő illetve a teljes fokszámot, és a köztiség centralitás (*betweenness centrality*) értékeket is.

- ❖ **Bemenő fokszám (indegree):** Az adott csúcsba lépő élek összessége.
- ❖ **Kimenő fokszám (outdegree):** Az adott csúcsból kilépő élek összessége.

- ❖ **Teljes fokszám (degree)**: Az egy csúcsba belépő és onnan kilépő élek összessége.

$$\sum_{v \in V} \deg(v) = 2|E| .$$

$\deg(v)$ v csúcs fokszáma, E a v csúcshoz tartozó élek száma.

- ❖ **Csúcsra vonatkoztatott köztiség centralitás (node betweenness centrality)**: Adott csúcson átmenő, legrövidebb úthosszak arányának összege.

$$g(v) = \sum_{s \neq v \neq t} \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}} ,$$

$g(v)$ a köztiség centralitás, σ_{st} a legrövidebb utak száma s és t csúcsok között, $\sigma_{st}(v)$ a v csúcson áthaladó legrövidebb utak száma s és t csúcsok között.

Annak vizsgálatára, hogy az általunk vizsgált hálózatok rendelkeznek-e karakterisztikus tulajdonságokkal, vagy inkább random gráf jellegűek-e, **Erdős-Rényi gráfokat generáltunk**. A generált gráfok azonos csúcs- és élszámmal rendelkeztek, mint az általunk vizsgált kiindulási gráf és második származtatott gráfja. A generálást 100 alkalommal végeztük el, majd a kapott random gráfokat kiátlagoltuk. A random Erdős-Rényi gráf általunk választott változatában az élek bármely csúcshoz azonos valószínűséggel kötődhetnek. A hálózati mérőszámok meghatározását követően összevetettük a random és a vizsgált gráfok értékeit.

IV.2. Klaszterek keresése a kiindulási és az interakciós hálózatokban

Az egyes agyterületek közötti hasonlóságok feltérképezésére többféle csoportosítási, klaszterezési algoritmust is lefuttatunk.

A klaszterezés olyan dimenziócsökkentő eljárás, melynek segítségével a hálózat csúcsai hasonlóságai alapján különböző homogén osztályokba sorolhatóak. A csoporton belüli csúcsok valamely dimenzió alapján egymásra jobban hasonlítanak, mint a csoporton kívüli elemekre.

A klaszterek meghatározására, azaz a csoporton belüli hasonlóság kifejezésére gyakran távolságmértékeket használnak, melyek lehetnek szimmetrikusak vagy aszimmetrikusak. Szimmetrikus távolságmérték például az euklédesszi- vagy a Manhattan-távolság.

Euklédesszi távolság:

$$\|a - b\|_2 = \sqrt{\sum_i (a_i - b_i)^2}$$

a és b a vizsgált elemeket jelző pontok.

Manhattan távolság:

$$\|a - b\|_1 = \sum_i |a_i - b_i|$$

a és b a vizsgált elemeket jelző pontok.

A klaszterezések két nagy csoportba sorolhatóak: léteznek hierarchikus illetve nem-hierarchikus módszerek. A két típus között a legfőbb különbség, hogy míg a hierarchikus klaszterezés során az algoritmus az új csoportokat a már meglévő csoportok alapján keresi meg, addig a nem-hierarchikus módszerek egyszerre hozzák létre az összes klasztert.

A hierarchikus módszerek további altípusokra bonthatóak: lehetnek összevonóak (agglomeratív) vagy felosztóak (divizív). Míg az összevonó algoritmusok kezdetben minden tagot külön klaszternek tekintenek, melyeket fokozatosan kapcsolnak össze nagyobb csoportokká, addig a felosztóak először egy nagy klasztert alakítanak ki, amit egyre kisebb klaszterekké bontanak.

A nem-hierarchikus módszerek közül a legelterjedtebb a k-közép módszer: az algoritmus először k darab klasztert alakít ki véletlenszerűen, majd meghatározza ezek középpontját. Végül a hálózat elemeit abba a klaszterbe helyezi el, amelynek középpontja a legközelebb helyezkedik el hozzájuk.

IV.2.a. Klaszterezés modularitási értékek alapján

Először a *Gephi 0.8.2.* program segítségével kiszámoltuk a kiindulási illetve az interakciós hálózatok modularitási értékeit, amelyek alapján az egyes csúcsok különböző modularitási osztályokba sorolhatóak. A modularitás érték megmutatja, hogy egy hálózat milyen mértékben esik szét kisebb csoportokra/klaszterekre. A *Gephi* programba ágyazott, modularitási értékeket és osztályokat meghatározó algoritmus *Blondel et al. (2008)* munkáján alapszik.

IV.2.b. Klaszterezés Chinese Whisper algoritmussal

Szintén a *Gephi* program egy kiegészítő csomagjának segítségével Chinese Whisper klaszterezési algoritmust futtatunk le. A Chinese Whisper algoritmus a hasonló nevű gyermekjátékon alapul, melyben a gyerekek különböző szavakat súgnak egymás fülébe. A játék előrehaladtával az eredeti szavak jelentős torzulásokat szenvednek. A Chinese Whisper algoritmus célja így azon csúcsok megtalálása, melyek az eredeti, torzítatlan információt továbbítják szomszédaiknak. A *Gephi*be implementált algoritmus *Biemann et al. (2006)* publikációjából származik.

Az algoritmus először minden csúcshoz hozzárendel egy osztályt, majd a következő lépésben adott csúcs egy a szomszédságában található, legerősebb osztályba kerül. Irányított hálózat esetében a legerősebb osztály az, amelyik adott csúcshoz a legtöbb éllel kapcsolódik.

IV.2.c. Átfedő klaszterek keresése klikk perkolációs módszerrel

Ezt követően a *CFinder 2.0.6.* program segítségével elvégeztük a klikk perkolációs elemzést is (Clique Percolation Method), amely átfedő csoportok megtalálására alkalmas. A módszer lényege, hogy k csúcsból álló, teljes részgráfokat, úgynevezett k -klikkeket használ a csoportok megtalálásához. Két k -klikket akkor tekintünk szomszédosnak, ha azok csak egyetlen élben különböznek egymástól (azaz $k-1$ közös csúccsal rendelkeznek).

A csoportosulások így felfoghatóak a szomszédos k -klikkek uniójaként (Derényi et al., 2005, Palla et al., 2005).

IV.2.d. A kiindulási és interakciós hálózatok Chernoff arcai

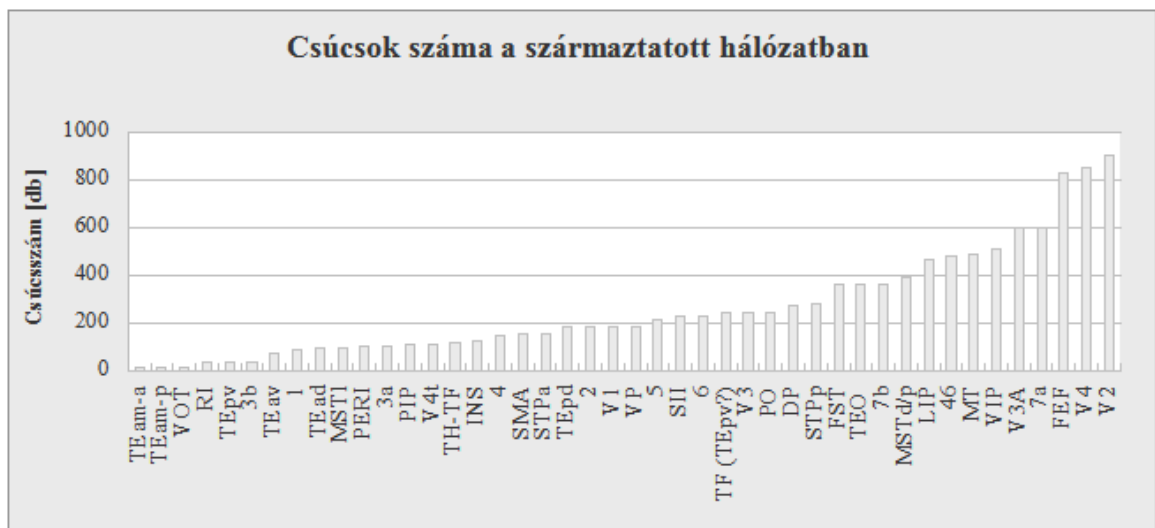
Az agyterületek hasonlóságának elemzése ezen kívül történhet a fokszaomok (teljes, bemeneti, kimeneti), valamint a köztiség centralitás értékek alapján Chernoff arcok megrajzolásával. A Chernoff arcok ábrázolása az adatbányászat és a statisztika egyik ötletes módszere, mely lehetővé teszi a vizsgált elemek grafikus megjelenítését több paraméter alapján (Chernoff, 1973). A Chernoff arcok megalkotásához az R programban megtalálható *aplpack* csomagot használtuk. A Chernoff arcok szemei, orra, szája, fülei stb. mind egy-egy hálózati tulajdonságot jelölnek, így minél hasonlóbb két arc, annál hasonlóbb a két área a vizsgált paraméterek alapján. Az általunk megrajzolt arcok esetében az egyes arcrészletekhez az alábbi hálózati mérőszámok tartoznak:

Arcrészlet	Hálózati mérőszám
Arcmagasság	teljes fokszaom
Arcszélesség	köztiség centralitás
Arcstruktúra	bemeneti fokszaom
Szájmagasság	kimeneti fokszaom
Szájszélesség	teljes fokszaom
Mosoly	köztiség centralitás
Szemmagasság	bemeneti fokszaom
Szemszélesség	kimeneti fokszaom
Hajmagasság	teljes fokszaom
Hajszélesség	köztiség centralitás
Hajstílus	bemeneti fokszaom
Orrmagasság	kimeneti fokszaom
Orrszélesség	teljes fokszaom
Fülszélesség	köztiség centralitás
Fülmagasság	bemeneti fokszaom

V. Eredmények

V.1. A kiindulási és interakciós hálózatok általános jellemzői

Modellünkben a kiindulási agykérgi hálózat (g_0) 44 csúccsal és 644 éllel rendelkezik, míg az ebből származtatott, két élhosszúságú utakból felépülő hálózat (g_2) – köszönhetően a ki-/bemenet kombinációk számának – óriásira nőtt: 10 922 csúcsát 184 614 él köti össze. A származtatást követően az interakciós hálózatban az eredeti agyterületek több csúcsra oszlanak: egy kérgi área átlagosan 259.73 (+/- 227.92) ki-/bement párra bomlik fel. A legtöbb terület a **V2** áréához (902 db), a legkevesebb a **TEam-a** és **TEam-p** áréákhoz (9-9 db) tartozik (9. ábra).



9. ábra: A kiindulási hálózat egyes agyterületei több csúcsra bomlanak fel a származtatott interakciós hálózatban.

A g_0 hálózat átmérője a második származtatást követően 3-ról 5-re emelkedett, ugyancsak növekedett az átlagos úthossz is: 1,75-ről 3,54-re. Ezzel szemben az agykérgi hálózatokra jellemző magas reciprocitás érték a g_2 hálózatban 75%-ról 0,26%-ra csökkent. Emellett a hálózat tranzitivitás értéke is jelentős változást mutatott a g_2 hálózatban a kiindulási értékhez képest, 0,6138-ról 0,0008-ra csökkent (1. táblázat).

A vizuo-taktilis kiindulási hálózat tranzitivitása, sűrűsége és átlagos úthossza ugyan nem tér el jelentősen a megegyező csúcs- és élszámmal rendelkező Erdős-Rényi gráfnál mért értékektől, azonban átmérője valamivel nagyobb, míg reciprocitása jóval magasabb értéket mutat. Az interakciós hálózatban számolt átlagos úthossz szintén nem mutat eltérést a random Erdős-Rényi gráf párjához képest, azonban tranzitivitása és sűrűsége sokkal kisebb, míg az átmérője valamivel nagyobb (1. táblázat).

	g0	ER_g0	g2	ER_g2
Tranzitivitás	0.6138	0.56	0.0008	0.0031
Átmérő	3.00	2.00	5.00	4.00
Sűrűség	0.3332	0.3409	0.0015	0.0031
Átlagos úthossz	1.75	1.66	3.54	2.93
Reciprocitás (%)	75.35	35	0.26	100

1. táblázat: Általános hálózati mérőszámok az agykérgi és random hálózatokban.

V.2. Lokális hálózati tulajdonságok

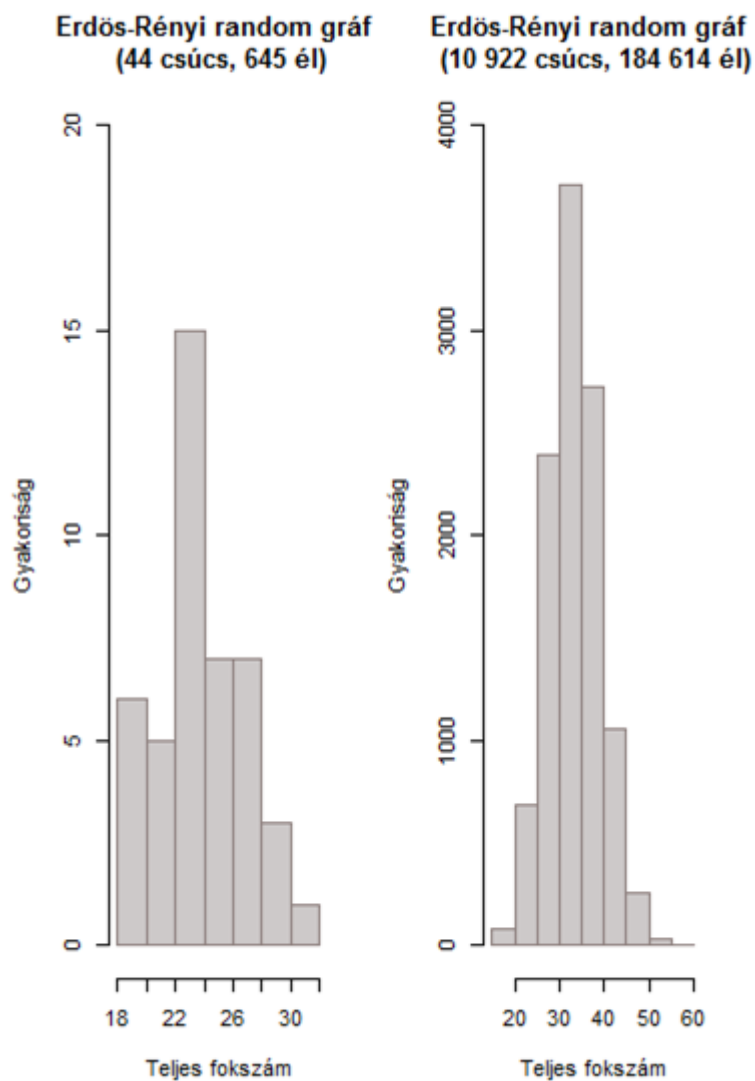
Az agykérgi hálózat csúcsainak *bemenő fokszáma* megmutatja, hogy egy adott agyterület hány másik területről kap információt, míg a *kimeneti fokszám* arról informál, hogy az adott csúcs hány másik áréának továbbítja azt. Ezek összege adja a *teljes fokszámot*.

A magas bemeneti fokszámmal, de alacsony kimeneti fokszámmal rendelkező csúcsok az információ összegyűjtésében és előkészítésében játszhatnak szerepet. A szintén magas bemeneti fokszámmal és magas kimeneti fokszámmal rendelkező csúcsok ezzel szemben az információ feldolgozásában illetve továbbításában lehetnek fontosak, és más csúcsok működését szabályozhatják.

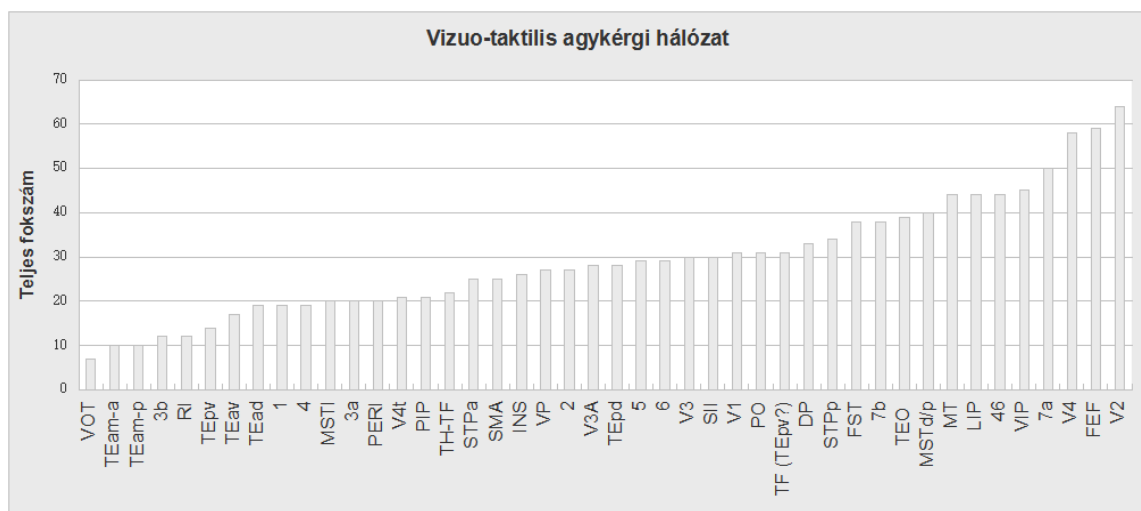
A kiindulási hálózatban az egyes csúcsokhoz tartozó fokszámokat határoztuk meg. Az interakciós hálózat esetében az eredeti áréákhoz tartozó, átkapcsolásokat reprezentáló csúcsok fokszámait számoltuk ki, majd átlagoltuk össze. Így megkaptuk az eredeti áréára visszavetített átlagos értékeket.

V.2.a. Az agykérgi és a random Erdős-Rényi hálózatok teljes fokszám eloszlása

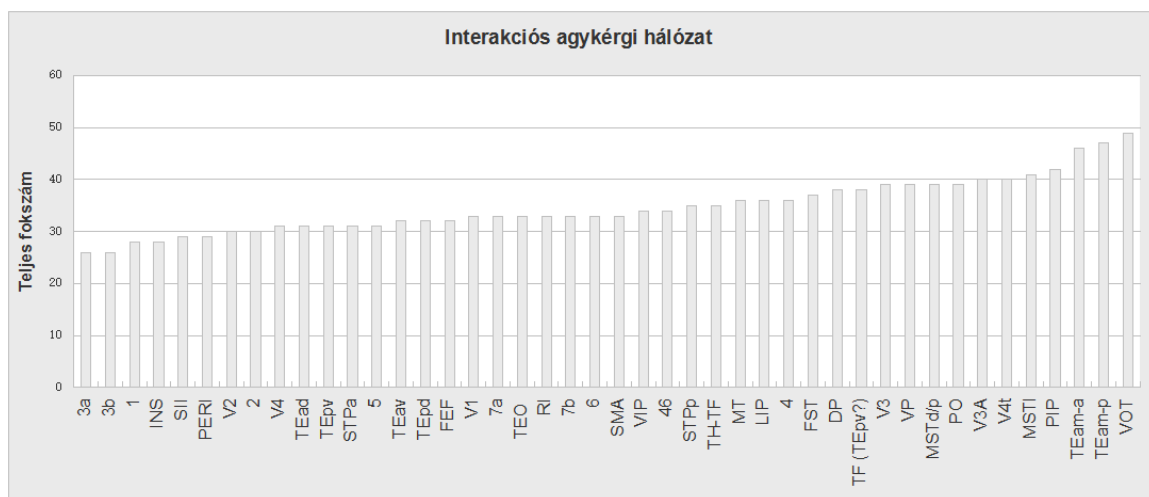
A teljes fokszámok eloszlása mind a kiindulási, mind az interakciós hálózatban eltér az azonos fokszámmal rendelkező random Erdős-Rényi hálózatokban tapasztaltaktól. Míg a random hálózatok esetében fokszám eloszlás közel normálnak mondható, addig a kiindulási hálózatban az eloszlás hatványfüggvény jellegű lefutást követ. Bár az interakciós hálózatban az eloszlási mintázat közel lineárisnak mondható (az átlagolásnak köszönhetően, ld. alább), a random hálózatoktól egyértelmű eltérést mutat (10.-12. ábra).



10. ábra: Teljes fokszám eloszlás a random Erdős-Rényi gráfokban.

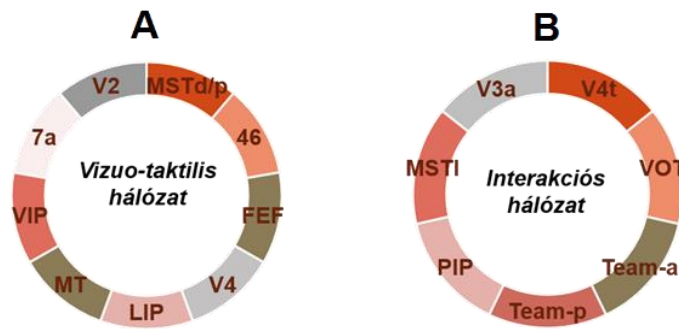


11. ábra: Teljes fokszám eloszlás a vizuo-taktilis hálózatban.



12. ábra: Az átlag fokszám eloszlás a g2 interakciós hálózatban.

V.2.b. Legmagasabb fokszámú áréák a kiindulási és interakciós hálózatokban



13. ábra: A vizuo-taktilis hálózat (A) és az interakciós hálózat (B) legnagyobb teljes fokszámmal rendelkező csúcsai.

A kiindulási hálózatban a 40 érték feletti, legmagasabb fokszámú területek közé a vizuális rendszerhez tartozó **V2**, a **FEF**, a **V4**, **7a**, **VIP**, **MT**, **LIP**, **MSTd/p**, valamint a prefrontális kéregben elhelyezkedő, heteromodális **46** área tartoznak (13. ábra). Általában elmondható róluk, hogy magas bemenő és kimenő fokszámmal rendelkeznek.

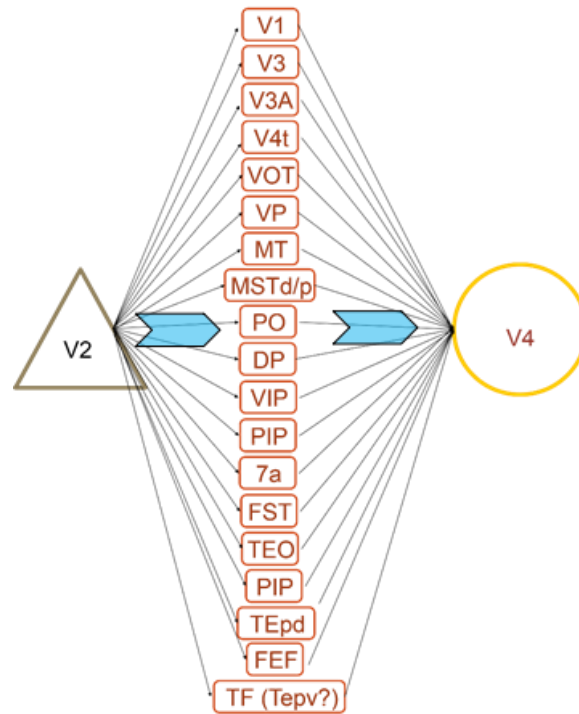
Ezzel szemben az interakciós hálózatban az eredeti területekre összeátlagolt, legmagasabb fokszámok a **VOT**, a **TEam-p**, **TEam-a**, a **PIP**, az **MSTI**, a **V3A** valamint a **V4t** területeken találhatók, melyek mindegyike a vizuális hálózat tagja (13. ábra). Közös jellemzőjük, hogy magas bemeneti fokszámmal rendelkeznek, azonban kimeneti fokszámuk valamivel alacsonyabb érték. Az eredeti hálózatban a **VOT**, a **TEam-a**, **TEam-p** a legalacsonyabb fokszámmal rendelkező áréák. Bár a többi terület fokszáma valamivel magasabb, továbbra is az alacsonyabb fokszámú területek közé sorolhatóak.

A szenzomotoros területek legmagasabb fokszámai valamivel alacsonyabbak a vizuális rendszer hasonló értékeihez képest: a kiindulási hálózatban a **7b**, míg az interakciós hálózatban a **4** áréák rendelkeznek a legnagyobb fokszámmal.

V.2.c. Legmagasabb fokszámú útvonalak az interakciós hálózatokban

A fentebb taglalt fokszám értékek az eredeti áréákra visszaátlagolt fokszámokat mutatják. Ez az átlagolás azonban fontos átkapcsolási pontokat fedhet el, így érdemes megvizsgálni az interakciós hálózatban az átlagolás előtti fokszám értékeket is.

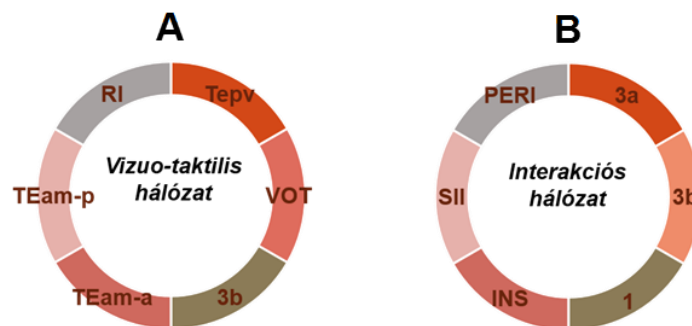
Az 14. ábra alapján jól látható, hogy szinte teljesen új területek jelennek meg a listában. Ezek az átlagolt értékeknél nem szerepeltek. Így például a V1, a V3, V3A, V4t, VOT, VP, MT, MSTd, PO, PIP, DP, FST, TEO, TEpd, TF(TEpv?) áréakon átmenő, **V2 területről a V4 terület felé húzódó útvonalak** rendelkeznek a legnagyobb fokszámmal. Ez a megállapítás mind a teljes, mind a bemenő és kimenő foksszámok esetében igaz.



14. ábra: Az interakciós hálózat legnagyobb fokszámmal rendelkező útvonalai.

V.2.d. Legalacsonyabb fokszerű áréák a kiindulási és interakciós hálózatokban

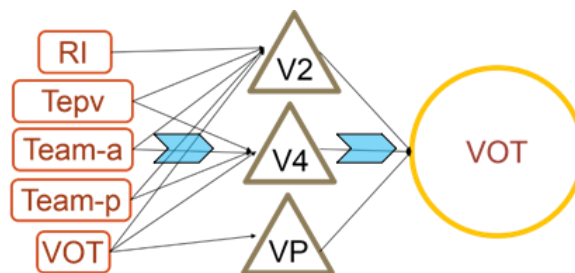
A 15 érték alatti, legalacsonyabb fokszerűvel rendelkező agyterületek a kiindulási hálózatban a vizuális rendszerhez tartozó **VOT**, a **TEam-a**, a **TEam-p**, a **TEpv**, valamint a szenzomotoros **3b** és **RI**. Ezenkívül ezek az áréák rendelkeznek a legalacsonyabb bemenő és kimenő fokszerűvel is (15. ábra).



15. ábra: A vizuo-taktilis hálózat (A) és az interakciós hálózat (B) legalacsonyabb teljes fokszámmal rendelkező csúcsai.

A származtatott hálózat legalacsonyabb fokszámu területei közé a szenzorimotoros rendszerhez tartozó **3a**, **3b**, **1**, **INS**, **SII** és **PERI** áréák sorolhatóak (15. ábra). Az eredeti hálózatban a 3b terület szintén a legalacsonyabb fokszámu területek közé tartozik, míg az 1, az INS és PERI területek már valamivel magasabb fokszámmal szerepelnek. Az SII a kiindulási hálózatban már a magas fokszámu területek közé sorolható.

V.2.e. Legalacsonyabb fokszámu útvonalak az interakciós hálózatokban

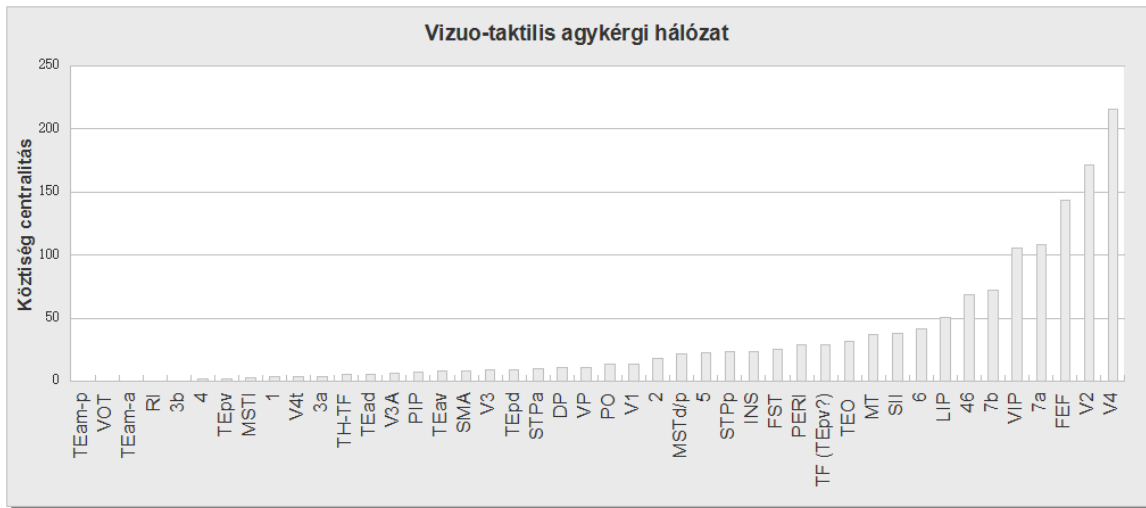


16. ábra: Az interakciós hálózat legalacsonyabb fokszámmal rendelkező útvonalai.

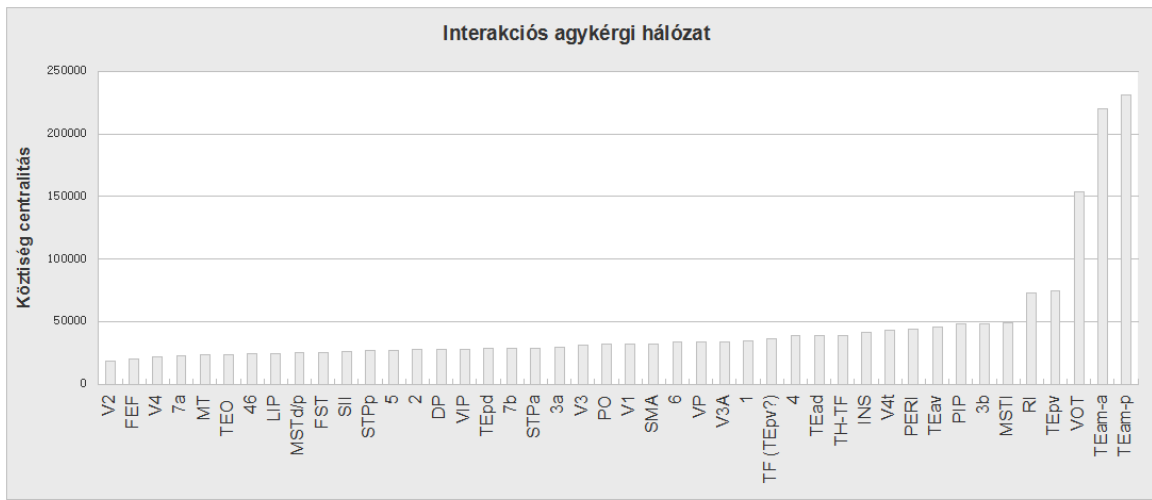
A származtatott hálózatban a legalacsonyabb fokszámu útvonalak közé szintén a **V2**, a **V4** valamint egy esetben a **VP** csúcsokon átkapcsolódó jelátviteli utak tartoznak, melyek a **VOT**, két temporális (**TEpv**, **Team**) és **RI** áréák között létesülnek. A kiindulási hálózatban a V2, V4 és VIP áréák a legmagasabb fokszámmal rendelkezőek (16. ábra).

V.3. Globális hálózati tulajdonságok

V.3.a. Az agykérgi és az Erdős-Rényi hálózatok csúcsaira vonatkoztatott köztiség centralitás értékek eloszlása

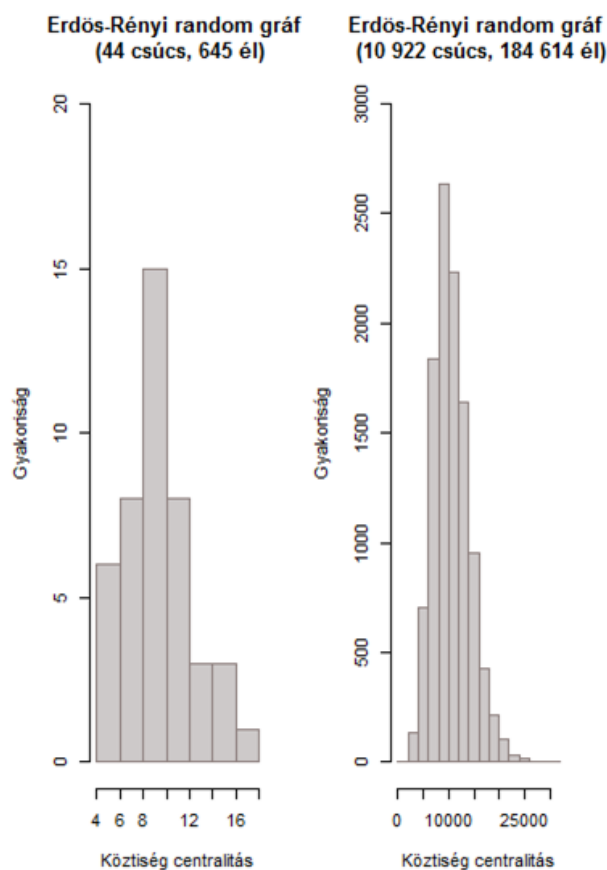


17. ábra: Csúcsra vonatkoztatott köztiség centralitás értékek eloszlása a vizuo-taktilis hálózatban.

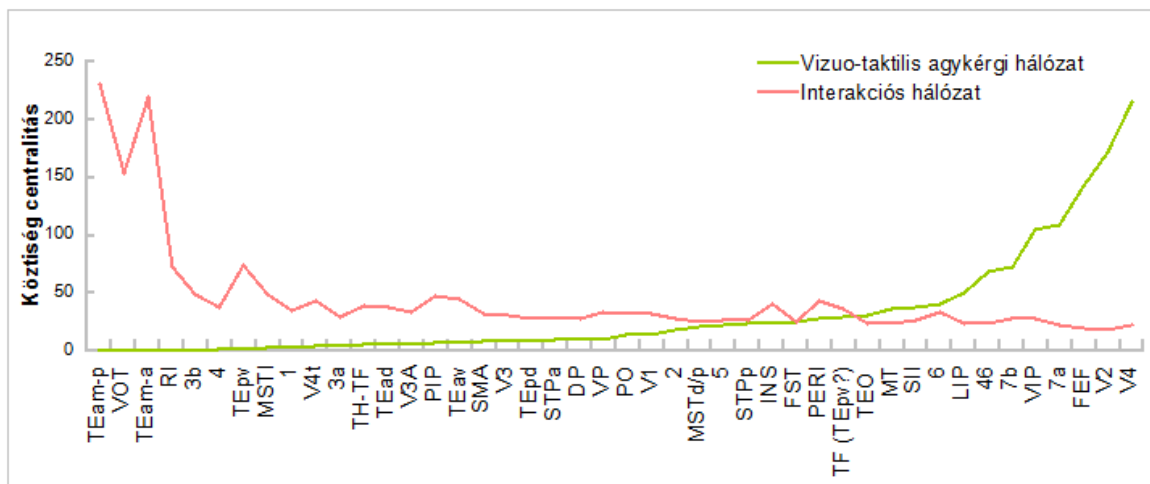


18. ábra: Csúcsra vonatkoztatott köztiség centralitás értékek eloszlása az interakciós hálózatban.

A foksámokhoz hasonlóan a csúcsokra vonatkoztatott köztiség centralitás értékek eloszlása a random Erdős-Rényi hálózatokban normálnak mondható (19. ábra). Ezzel szemben a kiindulási hálózatban mért köztiség centralitás, valamint a származtatott gráf agykérgi területenként átlagolt értékei hatványfüggvény jellegű lefutást követnek (17. és 18. ábra).



19. ábra: Csúcsra vonatkoztatott köztség centralitás értékek eloszlása a random Erdős-Rényi hálózatokban.

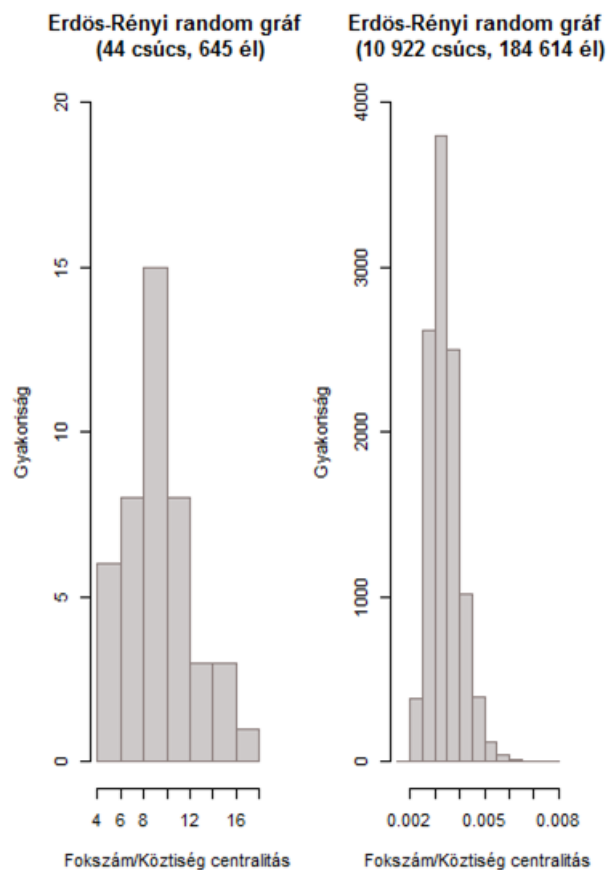


20. ábra: A csúcsra vonatkoztatott köztség centralitás értékek negatív korrelációja a kiindulási és az interakciós hálózatok között. A hálózatok együttes ábrázolásához az interakciós hálózat értékeinek 1/1000-ed részét vettük.

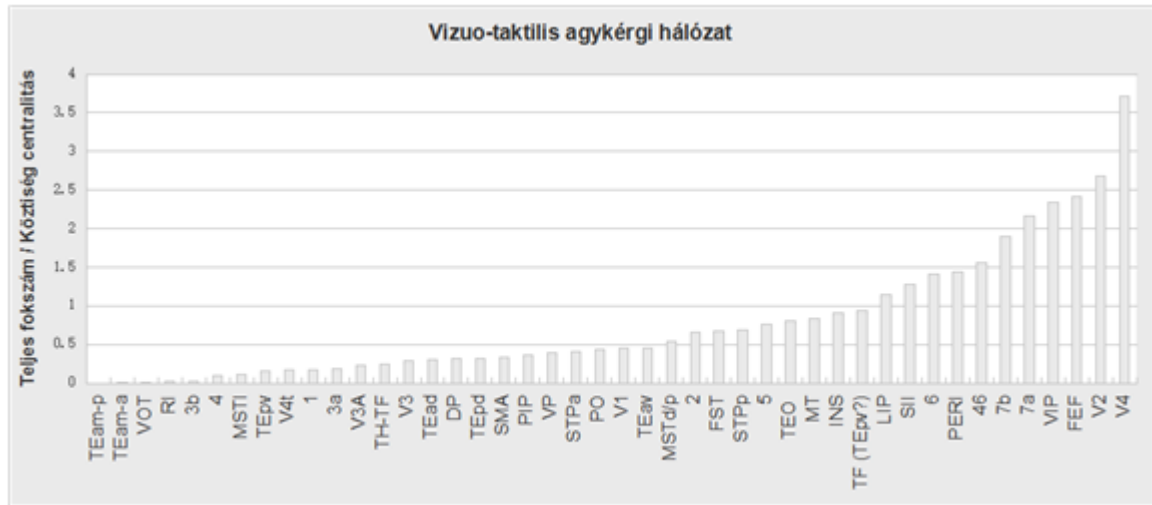
Ezenkívül a kiindulási hálózat köztiség centralitás értékei illetve a származtatott hálózat átlagolt értékei negatív korrelációt mutatnak egymással az egyes agyterületeken (20. ábra).

A jobb összehasonlíthatóság érdekében összevetettük a foksámok köztiség centralitás értékekkel normált eloszlását a random Erdős-Rényi, a kiindulási valamint az interakciós hálózatokban.

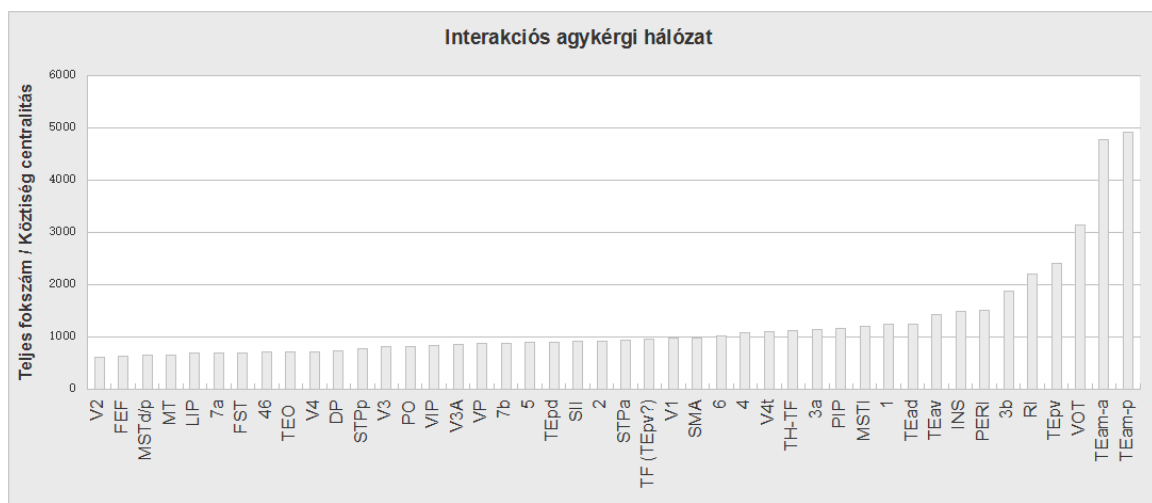
Az Erdős-Rényi hálózatokban ezek az adatok eloszlása normál, míg az agykérgi hálózatokban hatványfüggvény jellegű eloszlást követnek, hasonlóan a foksámoknál és a köztiség centralitás értékeknél tapasztaltakhoz (21-23. ábra).



21. ábra: Csúcsra vonatkoztatott köztiség centralitás értékekkel normált fokszám eloszlás a random Erdős-Rényi hálózatokban.



22. ábra: Csúcsra vonatkoztatott köztiség centralitás értékekkel normált fókuszszám eloszlás a vizuo-taktilis hálózatban.



23. ábra: Csúcsra vonatkoztatott köztiség centralitás értékekkel normált fókuszszám eloszlás az interakciós hálózatban.

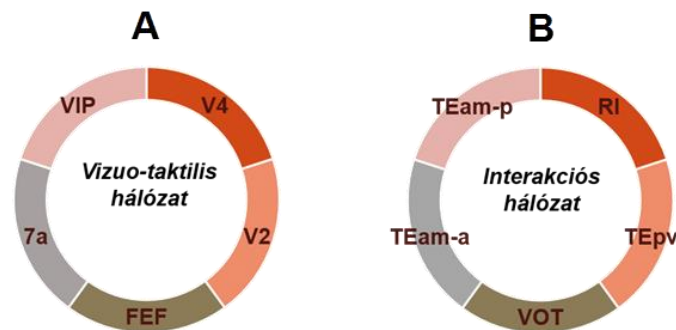
Minél magasabb egy csúcs köztiség centralitás értéke, annál több információ áramlik át rajta, és annál fontosabb szerepet tölt be más csúcsok szabályozásában. A legmagasabb értékkel rendelkező csúcsok általában, bár nem feltétlenül, “hub”-ok.

A kiindulási hálózatban az egyes csúcsokhoz tartozó köztiség centralitás értékeket mértük, a származtatott hálózatban pedig - hasonlóan a fókuszszámok esetéhez - az eredeti

áreákra átlagolt értékeket vettük figyelembe.

V.3.b. Legnagyobb köztiség centralitás értékkel rendelkező áreák a kiindulási és az interakciós hálózatokban

A kiindulási hálózat egészét tekintve a legmagasabb köztiség centralitás értékekkel a vizuális rendszerhez tartozó **V4**, **V2**, **FEF**, **7a** és **VIP** áreák rendelkeznek, amelyek egyben a legmagasabb teljes fokszámmal rendelkezők is (24. ábra). A szenzorimotoros rendszer tagjai közül a **7b**, a **6**, az **SII** és a **PERI** rendelkeznek a legmagasabb köztiség centralitás értékekkel.



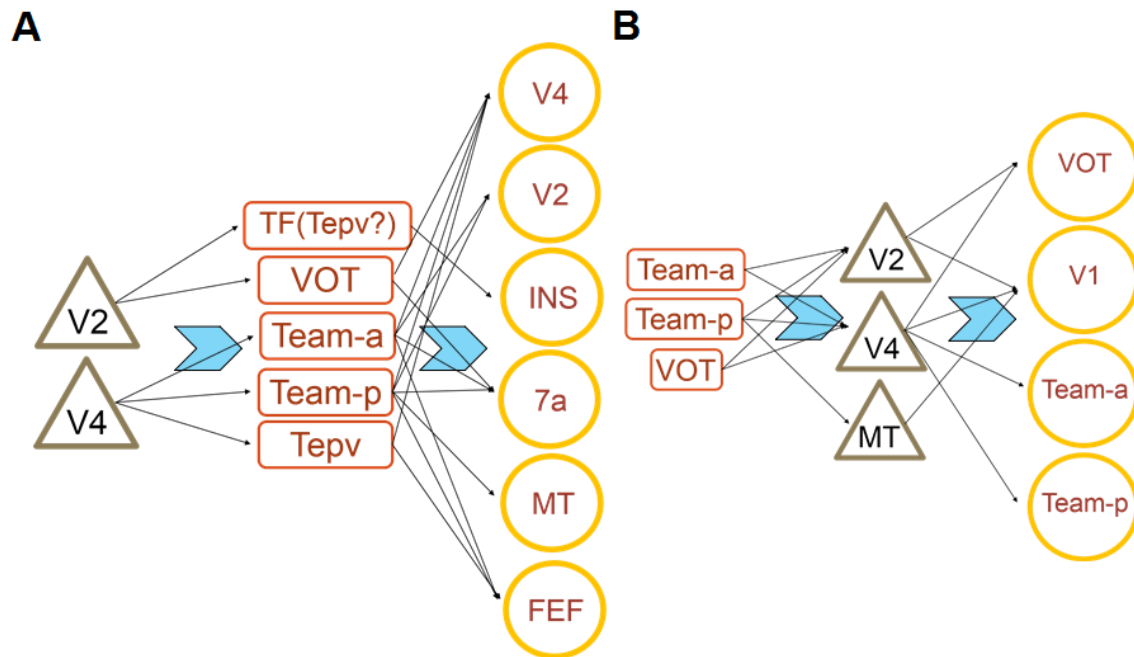
24. ábra: A vizuo-taktilis hálózat (A) és interakciós hálózat (B) legnagyobb köztiség centralitással rendelkező csúcsai

Az interakciós hálózat egészét vizsgálva a vizuális rendszerhez tartozó **TEam-p**, **TEam-a**, **VOT**, **TEpv** területeké a legmagasabb köztiség centralitás érték, ezek közül a **VOT**, a **TEam-p** és a **TEam-a** területek birtokolják a legmagasabb teljes fokszámot is (24. ábra). A szenzorimotoros rendszert tekintve a legmagasabb kimenő fokszerű területek közül való **RI** kiemelkedően magas köztiség centralitás értékkel rendelkezik. A szenzorimotoros rendszer további, magas köztiség centralitással rendelkező területei közé a **3b**, **4**, **INS**, és **PERI** áreák sorolhatóak. A kiindulási hálózatban ezek a területek rendelkeznek a legalacsonyabb fokszerűsokkal és köztiség centralitás értékekkel.

V.3.c. Legnagyobb köztiség centralitás értékkel rendelkező útvonalak az interakciós hálózatokban

Ahogy korábban a fokszámok esetében már láthattuk, az adatok összeátlagolása értékes információkat rejthet el, így a köztiség centralitások esetében is célszerű megvizsgálni az átlagolás előtti értékeket.

Ebben az esetben egyetlen új terület jelent csak meg, és az egyes áréakon átfutó útvonalak is változatosabbak. Így például a **V4** területről induló pályák a **FEF**, **MT**, **7a**, **V2** területeken végződnek, illetve vannak a **V4** területre visszakanyarodó pályák is. Ezenkívül a **V2** áréából a **V4**, **INS**, **7a** területekre is indulnak legnagyobb köztiség centralitással rendelkező pályák (25. ábra).



25. ábra: Az interakciós hálózat legnagyobb (A) és legalacsonyabb (B) köztiség centralitással rendelkező útvonalai.

V.3.d. Legalacsonyabb köztiség centralitás értékkel rendelkező útvonalak az interakciós hálózatokban

A legalacsonyabb köztiség centralitással rendelkező útvonalak a **V2**, **V4** és **MT** csúcsokon átmenő, a **TEam-p**, **TEam-a** és **VOT** csúcsokból induló és ide visszakanyarodó, valamint **V1**-be vezető útvonalai (25. ábra).

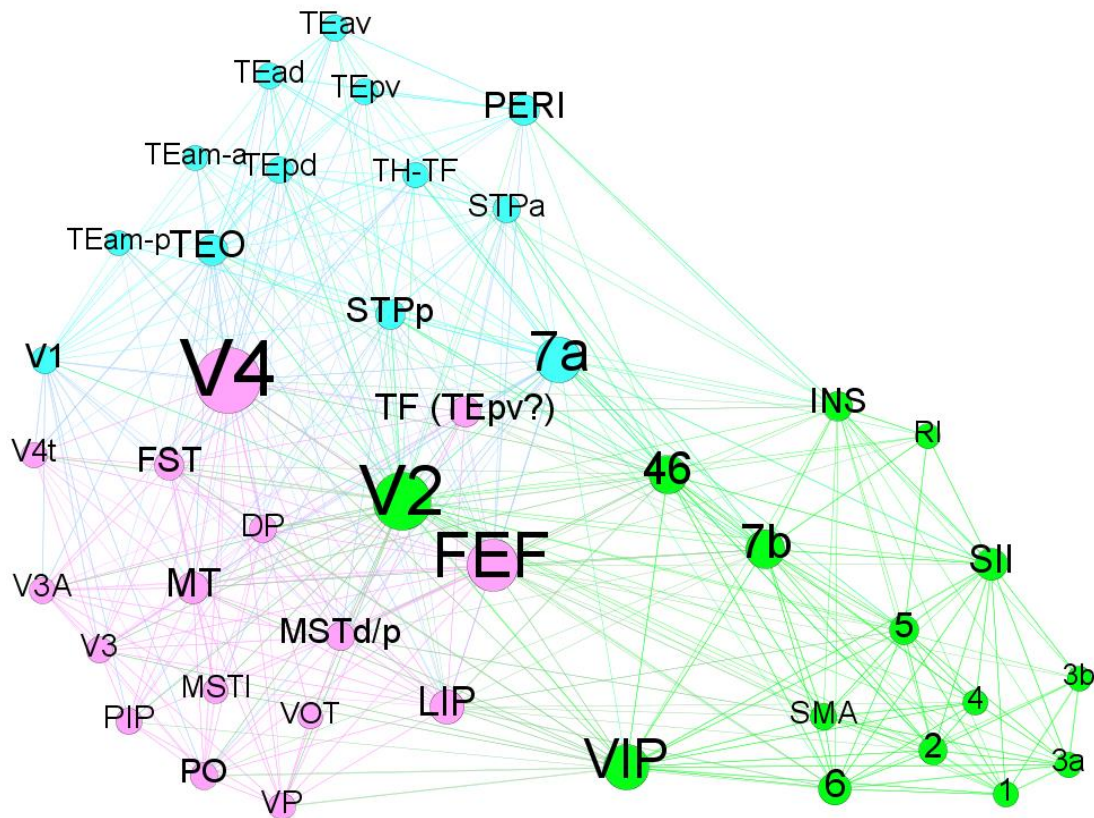
V.4. A kiindulási és interakciós hálózatok klaszterezése

V.4.a. A kiindulási és interakciós hálózatok ábrázolása modularitás osztályok alapján

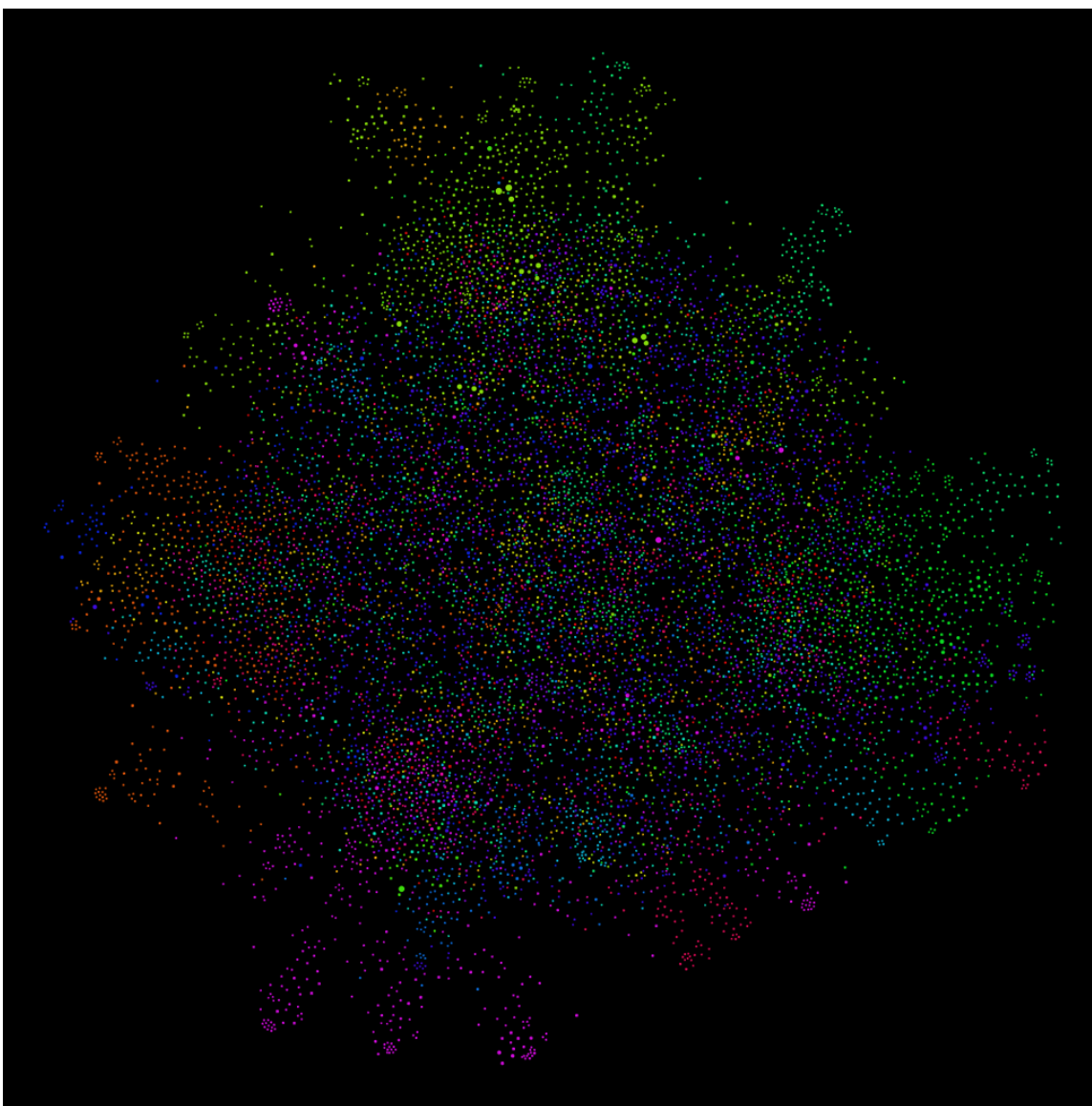
A kiindulási és származtatott hálózatokat a Gephi hálózatelemző program segítségével ábrázoltuk gráf formában.

Az ábrázolás mindkét hálózat esetében azonos paraméterekkel történt. A modularitási és köztiség centralitás értékek meghatározása után Yifan Hu algoritmussal alakítottuk ki a gráfok struktúráját (Yifan Hu, 2005). Ezt követően a modularitási osztályokhoz különböző színeket rendeltünk, így a különböző csoportok jól elkülöníthetővé váltak. A csúcsok méretét köztiség centralitás értékük szerint állítottuk be.

A kiindulási hálózat esetében három, az interakciós hálózatnál pedig tizenhét modularitási osztály különíthető el (26. és 27. ábra).



26. ábra: Modularitási osztályok a vizuo-taktilis hálózatban. A csúcsok színei modularitási osztályukat, míg méretük köztiség centralitás értéküket jelzi.



27. ábra: Modularitási osztályok az interakciós hálózatban. A csúcsok színei modularitási osztályukat, míg méretük köztsége centralitás értéküket jelzi.

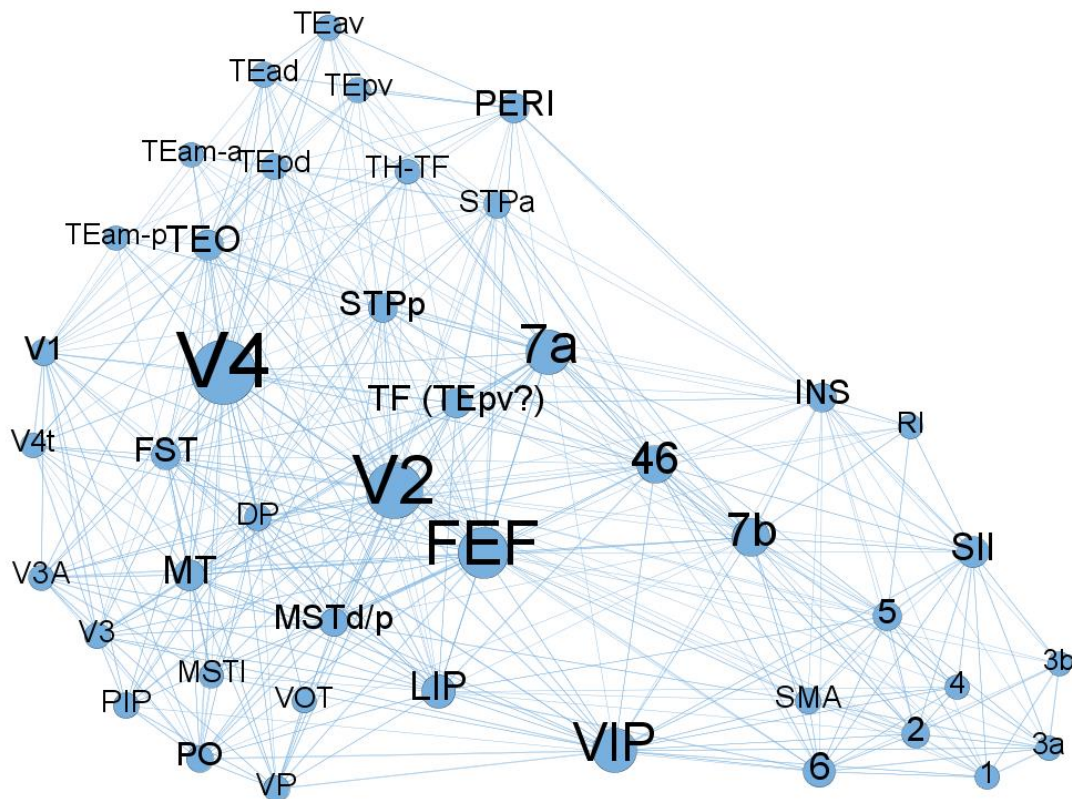
V.4.b. A kiindulási és interakciós hálózatok ábrázolása Chinese Whisper algoritmussal

A kiindulási hálózatban a Chinese Whisper algoritmus csupán egyetlen klasztert azonosított, míg az interakciós hálózat csúcsai 339 klaszterbe sorolhatóak (28. és 29. ábra).

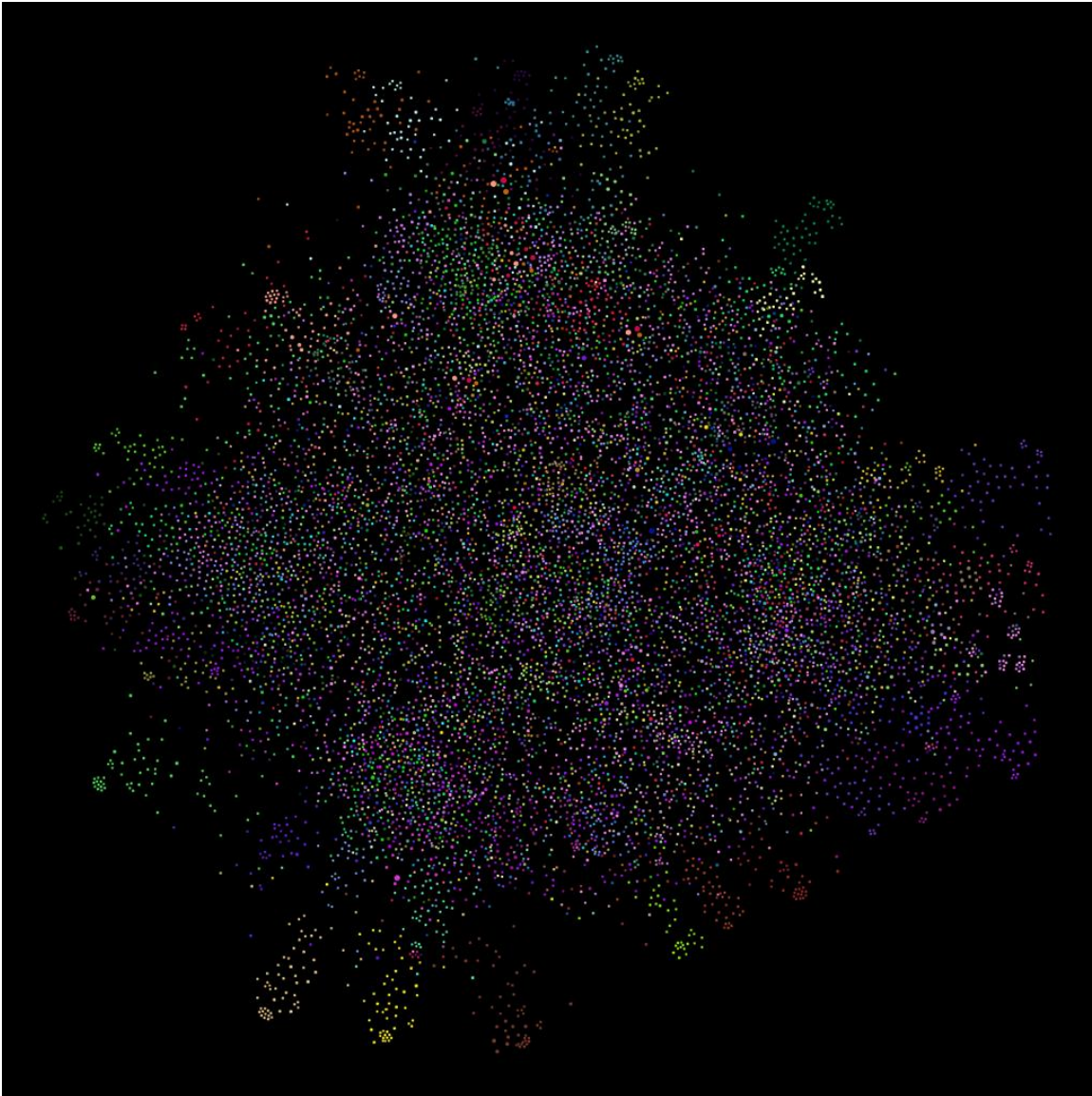
V.4.c. Átfedő klaszterek azonosítása klikk perkolációs módszer segítségével a kiindulási és az interakciós hálózatban:

A kiindulási hálózatban először $k=9$ értéknél jelennek meg átfedő klaszterek (két darab), majd $k=11$ -nél a klaszter-szám háromra nő (30. és 31. ábra).

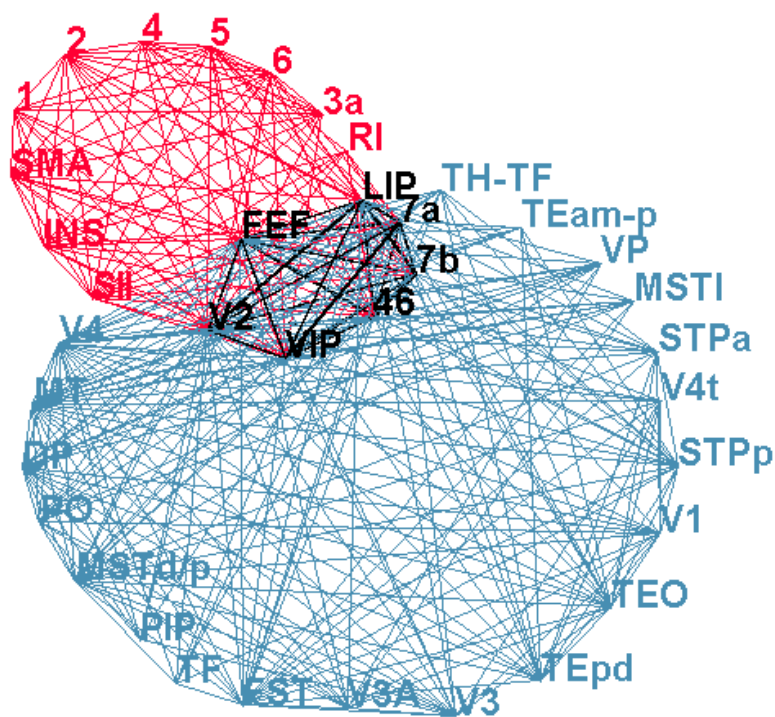
Az interakciós hálózatban nem találtunk átfedő klikkeket.



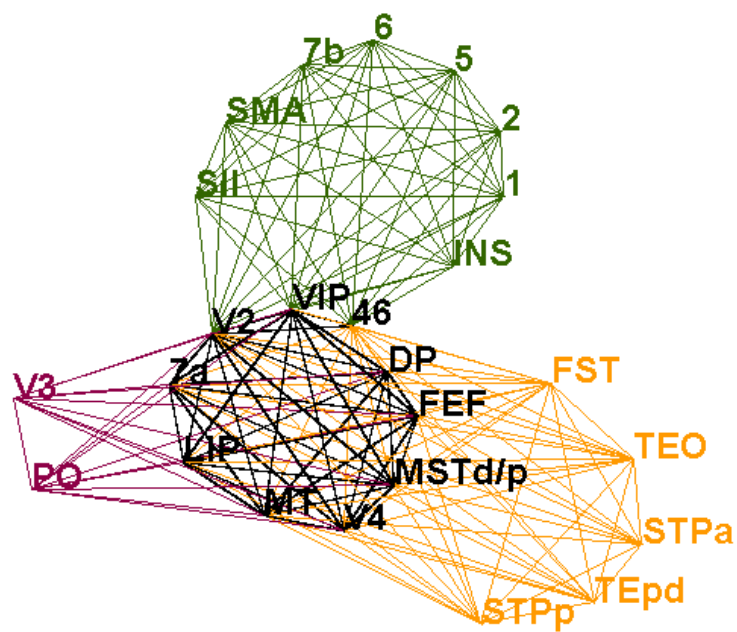
28. ábra: Chinese Whisper algoritmussal meghatározott klaszter a vizuo-taktilis hálózatban A csúcsok méretét köztiség centralitás értékük határozza meg.



29. ábra: Chinese Whisper algoritmussal meghatározott klaszterek az interakciós hálózatban. Az egyes klaszterek eltérő színnel jelennek meg a hálózatban. A csúcsok méretét köztiség centralitás értékük határozza meg.

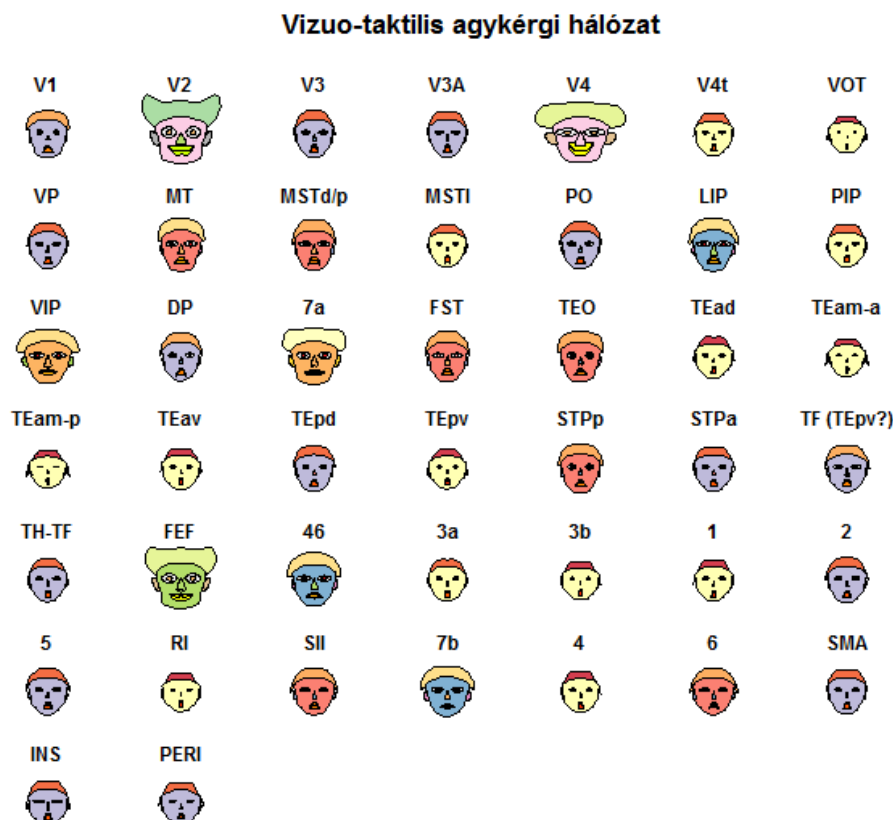


30. ábra: A kiindulási hálózat átfedő klaszterei $k=9$ értéknél. Az átfedő csúcsok fekete színnel szerepelnek.



31. ábra: A kiindulási hálózat átfedő klaszterei $k=11$ értéknél. Az átfedő csúcsok fekete színnel szerepelnek.

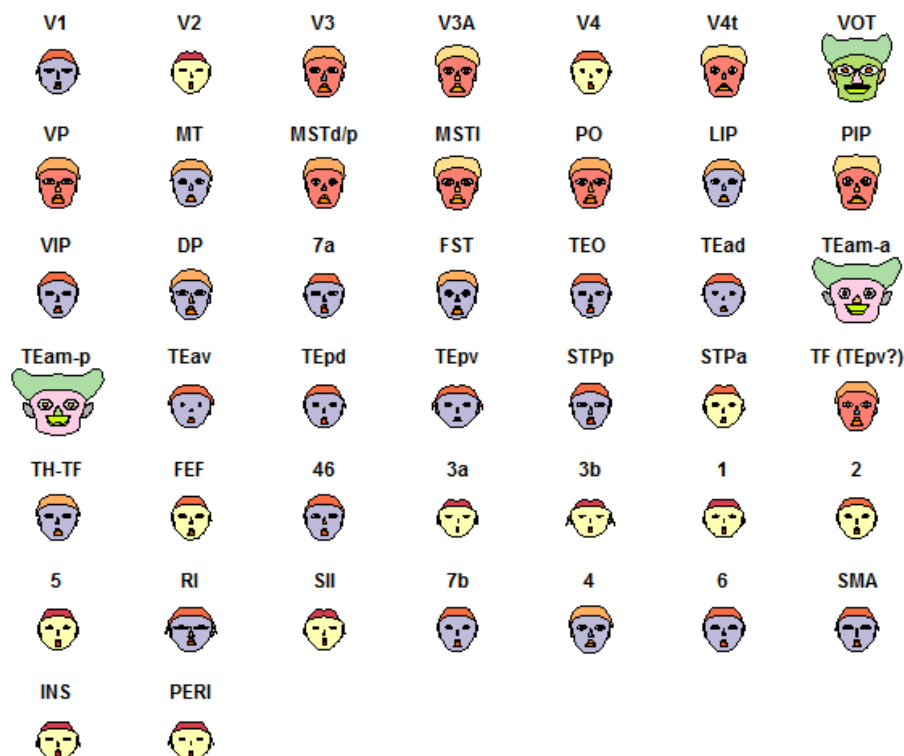
V.4.d. A kiindulási és interakciós hálózatok Chernoff arcai



32. ábra: A vizuo-taktilis hálózat Chernoff arcai. Az arcmagasság, a szájszélesség, a hajmagasság és orrszélesség a teljes fokszámot; az arcstruktúra, a szemmagasság, a hajstílus és a fülmagasság a bemeneti fokszámot; a szájmagasság, a szemszélesség és orrmagasság a kimeneti fokszámot; míg az arcszélesség, a mosoly, a hajszélesség és a fülszélesség a köztiség centralitást jelöli.

Az agykérgi területeket reprezentáló Chernoff arcok felrajzolását követően több csoport alakítható ki. Így például egy klasztert alkothatnak a **V4, VOT, MSTl, PIP, 3a, 3b, 1, RI, TEam-a, TEam-p, TEav, TEpv** areaák, vagy a **LIP, 46, és 7b** területek. Emellett szembetűnővé válnak azok az agyterületek, amelyek a leginkább eltérnek a hálózatot alkotó többi áreaától. A kiindulási hálózatban három ilyen terület található, a **V2**, a **V4** illetve a **FEF** área (32. ábra).

Vizuo-taktilis interakciós agykérgi hálózat



33. ábra: Az agykérgi interakciós hálózat Chernoff arcai. Jelölés megegyezik a 22. ábrával.

Az interakciós hálózatban szintén három, a legtöbb áréától nagyon eltérő terület fedezhető fel: ezek a **VOT**, a **TEam-a** és **TEam-p** áréák (bár érdemes megfigyelni az utóbbi két arc között meglévő jelentős hasonlóságot) (33. ábra). Ezenkívül itt is kialakíthatóak nagyobb csoportok az egyes arcok hasonlóságai alapján, így például a **V2**, **V4**, **STPa**, **FEF**, **3a**, **3b**, **1**, **2**, **5**, **SII**, **INS**, **PERI** alkothatnak egy klasztert.

VI. Diskusszió

Általános hálózati tulajdonságok a származtatott hálózatban

Az általunk vizsgált kiindulási vizuo-taktilis agykérgi hálózat 44 csúcsot és 645 irányított kapcsolatot tartalmaz. Az ebből származtatott, kéthosszúságú utakból felépülő, az áréakon keresztül zajló jelforgalmat reprezentáló interakciós hálózat 10 922 csúcsból áll, közöttük összesen 184 614 irányított él fut.

A kiindulási hálózatot a magas reciprocitás jellemzi, míg a származtatott hálózatban ez az érték több nagyságrenddel lecsökken. Ennek oka, hogy míg az eredeti hálózatban a kölcsönös kapcsolatok száma igen magas, addig a származtatott hálózatban az agykérgi területek „feldarabolódása” miatt ilyen kapcsolatok csak kis számban találhatóak. (A kiindulási hálózatra jellemző kölcsönös viszony a kéthosszúságú utak esetében megszűnik.) A reciprok kapcsolatok eltűnésével a hálózat sűrűsége is lecsökken. Az interakciós hálózatban a csúcsok számának növekedésével az átmérő és az átlagos úthossz is megnövekszik.

A kiindulási hálózat mérőszámai a hasonló méretű, random Erdős-Rényi hálózatban mértektől csak kismértékben különböznek, azonban a származtatott hálózat reciprocitása, tranzitivitása és sűrűsége jelentős negatív eltérést mutat a random gráf értékeitől. Mindez, azaz a kéthosszúságú utak esetében lecsökkenő reciprocitás és tranzitivitás, valamint ezzel együtt a sűrűség, összességében az agykérgi információáramlás nagyfokú specificitására utal: azaz a beérkező információ meghatározott útvonalakon halad a kiindulási agyterülettől a célterület felé, nem véletlenszerűen. Az útvonalak között hurkok sem fordulnak elő.

Lokális és globális hálózati tulajdonságok a származtatott hálózatban

A kiindulási és interakciós hálózatok fokszámeloszlásai hatványfüggvény jellegű lefutást mutatnak, melyek eltérnek a hasonló méretű random Erdős-Rényi hálózatok normál eloszlásától. Hasonlóan, a köztiség centralitás értékek eloszlása szintén

hatványfüggvény jellegű lefutást követ az agykérgi hálózatokban, míg a random hálózatok esetében normál eloszlást mutat. Eszerint hasonlóan a kiindulási hálózathoz, az interakciós agykérgi hálózatok karakterisztikus jellemzője is, hogy rendelkeznek kiugróan nagy és egészen alacsony fokszámú áréakkal. Ez az eredmény szintén a kérgi feldolgozás specificitására utal.

A kiindulási hálózat csúcsokra számolt köztiség centralitás értékei negatív korrelációt mutatnak a származtatott hálózat átlagolt köztiség centralitás értékeivel. Ennek oka valószínűleg az lehet, hogy a kiindulási hálózatban eredetileg kis fokszámú áréakban a feldarabolódását követően kiugró értékek jelennek meg bizonyos útvonalakon. Az értékek átlagolása során így ezek az értékek magasabb értékeket mutatnak a származtatott hálózatban.

A vizuo-taktilis hálózatban centrális helyzetűnek tekinthető területek (Négyessy *et al.*, 2006, 2008, Nepusz *et al.*, 2008):

V2- Másodlagos látókéreg, amely elsősorban a komplex alakzatok felismeréséhez kulcsfontosságú. Magas kimeneti fokszáma miatt elsősorban az információ továbbításában, szétosztásában lehet lényeges.

FEF- A frontális szemmező (*frontal eye field*) a vizuális figyelem kialakulásában és szemmozgások szabályozásában játszik fontos szerepet. Magas bemeneti és kimeneti fokszáma alapján valószínűleg a beérkezett információ feldolgozásában és továbbvitelében lényeges.

V4- A negyedleges látókéreg elsősorban a színes alakzatokra reagál, bemeneti és kimeneti fokszámai alapján a beérkező információ összegyűjtésében és továbbításában lehet fontos szerepe.

7a- Feladata elsősorban a dorzális és ventrális látórendszer összekapcsolása, multimodális área: vizuális, tapintási és proprioreceptív jeleket integrál. A figyelem kialakításában fontos szereppel rendelkezik. Szerepe leginkább a beérkezett információk szétosztásában lehet.

VIP- A ventrális intraparietális terület multimodális área: vizuális, hallási, szomatoszenzoros, vesztibuláris és szemmozgáshoz kapcsolódó ingerek reprezentációját transzformálja egy a viselkedést segítő reprezentációba. Szerepe szintén a beérkezett információ továbbításában lehet.

LIP: A laterális intraparietális terület a VIP áréához hasonló terület, amellyel együtt működve részt vesz a vizuális figyelem és a szakkádikus szemmozgás létrehozásában. Elsősorban a beérkezett multimodális információ feldolgozásában és továbbításában lehet fontos szerepe.

#46: A Brodmann área 46 a prefrontális agykéreg része, részt vesz például a figyelem, a munkamemória, a döntéshozatali képesség kialakításában. A több helyről beérkezett információkat elemzés után továbbítja a megfelelő célterületek felé.

Eddigi eredményeink alapján feltételezhető, hogy a vizuális, illetve a vizuo-taktilis hálózatban a **V2** és **V4** áréák kulcsfontosságú szereppel rendelkezhetnek az információáramlásban.

A vizuo-taktilis hálózatban inkább marginális helyzetű területek (*Négyessy et al., 2006, 2008*):

TEam-a, TEam-p, TEpv- Temporális kérgi áréák, melyek rész vesznek az objektum, és helyszínelismerésben illetve memória kialakításában. Döntően unimodális áréák.

VOT- Ventrális occipitotemporális área, unimodális feladata a színek, formák alaptulajdonságainak processzálása.

RI- Retroinzuláris terület, mely szerepel a zsigeri és emocionális információfeldolgozásban. Heteromodális área, elsődleges szerepe az információ továbbításában lehet.

Az interakciós hálózatban reverz korreláció figyelhető meg, amennyiben az eredetileg centrális, ill. marginális pozíciójú áréák ellenkező tulajdonságokat mutatnak. Így tehát a legalacsonyabb fokszámmal rendelkező kiindulási agyterületek fokszáma az interakciós hálózat átlagolt értékei között általában a legmagasabbak. Az áréák köztiség centralitás értékei a kiindulási hálózatban a legalacsonyabbak, míg a származtatott hálózat átlagolt értékei között a legmagasabbak. Ennek oka az lehet, hogy az eredetileg marginális áréák a centrális területekkel alkotott kapcsolataik révén válnak centrálissá az interakciós hálózatban, tehát szerepük elsősorban a kapcsolódó, centrálisabb área kiszolgálása lehet.

Klaszterek a származtatott hálózatban

A klaszterezési módszerek segítségével azonosíthatóak a működés szempontjából hasonló csoportok és az informácótovábbítás leghatékonyabb útvonalai (*ld. a Bevezetésben említett összefoglaló cikkek*).

A kiindulási hálózatban a létrehozott három modularitási osztály (26. ábra) néhány kivételtől eltekintve megfeleltethető a szenzorimotoros kéregnek (zöld), a ventrális látórendszernek (türkiz) és a dorzális látórendszernek (lila), ami jól megegyezik a korábbi adatokkal (*Négyessy et al., 2006*). A származtatott hálózatban megállapított csoportok azonosítása azonban még további vizsgálatokat igényel.

A *Chinese whisper* algoritmus eredményei alapján az információ torzítatlan formában terjedhet a vizuo-taktilis hálózat egészén. A származtatott hálózatban megtalált csoportok szerint azonban létezhetnek az információ átadása szempontjából kedvezőbb és kedvezőtlenebb áramlási irányok. Az agykérgi áréák jobb felbontásával tehát azonosíthatóak azok az útvonalak, amelyeken a tényleges és hatékony információcsere zajlik. Ezek azonosítása folyamatban van.

A modularitási osztályokba való csoportosítással összehasonlítva azonban a *Chinese whisper* klaszterezés kevésbé mondható jónak, hiszen a kiindulási hálózatban csupán egyetlen, míg az interakciós hálózatban túl sok klasztert alakított ki.

A *k-klikk perkolációs módszer* $k=9$ értéknél két csoportot határozott meg. A kék színnel jelölt klaszterbe a vizuális rendszer egyes területei, míg a pirossal jelölt csoportba

szensorimotoros áréák kerültek (30. ábra). $K=11$ értéknél a klaszterek száma háromra nőtt. A zöld színnel jelölt csoportban, az előző esethez hasonlóan, szenzorimotoros területek fordulnak elő, azonban a vizuális rendszerhez tartozó agyterületek két csoportra bomlottak: a ventrális látórendszer bizonyos tagjai így a sárga színnel jelölt klaszterbe, míg a dorzális látórendszerbe tartozó PO és V3 területek a lila színnel jelölt csoportba kerültek (31. ábra).

Az átfedő klaszterekben megtalálható területek mindkét esetben dorzális pályarendszeri parietális struktúrák. A vizsgált kérgi hálózat heteromodális kapcsolatait létrehozva fontos szereppel rendelkeznek a vizuo-taktilis interakciókban (Négyessy *et al.* 2006).

Az interakciós hálózat esetében a k-klikk perkoláció módszere nem hozott eredményt, amely azt valószínűsíti, hogy a hálózatban az információ párhuzamos utakon terjed, amelyek nem keresztezik egymást. Ez még további vizsgálatokat igényel.

A Chernoff arcok módszere elsősorban a kiugró értékekkel rendelkező agyterületek egyszerű azonosítására alkalmas. A kiindulási hálózat esetében a *Chernoff arcok* felrajzolását követően kiválaszthatóak azok, amelyek a hálózati mérőszámaik alapján a legeltérőbbek. A hálózatban ezek a **V2**, a **V4** és **FEF** áréákat szimbolizálóak, melyek a legmagasabb fokszámmal és köztiség centralitás értékkel rendelkeznek. Hasonlóan, a származtatott hálózatban szereplő, legmagasabb átlagolt fokszámmal és köztiség centralitás értékkel rendelkező területek térnek el a Chernoff arcok ábrázolásában is: ezek a **TEam-a**, **TEam-p** és **VOT** áréák.

Összefoglalva, a vizuo-taktilis agykérgi hálózatból származtatott interakciós hálózat segítségével feltárhatóvá válnak az információáramlásban szerepet játszó legfontosabb átkapcsolási helyek, illetve útvonalak. Eredményeink rávilágítottak a kérgi interakciók hálózatának fontos, eddig nem tárgyalt tulajdonságaira, ami erre a területre terelheti a figyelmet. Az interakciók hálózatának további vizsgálatával szeretnénk finomítani az agykérgi működésről alkotott képünket. Egyik lényeges, módszerünkkel is megválaszolható kérdés a jelenleg ismert legjobb neurális interface-ek, az ún. sokelektroda rácsok célzott implantációjára vonatkozik. Tekintettel az elektródarácsok beültetett területhez képest mért kis méretére, a pontos lokalizáció alapvető fontosságú a

leghatékonyabb adatkinyerést illetően (Schouenborg, 2011).

VII. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, dr. Négyessy Lászlónak a rengeteg segítséget, illetve hogy munkámat hasznos ötleteivel, tanácsaival segítette. Emellett köszönöm a MTA Wigner FK RMI Elméleti idegtudomány és komplex rendszerek csoportjának, hogy lehetőséget biztosítottak a csoport munkájában történő részvételre. Szintén köszönettel tartozom dr. Bálint Eszternek a vizuo-taktilis hálózat adatainak frissítéséért, valamint dr. Pollner Péternek a klaszterezések során felmerülő kérdések tisztázásban nyújtott segítségéért.

Végül köszönöm családomnak és barátaimnak a rengeteg támogatást és türelmet.

VIII. Irodalomjegyzék

1. Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., & Bullmore, E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(1), 63–72.
2. Alexander-Bloch, A., Giedd, J. N., & Bullmore, E. (2013). Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci*, 14(5), 322–336.
3. Angelucci, A., & Bressloff, P. C. (2006). Contribution of feedforward, lateral and feedback connections to the classical receptive field center and extra-classical receptive field surround of primate V1 neurons. In S. L. M. S. Martinez-Conde L.M. Martinez, J.-M. Alonso and P.U. Tse BT - Progress in Brain Research (Ed.), *Visual Perception Fundamentals of Vision: Low and Mid-Level Processes in Perception* (Vol. Volume 154, Part A, pp. 93–120).
4. Ashaber, M., Pálfi, E., Friedman, R. M., Palmer, C., Jákli, B., Chen, L. M., & Négyessy, L. (2014). Connectivity of somatosensory cortical area 1 forms an anatomical substrate for the emergence of multifinger receptive fields and complex

feature selectivity in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Journal of Comparative Neurology*, 522(8), 1769-1785.

5. Barone, P., Batardiere, A., Knoblauch, K., Kennedy, H., & Dy, M. L. H. (2000). Laminar Distribution of Neurons in Extrastriate Areas Projecting to Visual Areas V1 and V4 Correlates with the Hierarchical Rank and Indicates the Operation of a Distance Rule, 20(9), 3263–3281.
6. Bestmann, S., Ruff, C. C., Blankenburg, F., Weiskopf, N., Driver, J., & Rothwell, J. C. (2008). Mapping causal interregional influences with concurrent TMS-fMRI. *Experimental Brain Research*, 191(4), 383–402.
7. Biemann, C. (2006). Chinese Whispers - an Efficient Graph Clustering Algorithm and its Application to Natural Language Processing Problems. *In Proceedings of the first workshop on graph based methods for natural language processing* (pp. 73-80). Association for Computational Linguistics.
8. Blondel, V. D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R., & Lefebvre, E. (2008). Fast unfolding of communities in large networks, 6. Physics and Society; Statistical Mechanics; Computers and Society; Data Structures and Algorithms.
9. Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277–90.
10. Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 10(3), 186–198.
11. Chernoff, H., Association, S., & Jun, N. (1973). The Use of Faces to Represent Points in K-Dimensional Space Graphically. *Journal of the American Statistical Association*, 68(342), 361–368.
12. Defelipe, J. (2011). The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5(May), 29.
13. Derényi, I., Palla, G., & Vicsek, T. (2005). Clique Percolation in Random Networks. *Physical Review Letters*, 94(16), 160202.
14. Fallani, F. D. V., Richiardi, J., Chavez, M., & Achard, S. (2014). Graph analysis of functional brain networks: practical issues in translational neuroscience. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, (369).

15. Hilgetag, C. C., & Grant, S. (2000). Uniformity, specificity and variability of corticocortical connectivity. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 355(1393), 7-20.
16. Hu, Y. (2005). Efficient, high-quality force-directed graph drawing. *Mathematica Journal*, 10(1), 37–71.
17. Jessica L. MacDonald, Ryann M. Fame, Eiman Azim, Sara J. Shnider, Bradley J. Molyneaux, Paola Arlotta, J. D. M. (2012). Specification of cortical projection neurons: transcriptional mechanisms. *Developmental Neuroscience: A Comprehensive Reference*, (1).
18. Kötter, R., & Stephan, K. E. (2003). Network participation indices: characterizing component roles for information processing in neural networks. *Neural Networks : The Official Journal of the International Neural Network Society*, 16(9), 1261–75.
19. Lanciego, J. L., & Wouterlood, F. G. (2011). A half century of experimental neuroanatomical tracing. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 42(3), 157–183.
20. Lee, W.-C. A., Huang, H., Feng, G., Sanes, J. R., Brown, E. N., So, P. T., & Nedivi, E. (2006). Dynamic remodeling of dendritic arbors in GABAergic interneurons of adult visual cortex. *PLoS Biology*, 4(2), e29.
21. Markov, N. T., Misery, P., Falchier, a, Lamy, C., Vezoli, J., Quilodran, R., Knoblauch, K. (2011). Weight consistency specifies regularities of macaque cortical networks. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 21(6), 1254–72.
22. Mountcastle, V. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain*, 120(4), 701–722.
23. Négyessy, L., Nepusz, T., Kocsis, L., & Bazsó, F. (2006). 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(7), 1919-1930.
24. Négyessy, L., Nepusz, T., Zalányi, L., & Bazsó, F. (2008). Convergence and divergence are mostly reciprocated properties of the connections in the network of cortical areas. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 275(1649), 2403-2410.
25. Négyessy, L., Pálfi, E., Ashaber, M., Palmer, C., Jákli, B., Friedman, R. M., ... & Roe, A. W. (2013). Intrinsic horizontal connections process global tactile features in

the primary somatosensory cortex: Neuroanatomical evidence. *Journal of Comparative Neurology*, 521(12), 2798-2817.

26. Nepusz T., Négyessy L., Tusnányi G., Bazsó F. (2008) Reconstructing cortical networks: case of directed graphs with high level of reciprocity. Chapter 8 in *Handbook of Large-Scale Random Networks*, eds.: Béla Bollobás, Róbert Kozma, Dezső Miklós. Springer-Verlag
27. Nicolas-Alonso, L. F., & Gomez-Gil, J. (2012). Brain computer interfaces, a review. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 12(2), 1211–79. Palla, G., & Der, I. (2005). Uncovering the overlapping community structure of complex networks in nature and society. *Nature*, 435(7043), 814–818.
28. Schouenborg, J. (2011). Biocompatible multichannel electrodes for long-term neurophysiological studies and clinical therapy- Novel concepts and design. *Trace Metals and Other Contaminants in the Environment*, 194, 61-70.
29. Shipp, S. (2007). Structure and function of the cerebral cortex. *Current Biology : CB*, 17(12), R443–9.
30. Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M., & Hilgetag, C. C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 418–25.
31. Sporns, O. (2003). Graph theory methods for the analysis of neural connectivity patterns. In *Neuroscience Databases* (pp. 171-185). Springer US.
32. Szentágothai János (1978) The neuron network of the cerebral cortex: A functional interpretation. *Proc. Roy. Soc. London Ser. B* 201: 219-248
33. Van Rooij, A. CM, and H. S. W. (1965). The interchange graph of a finite graph. *Acta Mathematica Hungarica*, 16(3), 263–269.

I. számú függelék

Tudományos Diákköri munkám során témavezetőm útmutatása alapján az alábbi feladatokat végeztem el:

- ❖ A dr. Bálint Eszter által frissített hálózati adatokat bináris (0 és 1 értékekből álló) mátrixxá alakítottam.
- ❖ R környezetben az *igraph* programcsomag segítségével a bináris mátrixból megalkottam a kiindulási hálózatot reprezentáló gráfot, majd ebből a gráfból két származtatást követően létrehoztam az interakciós hálózat második vonalgráfját.
- ❖ Szintén R környezetben az *igraph* csomagok segítségével az alábbi általános hálózati mérőszámokat határoztam meg a kiindulási és az interakciós hálózatokban: átmérő, sűrűség, átlagos úthossz, reciprocitás, tranzitivitás, teljes fokszám, bemenő és kimenő fokszámok, csúcsra vonatkoztatott köztiség centralitás.
- ❖ A kiindulási hálózattal azonos csúcs- és élszámmal rendelkező random Erdős-Rényi gráfokat generáltam (100 alkalommal), majd meghatároztam ezek általános hálózati mérőszámait is. Végül az egyes mérőszámokat összeátlagoltam. A random hálózatokból is elvégeztem a második származtatást, és itt is vizsgáltam a hálózati mérőszámokat, majd az átlagolást is elvégeztem.
- ❖ A klaszteranalízisek elvégzéséhez Gephi programot használtam. Először meghatároztam a modularitási értékeket, majd Yifan Hu algoritmus segítségével modularitási osztályokat kerestem mind a kiindulási, mind az interakciós hálózatokban. Emellett a Chinese Whisper algoritmust is lefuttattam mindkét hálózaton.
- ❖ CFinder program segítségével a-klikk perkolációt is lefuttattam mindkét hálózaton.
- ❖ Végül R környezetben *aplpack* program segítségével a Chernoff arcok módszerével ábrázoltam mindkét hálózatot.