

# Az agyi neuronhálózatok szerepe a demenciák kialakulásában: vizsgálati módszereink az optogenetikától a mesterséges intelligenciáig

HANGYA BALÁZS

## THE ROLE OF BRAIN NEURAL NETWORKS IN THE DEVELOPING DEMENTIA: OUR RESEARCH METHODS FROM OPTOGENETICS TO ARTIFICIAL INTELLIGENCE

**BEVEZETÉS** – A Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet Rendszer-Neurobiológia Kutatócsoportjában a fő célkitűzésünk a kognitív folyamatok agyi mechanizmusainak jobb megértése. A tanulás, memória, figyelem és döntéshozás idegrendszeri alapjait nemcsak normális körülmények között, hanem kóros állapotokban is vizsgáljuk, különös tekintettel a neurodegeneratív demenciákra, mint az Alzheimer- és a Parkinson-kór.

**MÓDSZEREK** – Fő „profilunk” állatkísérletek végzése, de ezek mellett klinikai partnerekkel együttműködésben humán vizsgálatokat is végzünk. A sokcsatornás, azaz multidimenzionális elektrofiziológiai jeleket mind klasszikus és modern statisztikai eszközökkel, mind a gépi tanulás új és hatékony algoritmusaival elemezzük.

**EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK** – Ebben a cikkben bemutatom a csoportunk működését, különös tekintettel a mesterségesintelligencia-alkalmazásokra.

**INTRODUCTION** – In the Laboratory of Systems Neuroscience of the Institute of Experimental Medicine, our main objective is the better understanding of the brain mechanisms of cognitive functions. We investigate the nervous system basis of learning, memory, attention and decision-making not only in normal conditions but also in pathological ones, especially concerning the neurodegenerative dementias such as Alzheimer’s and Parkinson’s disease.

**METHODS** – Our main profile is conducting animal studies, but we carry out human research too in collaboration with clinical partners. We analyse multichannel, i.e. multidimensional electrophysiological signals using both classical and modern statistical methods and new and powerful machine learning algorithms.

**RESULTS AND CONCLUSIONS** – This study presents the activity of our team, while focusing on artificial intelligence applications.

**neurodegeneratív demencia,  
kolinerg pályák, neuronhálók,  
optogenetika, mesterséges intelligencia,  
Alzheimer-kór**

**neurodegenerative dementia,  
cholinergic pathways, neural networks,  
optogenetics, artificial intelligence,  
Alzheimer’s disease**

dr. HANGYA Balázs (levelezési cím/correspondence): Lendület Rendszer-Neurobiológia Kutatócsoport, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet/Lendület Laboratory of Systems Neuroscience, Institute of Experimental Medicine; H-1083 Budapest, Szigony u. 43. E-mail: hangya.balazs@koki.hun-ren.hu

Érkezett: 2023. október 24. Elfogadva: 2023. november 10.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0625>

Laborunk (<http://hangyalab.koki.hu/>) 2015. szeptember 1-jén alakult a Magyar Tudományos Akadémia Lendület Pályázatának támogatásával (1. ábra). A pályázat célja a basalis elöagy működésének jobb megértése volt, különös tekintettel a basalis elöagy kolinerg sejtjeinek tanulás- és memória-folyamatokban betöltött szerepére.

Neuroanatómia: A basalis elöagy összefüggő, bár anatómiailag heterogén magcsoport az elöagy mély kéreg alatti régióiban, mely rostralisán a medialis septummal kezdődik, és caudalis irányban a Broca-féle diagonális köteggel, a substantia innominatával és a nucleus basalisszal (Meynert-mag) folytatódik. Míg a medialis septum (humánban a sep-



1. ábra. A Lendület Rendszer-Neurobiológia Kutatócsoport

tum pellucidum területén) median struktúra, a caudalisabban elhelyezkedő basalis előagyi magok kétoldaliak. Ezeket a magokat összeköti a kolinerg vetítő sejtek jelenléte: az itt található kolinerg neuronok távoli kérgi és kéreg alatti területekre küldik axonjaikat. A medialis septum fontos célterülete a hippocampus, míg a Meynert-mag látja el kolinerg beidegzéssel a neocortex jelentős részét (1).

Neurofiziológia: A kolinerg sejtek különleges jelentőségét az adja, hogy progresszív degenerációjukat már a 80-as években összefüggésbe hozták az Alzheimer-kór tüneteivel: a humán post mortem mintákban talált kolinergsejtszám-csökkenés erős korrelációt mutatott a kognitív hanyatlás mértékével (2, 3). Állatkísérletes modellekben végzett laesió, elektromos stimulációs és farmakológiai kísérletekkel megmutatták, hogy a kolinerg rendszer szükséges a tanulás és memória megfelelő működéséhez (4, 5). Humán betegekben az arteria communicans anterioron előforduló agyi aneurysmák rupturája olyan, a féltekék közé hatoló artériás, úgynevezett „jet bleeding” vérzést okozhat, mely a medialis septum szelektív laesiójához vezethet. Ilyen betegekben klasszikus Korszakov-triász (anterográd és retrográd amnézia, confabulatio) írtak le (6, 7), mely szintén a basa-

lis előagy memóriában és tanulásban betöltött fontos szerepét erősíti. Mindazonáltal a kolinerg sejtek aktivitása éber, különböző viselkedésformákkal elfoglalt (azaz „viselkedő”) emlősökben nem volt ismert, mivel idegsejtípusok in vivo azonosítása csak erősen korlátozottan volt lehetséges. Ezen aktivitások megismerése fontos lenne, mert ettől remélhetjük a célzottabb terápiás eljárások megjelenését a kolinerg sejteket érintő neurodegeneratív dementiákban, például kolinerg altípusok specifikus farmakológiai targetálását, vagy a kolinerg rendszer normális aktivitását mimikáló, vagy akár helyreállító closed loop mélyagyi stimulációs protokollokat.

## A kutatócsoport módszerei

A kétezres évek közepén berobbanó optogenetikai módszerek (8) lehetővé tették a genetikailag definiálható neurontípusok hatékonyabb in vivo azonosítását.

Az optogenetika olyan biológiai technika, amely fényt használ a sejtek aktivitásának szabályozására. Röviden: különböző mikroorganizmusokból származó gyors kinetikájú fényérzékeny membrán-ioncsatornákat vagy

ionpumpákat (opszinokat) ki lehet fejezteni specifikus promóter által meghatározott sejtcsoporttal. Ezután megfelelő hullámhosszú fény segítségével ezek a sejtek az ionszűrőnek vezetőképességétől függően serkenthetővé vagy gátlhatóvá válnak (2. ábra).

Laboratóriumunkban, kihasználva például, hogy az acetilkolin szintézisét végző kolin-acetiltransferáz (ChAT) szelektíven a kolinerg sejtekben fejeződik ki, a ChAT gén promótere által meghatározott módon kifejeztetjük a fényérzékeny channelrhodopsin membránfehérjét a kolinerg sejtekben. A channelrhodopsin egy nem szelektív kationcsatorna, mely fény hatására depolarizálja, azaz aktiválja a kolinerg neuronokat.

Lényegében az extracelluláris elektrofiziológiai felvételeken a fényre aktiválódó neuronok, ebben az esetben tehát a kolinerg neuronok azonosíthatóvá váltak élő állatokban, akár kvázi azonos időben (9).

Hogyan történik az így nyert genetikailag azonosított neuronokból származó elektrofiziológiai felvételek kiértékelése? Egyrészt hagyományos lineáris statisztikai eszközökkel, melyek a konvolúció matematikai műveletén alapulnak, és megmutatják, hogy átlagosan milyen módon és mértékben aktiválódnak vagy gátlódnak az idegsejtek eltérő időpontokban vagy különböző eseményekkel összefüggésben.

A konvolúció mint művelet, leegyszerűsítve, adatsorok jellemzőinek kinyerését végzi. Úgy működik, hogy egy kis mátrixot, mintegy szűrőt „csúsztatunk” a bemeneti adatokon, és minden egyes helyen kiszámítjuk a pontszorzatot. A kimenet egyfajta jellemzőkép.

Másrészt a mesterséges intelligencia (MI) modern módszereivel: a gépi tanulás legújabb klasszifikációs algoritmusait szolgálatba állíthatjuk az agykutatás „klasszifikációs” problémáinak megoldására. Vizsgálhatjuk például, hogy milyen altípusokba tartoznak egy adott terület neuronjai akár aktivitásmintázatok, akár génextpressziójuk alapján, de kategorizálhatjuk az agyi aktivitásokat egy absztraktabb szinten, legyen szó akár sejtszintű elektrofiziológiai regisztrátumokról, sokcsatornás elektroencefalogram (EEG) vagy helyi mezőpotenciál-elvezetésekről.

Az egyik MI módszer, a mesterséges neuronháló inspirációját az agy neuronális hálózatai szolgáltatták, ahol egy-egy idegsejt számos



2. ábra. Az optogenetikai módszerek genetikailag azonosított neuronok aktivitásának fényvel történő manipulálását teszik lehetővé. A módszer a jövőben akár a humán terápiás repertoárba is bekerülhet. Sviatkó Katalin ábrája

másik idegsejt aktivitását befolyásolja axonjain keresztül. Jelenlegi tudásunk szerint az idegrendszerben a tanulás egyik fő mechanizmusa a sejtek közötti szinaptikus kapcsolatok erősségének dinamikus változása. Hasonlóan, a mesterséges neuronális háló a kapcsolatok erősségének, más szóval „súlyának” változásain keresztül „tanulnak”.

Az agyban felhalmozott tudás egy része az egyén életében bekövetkező tanulás eredménye, számos eleme azonban genetikailag meghatározott, és az evolúció évmilliók által felhalmozott „tudásának” tekinthető. Mikor felfedezték, hogy a mesterséges intelligenciák súlyosan „szakbarbárok”, azaz míg rendkívül jól teljesítenek egy specifikus feladatban, minden más területen reménytelenül alulmaradnak az aggyal összehasonlítva, akkor megpróbálták ezt az evolúciós tanulást átültetni a mesterséges intelligencia nyelvére (10). Ez az úgynevezett „transfer learning”, melynek során egy korábban már tanított mesterséges intelligencia nagy részét érintetlenül hagyják, míg egy kis részét megújítva egy új feladatra tanítják, és vizsgálják, hogy a korábbi „tudás” milyen mértékben segíti az új tanulást. Ezek a példák mutatják, hogy az idegrendszer működésének megértése számos ponton inspirálhatja és segítheti a mesterséges intelligenciák fejlesztésének tudományát. Például felmerül, hogy az agyhullámok, vagy neuronális oszcillációk, és az általuk reprezentált szinkronizációs mechanizmusok implementálhatóak-e a gépi tanulásban? Hatékonyabbá válnának-e ettől a klasszifikációs algoritmusok? Az agykutatás és a mesterséges intelligencia kutatás között tehát kétirányú kapcsolat áll fenn, mely egyre több ponton áthatja a kutatásainkat.

## A kutatócsoport eredményei, az eredmények alkalmazhatósága

Munkacsoportunkkal azt tűztük ki célul, hogy megismerjük a kolinerg sejtek normális aktivitását figyelmi és tanulási folyamatok alatt. A New York állambeli Cold Spring Harbor Laboratory-ban végzett, korábbi posztdoktori kutatásaim során egereket tanítottam egy olyan asszociációs tanulási feladatra, ahol különböző magasságú hangok jutalmat vagy büntetést jeleztek előre. Az egereknek sokszor halk hangokra kellett gyorsan reagálniuk zajos környezetben, ezért a feladat végzése erős fenntartott figyelmet igényelt a stimulust megelőző periódusban. Ugyanakkor a stimulust követően a tanulási komponens került előtérbe, hiszen az egereknek meg kellett jegyezniük, hogy milyen ingerre milyen válaszreakció járt jutalommal, avagy büntetéssel. Fő eredményünk az volt, hogy a kolinerg sejtek gyorsan és hatékonyan aktiválódtak büntetés és jutalom után, azt sugallva, hogy a kolinerg rendszer pozitív és negatív megerősítést követő gyors, millisekundum pontosságú aktivációja fontos szerepet játszik a plaszticitás szabályozásában és az asszociatív tanulásban (11).

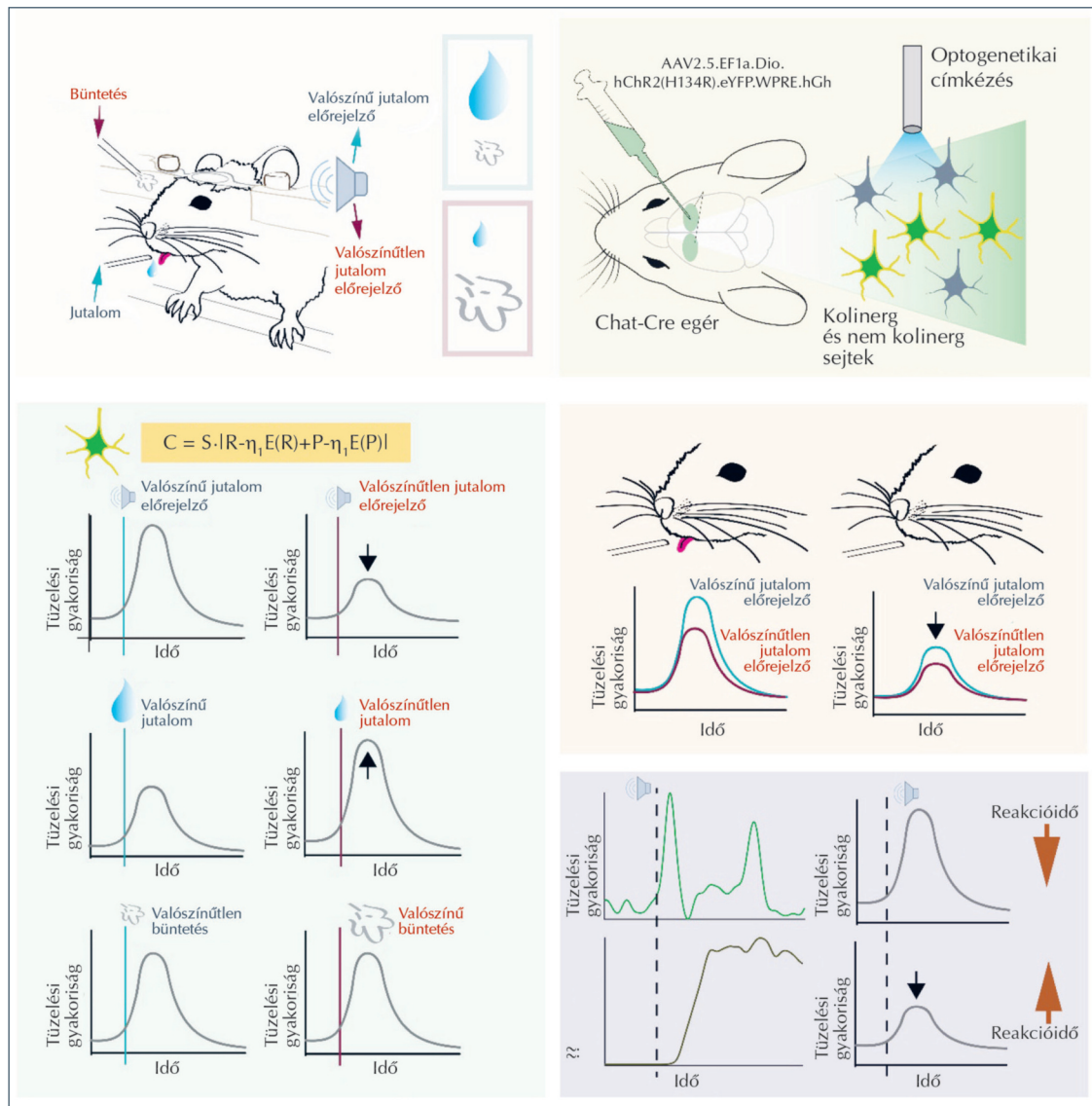
2015-ben megalapítottam önálló laboromat a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetben, ahol folytatva ezt a kutatási irányt azt vizsgáltuk, hogy a kolinerg sejtek aktivitása tükrözi-e az egerek jutalommal kapcsolatos várakozásait. Megállapítottuk, hogy minél váratlanabb egy jutalom, annál nagyobb az általa kiváltott kolinerg aktivitás. Sőt, a kolinerg sejtek nemcsak magára a jutalomra, hanem már jutalmat előre jelző, egyébként semleges szenzoros ingerek hatására is aktiválódnak, és minél nagyobb eséllyel követi ezeket az ingereket jutalom, annál erősebb ez az aktiváció (12). Ezek a tulajdonságok felvetik, hogy a kolinerg neuronok – a dopaminerg sejtekhez hasonló módon – a jutalom előrejelzés megváltozását, „hibáját” kódolják: ha nagyobb a jutalom előfordulása a korábban vártakhoz képest, ezt megemelkedett aktivitással jelzik. Ugyanakkor negatív valenciájú ingerekre: büntetésre is aktiválódnak – ezt a típusú kódolást „salience coding”-nak nevezik, amikor a sejtek a vártnál „fontosabb” szenzoros ingerekre aktiválódnak, azok valenciájától függetlenül (3. ábra). Ezt a megállapítást egy matematikai modell segítségével is megerősítettük.

A kísérletek során azt is felfedeztük, hogy a kolinerg sejtek tüzelési mintázatuk alapján nem alkotnak homogén populációt, hanem kétféle kolinerg sejtípus különíthető el. A reguláris sej-

tek egyenletes, ritmikus tüzelést mutatnak, míg az úgynevezett „burst” tüzelésű sejtek akciós potenciálsomagokban, nagy frekvenciás bursókban tüzelnek (13). Jelenleg ennek a fenotípusos sokféleségnek a genetikai okait kutatjuk. Ennek érdekében – a Zürichi Egyetemen dolgozó dr. Földy Csaba csoportjával együttműködésben – a kolinerg sejtek elektrofiziológiai és genetikai tulajdonságait párhuzamosan regisztráltuk, olyan módon, hogy akut in vitro kísérletekben intracelluláris elektrofiziológiai méréseket végeztünk fluoreszcensen jelölt kolinerg sejtekből, majd a sejtek citoszolját mintavételeztük, és mRNS-szekvenálást végeztünk. Ezáltal megismertük 80 kolinerg neuron elektrofiziológia tulajdonságait és génexpressziós mintázatát.

De hogyan lehet megállapítani, hogy a különböző mértékben kifejeződő mintegy 11 ezer gén közül melyek fontosak a kolinerg altípusok meghatározásában? Itt újra belép a mesterséges intelligencia: különböző gépi tanulási algoritmusokat futtattunk, hogy megállapítsuk, milyen valószínűséggel tudják a kolinerg neuronokat burstös és reguláris osztályokba sorolni. Az ismertebb gépi tanulási algoritmusok közül az XGBoost teljesített legjobban, mely körülbelül 70%-os találati arányt ért el. Ennél is jobban teljesített a Számítástechnikai és Automatizálási Kutatóintézet (SZTAKI) munkatársai, a dr. Viharos Zsolt és kollégái által fejlesztett adaptív hibrid jellemző válogató algoritmus, amely 80% fölötti detekciós rátát mutatott (14). Ez azért is impresszív, mert a gépi tanulási algoritmusok többnyire akkor teljesítenek jól, amikor nagy mennyiségű adat áll rendelkezésükre. Ezzel szemben a 11 ezer dimenziós génexpressziós térben „elszórt” 80 adatpont notóriusan nehéz klasszifikációs problémát jelent.

Ha egy gépi tanulási algoritmus jól klasszifikál, érdemes feltenni a kérdést, mely gének voltak a legmeghatározóbbak a predikciók létrehozásában. A SZTAKI munkatársaival (dr. Viharos Zsolt és Hoang László) a Mesterséges Intelligencia Nemzeti Laboratórium keretében történő együttműködés során feltárt gének által kódolt fehérjék expresszióját egér, majom és humán post mortem agyszövetben validáltuk. További terveink között szerepel, hogy a burstös és reguláris kolinerg altípusok Alzheimer-kórban betöltött esetleges szelektív szerepét vizsgáljuk (15). A mesterséges intelligencia algoritmusai segítségével feltárt gének által kódolt fehérjék specifikus farmakológiai targetálásával potenciálisan altípus szelektív hatások érhetőek el, melyek új farmakoterápiás lehetőségeket teremthetnek Alzheimer-kóros betegek kezelésére.



3. ábra. A basális előagy kolinerg sejtei a jutalom előrejelzési hiba abszolút értékével korreláló aktivitást mutatnak. Balra fent: pavlovi kondicionálás során hangingereket társítottunk jutalommal és büntetéssel egerekben. Jobbra fent: a kolinerg neuronokat optogenetikai módszerekkel azonosítottuk. Balra lent: a kolinerg neuronok megnövelték a tüzelésüket jutalom, büntetés és a jutalmat előre jelző hangingerek után. Jobbra lent: a kolinerg sejtek aktivitása alapján lehetséges az egerek reakcióidejének előrejelzése. Hegedűs Panna ábrája Mackenzie Mathis rajzának felhasználásával (SciDraw, <https://doi.org/10.5281/zenodo.3925907>)

Az Alzheimer-kór és általánosabban a neurodegeneratív demenciák más módon is megközelíthetőek a mesterséges intelligencia eszközeivel. Egyre inkább előtérbe kerül a korai detekció fontossága, például az Alzheimer-kór potenciális előjelének tekinthető Mild Cognitive Impairment (MCI) időben történő felismerése. E tekintetben ígéretes irány EEG-biomarkerek keresése, ahol a gépi tanuló algoritmusok alkalmasak lehetnek olyan komplex összefüggések megtanulására, melyeket humán megfigyelők nem tudnak azonosítani (16, 17). Ezzel összefüggésben egy

ERC POC (Proof of Concept) pályázat keretében olyan EEG-jeleket keresünk mesterséges intelligencia segítségével, melyek a Parkinson-kórban gyakran fellépő kognitív zavarokat kísérik. Ilyen biomarkerek segíthetnek abban, hogy a betegek terápiája során ne csak a motoros funkcióra, hanem a jól kvantifikált kognitív funkciókra is kellő gondot lehessen fordítani. Ennek érdekében a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikájával és az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézzel együttműködve EEG-t rögzítünk Parkinson-kóros bete-

geknél olyan kognitív pszichometriai feladatok során, melyek a döntéshozás szempontjából releváns viselkedési változók (például gátló kontroll, megerősítéses tanulás) számszerűsítését segítik (például stop szignál reakcióidő feladat, sztochasztikus jutalmazás feladat).

## Összegzés

Összefoglalva azt remélhetjük, hogy a mesterséges intelligencia módszereit a korábbi viselkedé-

si, elektrofiziológiai, optogenetikai és statisztikai módszerekkel kombinálva szignifikáns előrelépéseket tudunk tenni az agy normális működésének megértésében, a neuropszichiátriai megbetegedések korai diagnózisának felállításában és a terápiás eljárások optimalizálásában egyaránt.

## TÁMOGATÁS

Európai Tanács ERC POC 101123104, Magyar Tudományos Akadémia NAP2022-I-1/2022, Európai Unió RRF-2.3.1-21-2022-00004 Mesterséges Intelligencia Nemzeti Laboratórium.

## Irodalom

- Mesulam M-M, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (Substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1983;214:170-97. <https://doi.org/10.1002/cne.902140206>
- Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217:408-414. <https://doi.org/10.1126/science.7046051>
- Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982;215:1237-9. <https://doi.org/10.1126/science.7058341>
- Wrenn CC, Wiley RG. The behavioral functions of the cholinergic basal forebrain: lessons from 192 IgG-SAPORIN. *Int J Dev Neurosci* 1998;16:595-602. [https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(98\)00071-9](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(98)00071-9)
- McGaughy J, Dalley JW, Morrison CH, Everitt BJ, Robbins TW. Selective behavioral and neurochemical effects of cholinergic lesions produced by intrabasal infusions of 192 IgG-saporin on attentional performance in a five-choice serial reaction time task. *J Neurosci* 2002;22:1905-13. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-05-01905.2002>
- Damasio AR, Graff-Radford NR, Eslinger PJ, Damasio H, Kassel N. Amnesia following basal forebrain lesions. *Arch Neurol* 1985;42:263-71. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060030081013>
- Irle E, Wowra B, Kunert HJ, Hampf J, Kunze S. Memory disturbances following anterior communicating artery rupture. *Ann Neurol* 1992;31:473-80. <https://doi.org/10.1002/ana.410310503>
- Deisseroth K. Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nat Neurosci* 2015;18:1225. <https://doi.org/10.1038/nn.4091>
- Székely A, Martínez-Bellver S, Hegedüs P, Hangya B. OPETH: Open Source Solution for Real-Time Peri-Event Time Histogram Based on Open Ephys. *Front Neuroinform* 2020; 14:1-19. <https://doi.org/10.3389/fninf.2020.00021>
- Zador AM. A critique of pure learning and what artificial neural networks can learn from animal brains. *Nat Commun* 2019;10:3770. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11786-6>
- Hangya B, Ranade SP, Lorenc M, Kepecs A. central cholinergic neurons are rapidly recruited by reinforcement feedback. *Cell* 2015;162:1155-68. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.057>
- Hegedüs P, Sviatkó K, Király B, Martínez-Bellver S, Hangya B. Cholinergic activity reflects reward expectations and predicts behavioral responses. *iScience* 2023;26:105814. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105814>
- Laszlovszky T, Schlingloff D, Hegedüs P, Freund TF, Gulyás A, Kepecs A, Hangya B. Distinct synchronization, cortical coupling and behavioral function of two basal forebrain cholinergic neuron types. *Nat Neurosci* 2020;23:992-1003. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0648-0>
- Viháros ZJ, Kis KB, Fodor Á, Büki MI. Adaptive, Hybrid Feature Selection (AHFS). *Pattern Recognit* 2021;116:107932. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2021.107932>
- Sviatkó K, Hangya B. Monitoring the Right Collection: The central cholinergic neurons as an instructive example. *Front Neural Circuits* 2017;11:31. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00031>
- Radcliffe EM, Baumgartner AJ, Kern DS, Al Borno M, Ojemann S, Kramer DR, Thompson JA. Oscillatory beta dynamics inform biomarker-driven treatment optimization for Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2023;129:1492-504. <https://doi.org/10.1152/jn.00055.2023>
- Sahota A, Roguski A, Jones MW, Rolinski M, Whone A, Santos-Rodriguez R, Abdallah ZS. A time series approach to Parkinson's Disease classification from EEG. 2023.



## ÁLLÁSHIRDETÉS

Az Orvostovábbképző Szemle keres németül is tudó orvos/gyógyszerész szerkesztőt. Jelentkezés: [tihanyi.petra@pphungary.hu](mailto:tihanyi.petra@pphungary.hu)