

a széleskörű együttműködésre és munkamegosztásra, normarendszerre alapuló társadalmakat, a tervezett munkavégzést, a kultúrát, a művészetet, valamint az emberi viselkedés számos további lényeges elemét. De vajon ki említené meg a menopauzát? Pedig, ahogy láttuk, ez is olyan jellemzője az emberi fajnak, amely szoros kapcsolatban van az ember különösen fejlett társas viselkedésével, az együttműködő utódgondozással. Már hallom az ellenvetést, hogy hiszen éppen ebben a cikkben olvashattuk, hogy más emlősfajnál is kimutatható a menopauza, tehát nem kizárólagosan emberi tulajdonságról van szó. Így igaz, azonban az együttműködés, a munkamegosztás, a kommunikáció sem kizárólagosan emberi tulajdonság. A társas életet élő állatokra ugyanúgy jellemző, mint az emberre (gondoljunk csak a méhekre vagy a hangyákra). Ezeknek a fejlett, úgynevezett euszociális társadalmaknak a legfontosabb ismérve, hogy a szaporodásban szigorú munkamegosztás van. Egyetlen királynő szaporodik a bolyban, míg a többi nőstény aktívan, szigorú munkamegosztás szerint segíti a királynő utódainak (akik természetesen a segítők rokonai) a felnevelését. A menopauza valami hasonló jelenség, ha nem is egy életre szól a szaporodási munkamegosztás, hiszen a szaporodóképességüket elvesztett nők aktív segítőké válnak. Ismereteink alapján úgy tűnik tehát, hogy a társas, csoportos élet, az együttműködő utódgondozás indít el olyan evolúciós változásokat, amely munkamegosztásra vezet a szaporodásban, és elősegíti az egyedek közötti kommunikációt. Az ember éppen abban különleges, hogy ezek az evolúciós hatások, valószínűleg emberszabású őseink már fejlett agyi képességeire támaszkodva, létrehozták a strukturált, komplex nyelvet. Ez forradalmi újítás volt, hiszen az evolúció új szintre lépett. Míg korábban a fajokat ért hatások csupán a génekben okoztak változásokat, az embernél a nyelv által a tapasztalatok, az ismeretek, a szabályrendszerek és a hiedelmek is terjedtek, vagyis egy új öröklődési forma alakult ki, amelynek hátterében ott van cikkünk központi témája, a menopauza is. Hölgyeim, legyenek büszkéik rá!

A cikk az OTKA támogatásával (K100299) jött létre.

Irodalom

- [1] Palchikov V., Kaski K., Kertész J., Barabási A.L. & Dunbar R. I. M. (2012) Sex differences in intimate relationships *Scientific Reports* 2 : 370, DOI: 10.1038/srep00370
- [2] Hawkes, K., O'Connell J. F., and Blurton Jones, N. G. (1997) Hadza women's time allocation, offspring provisioning and the evolution of long postmenopausal life spans. *Curr. Anthropology* 38: 551-577
- [3] Hooper, P. L., Gurven, M., Winking, J. and Kaplan, H. S. (2015) Inclusive fitness and differential productivity across the life course determine intergenerational transfers in a small-scale human society. *Proc. Roy. Soc. B.* 282:20142808
- [4] Lahdenperä, M., Lummaa, V., Tremblay, M. and Russel, A. F. (2004) Fitness benefits of prolonged post-reproductive lifespan in women. *Nature* 428: 178-181
- [5] Lahdenperä M., Russell A. F. and Lummaa V. (2007) Selection for long lifespan in men: benefits of grandfathering? *Proc. Roy. Soc. B.* 274: 2437-2444
- [6] Croft, D. P. Brent, L. J. N., Franks, D. W. and Cant, M. (2015) The evolution of prolonged life after reproduction *TREE* 7: 407-416
- [7] Johnstone, R. A. Cant, M. A. (2010) The evolution of menopause in cetaceans and humans: the role of demography *Proc. R. Soc. B* doi:10.1098/rspb.2010.0988

Régóta ismert statisztikai tény, hogy a férfiak agyának átlagos mérete és súlya nagyobb, mint a nőké. Az is ismert volt, hogy az agy szürkeállományának a fehérállományhoz való térfogataránya a férfiaknál átlagosan nagyobb, mint a nőknél.

Nemrég megjelent publikációmban [1] azt mutattuk be, hogy a nők agyának összeköttetései sok szempontból „gazdagabbak”, illetve „jobbak”, mint a férfiaké. A munkában az Egyesült Államok egyik nagy kutatási projektjének, a Human Connectome Project-nek MRI felvételeiből készítettük el 96 alany agyi kapcsolatait leíró agygráfját, és a gráfokat a matematika egy ágának, a gráfelméletnek az eszközeivel elemeztük. Kiderült, hogy a nők agygráfjai átlagosan több gráf-élt (azaz összeköttetést) tartalmaznak, mint a férfiaké, és több más gráfelméleti paraméterük is olyan, ami bizonyos szempontból a jobb összeköttöttségre utal. Így például azt is megmutattuk, hogy mind a jobb, mind a bal agyféltekén belül, akárhogy is osztjuk ketté az agyféltekét két egyforma részre, a két rész között futó kapcsolatok minimális száma – amit minimális kiegyensúlyozott vágásnak is neveznek – a nőknél nagyobb. Ez a mennyiség régóta használatos többek között számítógépes hálózatok minőségének leírására: annál jobb egy hálózat, minél nagyobb ez az érték. Sőt, a nők agygráfjának ez az előnye akkor is megmarad, ha vágást az agy élszámával leosztjuk (azaz normáljuk), tehát ez a tulajdonság független a nők agygráfjában található több éltől. Az is kiderült, hogy a nők agygráfja jobb nagyítógráf (expander), mint a férfiaké. Mind a minimális kiegyensúlyozott vágás mérete, mind a jobb nagyítógráf-tulajdonság az agy belső, mély, „gazdagabb” kapcsolataira jellemző.

Érdekes, hogy eddig mindenki azt írta le: „a férfiak esetében – átlagosan – a szürkeállomány fehérállományhoz való aránya magasabb, mint a nőknél”. Ez a kijelentés ekvivalens azzal, hogy „a nők esetében – átlagosan – a fehérállomány szürkeállományhoz való aránya nagyobb, mint a férfiaknál”. Ha figyelembe vesszük azt, hogy – erős leegyszerűsítéssel – az agy fehérállományát az agyi kapcsolatokat fenntartó idegrostok alkotják, azt kaphatjuk, mint amit a gráfelméleti analízissel találtunk: a nők esetében a relatíve nagyobb fehérállományban több kapcsolat köti össze a szürkeállomány területeit, mint a férfiaknál.

Nemcsak a nemek, hanem az egyes emberek agyi kapcsolatait is érdekes összehasonlítani. Azt néztük meg 392 alany gráfjait összehasonlítva [2], hogy az agy mely lebenyei, illetve kisebb részei mennyire változékonyak több alanyon mérve. Kiderült, hogy a halántéklebeny és a 95 csúcst tartalmazó nyakszirti lebenyhez tartozó agygráfok a legváltozatosabbak az alanyok között, míg – meglepetésünkre – a homloklebeny agygráfja kevesebb változatosságot mutatott.

A továbbiakban leírjuk, hogy milyen eszközökkel és hogyan derítettük fel ezeket a tulajdonságokat a nők és a férfiak agygráfjairól.

Az agy feltérképezése és az agygráf konstrukciója

Az emberi agyat több szervezési szint szerint bonthatjuk részekre. Sejt szinten az agy első ránézésre talán az idegsejtek „kusza” hálózata. Ezek az idegsejtek vagy neuronok is több elkülöníthető részből állnak, számunkra két rész érdekes most: az idegsejtek sejtteste és axonja. A sejttestek jellemzően sötét színűek és többnyire az agy külső részén helyezkednek el. Axonok pedig a sejttestből kilépő hosszú nyúlványok, amelyek akár több ezres kötegekben futnak párhuzamosan, ezen kötegeket nevezük idegrostoknak vagy idegpályáknak. Ezek jellemzően – az őket körülvevő burok miatt – világos színűek és az agy belső részén helyezkednek el. Ez adja egy másik szerveződési szint szerinti szétválasztást: a sötét színű sejttestek összességét nevezzük szürkeállománynak, a világos idegrostok összességét pedig fehérállománynak.

A fehér- és szürkeállomány elválasztása szemmel viszonylag egyszerű, de a gyakorlatban olyan módszer szükséges, amely az agy működését *in vivo* képes megfigyelni. Ebben van segítségünkre a diffúziós MRI (dMRI). Az MRI egy mágneses rezonanciát használó képalkotási eljárás. Az alapelv a következő: dMRI segítségével képesek vagyunk egy adott pontban és irányban mérni a vízmolekulák diffúziós sebességét.

SZALKAI BALÁZS–KEREPESI CSABA–VARGA BÁLINT–GROLMUSZ VINCE

Női agy – férfi agy

Nemek és egyének közötti különbségek az agygráfban

A különböző szövetekben a vízmolekulák áramlási/diffúziós tulajdonságai is különböznek, így, ha elég sok pontban és különböző irányokban megmérjük a vízmolekulák diffúziós sebességét, megfelelő számú felvétel után képet alkothatunk az adott pont háromdimenziós diffúziós viselkedéséről. Az eredmény minden pontban egy torzított gömbbel szemléltethető: a vízmolekulák minél inkább egy kitüntetett irányban mozognak, a gömb annál inkább ellipszoiddá nyúlik az adott irányban; ha minden vízmolekula csak véletlen Brown-mozgást végez kitüntetett irány nélkül, akkor a gömb szabályos marad. Ezzel az észrevétellel, valamint a diffúziót méni képes High Angular Resolution Diffusion Imaging-nek, avagy HARDI-nak nevezett eljárás segítségével képet alkothatunk a szövet mikrostruktúrájáról.

A módszernek számos előnye van: beavatkozás nélkül, *in vivo* lehet vizsgálni a szöveteket. Kontrasztanyagot sem igényel, így széleskörűen alkalmazható. Az agyi szövetek esetében ez különösen jól felhasználható, köszönhetően a fehér- és szürkeállomány élesen különböző diffúziós viselkedésének. A sejtek között a vízmolekulák minden irányban közel azonos sebességgel mozognak, azaz a vízmolekulák diffúziója szabályos gömbbel szemléltethető. Ezt úgy írhatjuk le, hogy a szürkeállomány izotróp viselkedést mutat. Az idegsejtek hosszú és vékony nyúlványában, az axonokban jelentősen könnyebben haladnak az axon belsejében, annak tengelyének irányában (hasonlóan egy csőben tapasztalt haladáshoz), mint az axon falát alkotó membránon keresztül. Ezért a vízmolekulák nagyobb valószínűséggel haladnak az axont követve, vagyis a fehérállomány anizotróp viselkedést mutat. Így a fehérállomány pontjaiban egy ellipszoidszerű alakzat szemlélteti a vízmolekulák diffúzióját. Ez nemcsak a fehér- és szürkeállomány elkülönítésére ad lehetőséget, hanem a fehérállományban a pontok preferált irányának követésével lehetséges az idegpályák lefutásának rekonstrukciója, feltérképezése is. A módszer neve: traktográfia.

Traktográfira több algoritmus ismert és használt, még nem alakult ki végleges standard. Csoportunk a leggyakrabban használt „line propagation” eljárást alkalmazza a fehérállomány mikrostruktúrájának felderítésére. Ebben az eljárásban a fehér- és szürkeállomány határáról egy tetszőleges kiindulópontból indulunk, ott meghatározzuk a preferált irányt, és követjük, amíg egy új mérési pontba nem jutunk, ahol is az aktuális pont preferált irányára váltunk. Ezt ismétljük, amíg újra a fehér- és szürkeállomány határára kerülünk. A bejárt út alkotja a lekövetett pályát.

A leírt eljárást gyakorlatban a Connectome Mapper Toolkit nevű eszközzel végeztük el. Bemenetként MRI felvételeket vár, a szürkeállomány felosztása első lépésben az úgynevezett Desikan-Killiany atlasz alapján készül, majd a folyamat későbbi pontján, az atlasz alap-

ján kapott régiókat további részekre bontjuk, elvégezzük a traktográfiát, majd a régiókat csúcsokként használva, a lekövetett pályák alapján éleket definiálva a végén megkapjuk az agygráfot.

A Desikan-Killiany atlasznak nagy előnye, hogy az itt definiált agyterületek viszonylag jó megbízhatósággal, automatikusan azonosíthatóak egy MRI felvételen, mivel a szerzők kellő alaposággal definiálták, hogy mely agytekevnyek mely részei tartoznak az egyes csúcsokhoz. Az atlaszban mindkét agyfélteke nagyjából 34 kérgi ROI-ra (region of interestre, azaz „érdekes régióra”) van osztva, de ezen kívül a program képes azonosítani kéreg alatti régiókat is. Ide tartoznak a törzsdücek (bazális ganglionok). De egyéb fontos régiókat, a talamuszt, az amigdalát és az agytörzset is azonosították. Így egy agygráf mindösszesen 83 csúcsból fog állni, azaz ezzel a módszerrel ennyi részre tudjuk osztani az agyat. Ennek további, ismételt finomításával kapjuk a Lausanne2008 atlaszt, ami a program legfinomabb felbontású eredményezi 1015 megkülönböztethető részzel, ahol a fehér-és szürkeállomány határán minden egyes rész megközelítőleg 1,5 cm² területet foglal el.

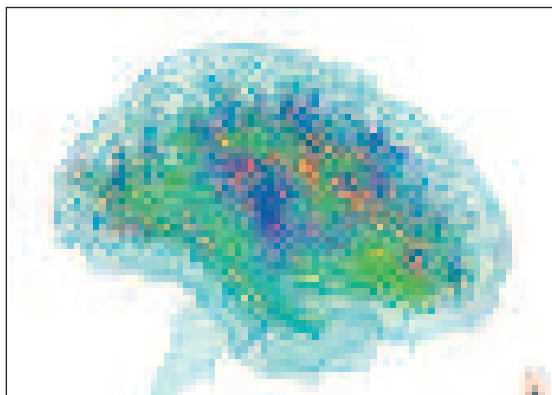
Az agygráfok ebből a felosztásból úgy készülnek, hogy két szürkeállománybeli területet összekötünk egy gráfféllal, ha a két terület között a traktográfia segítségével a fehérállományban futó idegpályákat azonosítottuk. Fontos megjegyezni azt, hogy az axonok, illetve az idegpályák térbeli lefutását nem vesszük figyelembe a gráf konstrukciójakor, csak az összeköttetés tényét. Ez jelentősen egyszerűbbé és jóval kezelhetőbbé teszi azt az óriási adathalmazt, amelyet az MRI felvételekből nyerünk. Azonban a rostok hosszát, illetve a területeket összekötő rostok számát feltüntetjük a gráf élein.

Az agygráfok analízise

Az Amerikai Egyesült Államok nagy Human Connectome Projectje során rengeteg adatot gyűjtöttek, több száz emberről készítettek MRI felvételt és vettek fel demográfiai adatokat (nem, kor), valamint az alanyok pszichológiai kérdőíveket is kitöltöttek. Az adatok minden kutató számára szabadon elérhetőek.

Csoportunk is ezt az adatforrást használta, az MRI felvételekből agygráfokat készítettünk, ezekre különböző gráfelméleti mennyiségeket számoltunk ki, majd ezeket statisztikai módszerekkel elemeztük. Mivel minden alanyról ismert volt a neme és a kora (más személyes adatok adatvédelmi okokból nem), ezért megtehettük azt, hogy az agygráfok gráfelméleti tulajdonságai és a nem/kor között statisztikai összefüggést keressünk: vajon különbözők-e lényegesen a nők/ferfiak, illetve a fiatalok/idősek agygráfja?

Az agygráfoknak megpróbáltuk a lehető legtöbb olyan paraméterét kiszámolni, amelyek az agyról mint hálózatról értelmes és érdekes infor-



A traktográfia eredménye: a felderített idegrostok. Ha egy rost két olyan szürkeállománybeli területet köt össze, amelyek egy-egy gráfcúcsnak felelnek meg, akkor a két csúcsot éllel kötjük össze a gráfban

mációkat közölnek. Mivel a hálózattudomány (network science) eszközeivel már rengetegen vizsgálták az agygráfokat és egyéb biológiai hálózatokat, ezért úgy döntöttünk, hogy nem ezekkel a módszerekkel fogjuk elemezni a gráfokat, hanem ehelyett gráfelméleti algoritmusokat futtatunk le rájuk. Ez azért is bizonyult jó ötletnek, mert e hálózattudomány általában nagyon nagy, sok millió csúcshú gráfokat vizsgál gyorsan kiszámolható paraméterekkel, míg nekünk a sokkal kisebb, 1015 csúcshú gráfokon lehetőségünk van sokkal bonyolultabb algoritmusokat is futtatni: ezek az algoritmusok a sok millió csúcshú gráfokra sok ezer év alatt futnának le, de a mi 1015 csúcshú gráfjainkra ez pár nap alatt lehetséges.

Az agygráfok, mint minden gráf, pontokból és a közöttük futó élekből állnak. Minden élre képzeletben számokat írhatunk, hiszen az él két agyterület közötti fizikai kapcsolatot (idegrostokat) jelképez, és nem mindegy, hogy milyen vastag idegrostköteg köti össze ezt a két területet, átlagban milyen hosszúak a köteget alkotó rostok, valamint mennyire volt egyértelmű az MRI alapján lekövetni ezt a köteget. Ugyanis a diffúz MRI felvételeken minden pontban van valamikora bizonytalansága a víz áramlási irányának, tehát soha nem lehetünk biztosak abban, hogy a traktográfiai algoritmusunk a megfelelő irányban haladt végig a rostokon, és soha nem tévedt el.

Tehát minden élhez sok mérőszámot rendeltünk, amelyek a két agyterület közti kapcsolatot jellemzik. Ezek: a rostok átlaghossza (FiberLengthMean), a lekövetett rostok száma (FiberN), a lekövetett rostok száma osztva a hosszukkal (FiberNDivLength), valamint a frakcionális anizotrópia átlagértéke (FAMean). A frakcionális anizotrópia egy él mentén minden pontban értelmezhető, és annál nagyobb, minél egyértelműbb az adott pontban a folyadékáramlás iránya, tehát minél egyértelműbben mondható meg, hogy az idegrost az adott pontban merre halad. Mivel minden élre több ilyen mérőszámot is „írtunk”, ezért lényegében több súlyozott gráfot hoztunk létre, azaz olyan gráfokat, amelyek éleikhez egy-egy szám van rendelve. A súlyozatlan (minden élre 1 van írva) esettel együtt így tehát minden agygráfhoz 5 db súlyozott agygráf tartozik.

Ezután különféle gráfelméleti paramétereket számoltunk ki az agygráfokra. A legegyszerűbb ilyen paraméter az élék súlyának összege, ami a súlyozatlan esetben éppen az élék számának felel meg. Kiszámoltuk a bal- és jobbfélteke élei összsúlyának az arányát, ami tehát az agy lateralizációját írja le bizonyos értelemben. Kiszámoltuk azt is, hogy a két agyfélteke között futó élék hány százalékát adják az összes élnek (súlyozott értelemben). Kerestünk minimális súlyú feszítőerdőt és minimális súlyozott lefogást is, kiszámoltuk a sajátértékhezagot, ami a nagyítógráf- (expander) tulajdonságra utal, azaz hogy a gráfban bármely nem túl nagy méretű csúcshalmaznak mennyire van sok szomszédja. Kiszámoltuk a gráfra a Hoffman-korlátot is, ami a kromatikus számra való alsó becslés.

Ezután statisztikai próbát (ANOVA) alkalmaztunk a gráfparaméterekre. Arra kerestük a választ, hogy a nők/férfiak, valamint a fiatalok/idősek agygráfjának paraméterei statisztikailag különböznek-e. A vizsgált 22 és 35 év közötti korcsoportok között nem találtunk szignifikáns különbségeket, viszont a nők/férfiak agygráfja jelentősen különbözött. Kiderült, hogy a nők agygráfja sokkal több élt tartalmaz, de a féltekék között futó élék és az összes él aránya is nagyobb, mint a férfiak esetében. Szinte minden gráfelméleti paraméter esetén találtunk különbségeket, és ezek általában arra utaltak, hogy a nők agygráfja sűrűbb, jobb összekötöttségekkel rendelkezik, mint a férfiaké. Például a feszítőerdők száma és a sajátértékhezag is sok súlyfüggvényre nagyobb volt. Ebből csak óvatosan szabad következtetéseket levonni, annyit azonban állítha-

tunk, hogy a nők agygráfja több élt tartalmaz, és sok más szempontból is „jobb” összekötöttségekkel, előnyösebb gráfelméleti tulajdonságokkal rendelkezik, mint a férfiaké.

Eljárások a mérési hibák kiszűrésére

Egyes vélemények szerint a női és a férfi agy gráfjainak gráfelméleti paraméterekben mért statisztikai különbségeit az okozza, hogy a férfiak agya átlagosan nagyobb, így az agyterületeket összekötő idegrostok átlagosan hosszabbak, és a traktográfiai eljárások több hibát vétenek a hosszabb rostokon, ezért, bár a férfiaknak sincs kevesebb agyi összekötöttségük az agygráfjukban, a felhasznált módszer nem képes azt megtalálni.

Akármilyen mesterséges kompenzációt is alkalmaznánk ennek a lehetséges hibának a kiszűrésére, valamint biztosan mesterségesen megváltoztatnánk az adatokban, amit nagyon szeretnénk elkerülni. Ezért megnéztük több mint 400 alany agygráfját, és kiválasztottuk a lehető legnagyobb olyan k számot, hogy van k olyan női alany és k olyan férfi alany, hogy a legnagyobb agyú férfi agya a k elemű férfi csoportból is kisebb, mint a legkisebb agyú nő agya a k elemű női csoportból. Ezekre az alanyokra,

$k=30$ esetén, megvizsgáltuk a fenti paramétereket, és megint azt kaptuk, hogy a női agyak gráfjaiban a paraméterek „jobbak”. Tehát nem az agyak mérete, hanem a nem hatása a paraméterek különbsége.

Egyének agygráfjainak különbözősége

Képzeld el, hogy van 392 agygráfunk. Hogyan válaszolnánk meg azt a kérdést, hogy mennyire különböznek egymástól? A csúcsaik ugyanazok, mivel a csúcshú minden gráfban ugyanannak az 1015 agyterületnek felelnek meg. A különböző személyek agya méretben és alakban különbözik, ezeket egy számítógépes program illeszti egymásra. Tehát a 392 agygráf a csúcsaiban megegyezik, és csak az éleiben különbözik egymástól.

Ha bármely két csúcshú kiválasztva vagy az teljesülne, hogy a csúcshú pár mindegyik gráfban össze van kötve, vagy az, hogy egyikben sem, akkor az agygráfok nem különböznenek egymástól. Minden más esetben viszont igen. Ezt a különbözőséget szeretnénk leírni.

Egy lehetőség a különbözőség leírására az, hogy megszámloljuk, hány olyan csúcshú pár van egyes agyi területeken, amely legfeljebb 1,2,3,...,392 agygráfban van éllel összekötve, és az így kapott számokat egy grafikonon ábrázoljuk.

Ez utóbbi megközelítést alkalmaztuk az egyik munkánkban [2], mégpedig úgy, hogy minden egyes agygráfot szétszöttünk lebenyek, illetve még kisebb egységek szerint, és a különbözőségeket számlítottuk ki, illetve ábrázoltuk függvényekkel. Azt találtuk a Human Connectome Project 392 alanyának agygráfjaiból kiindulva, hogy a halántéklebeny és a 95 csúcshú tartalmazó nyakszirti lebenyhez tartozó agygráfok a legváltozatosabbak az alanyok között, míg – meglepetésünkre – a homloklebeny agygráfja kevesebb változatoságot mutatott. *

Irodalom

- [1] Balázs Szalkai, Bálint Varga, Vince Grolmusz: Graph Theoretical Analysis Reveals: Women’s Brains Are Better Connected than Men’s. PLoS ONE 10(7): e0130045 (2015) doi:10.1371/journal.pone.0130045
- [2] Csaba Kerepesi, Balázs Szalkai, Bálint Varga, Vince Grolmusz: Comparative Connectomics: Mapping the Inter-Individual Variability of Connections within the Regions of the Human Brain, *arXiv*, arXiv:1507.00327 (2015).