

© Akademia Medycyny

Procesy starzenia z perspektywy teorii grafów i neurobiologii sieci

Aging processes from the perspective of graph theory and network neurobiology

Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

Streszczenie

Neuronauka sieci to szybko rozwijająca się interdyscyplinarna dziedzina, w której szczególnie istotna jest identyfikacja modułów oraz centralnych elementów sieci neuronalnych, które ułatwiają komunikację i przesyłanie sygnałów między różnymi częściami mózgu. Zaprezentowana teoria grafów ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia architektury, rozwoju i ewolucji sieci mózgowych. Starzenie się wpływa na funkcjonalną łączność między obszarami mózgu i zmienia przesyłanie informacji w obrębie sieci. Celem niniejszej pracy było przedstawienie procesów starzenia się i pogorszenia sprawności poznawczej z perspektywy zagadnień dotyczących neurobiologii sieci oraz teorii grafów. *Geriatrics 2021; 15: 158-164. doi: 10.53139/G.20211520*

Słowa kluczowe: neurobiologia sieci, moduły, procesy starzenia, zaburzenia poznawcze

Abstract

Network neuroscience is a rapidly evolving interdisciplinary field in which it is particularly important to identify the modules and central elements of neural networks that facilitate communication and signal transmission between different parts of the brain. The presented graph theory is crucial for understanding the architecture, development and evolution of brain networks. Aging affects the functional connectivity between areas of the brain and changes the communication of information across the network. The aim of this study was to present the processes of aging and deterioration of cognitive performance from the perspective of issues related to network neurobiology and graph theory. *Geriatrics 2021; 15: 158-164. doi: 10.53139/G.20211520*

Keywords: network neurobiology, modules, aging processes, cognitive impairment

Wstęp

Neuronauka wkracza w okres naznaczony gwałtownym wzrostem się rozmiaru, zakresu oraz zwiększeniem się złożoności danych uzyskiwanych z różnych części układu nerwowego i obejmujących wiele poziomów organizacji. Wiele z nich to tzw. *Big data*, dane obejmujące wiele różnych typów informacji, m.in. dotyczące interakcji białek, genetycznych sieci regulacyjnych, połączeń synaptycznych między różnymi obszarami mózgu, dynamicznych wzorców sygnalizacji neuronalnej związanej ze spontaniczną oraz wywołaną zadaniami aktywnością mózgu. Istotne postępy dokonały się zwłaszcza w pomiarach interakcji molekularnych, mapowaniu połączeń strukturalnych między neuronami i obszarami mózgu (konektomika), fizjologicznych zapisach aktywności w zespołach neu-

ronów lub w całym mózgu [1].Warto podkreślić, że wszystkie te dane często przekraczają wiele poziomów organizacji (neurony, obwody, systemy, cały mózg) lub obejmują różne dziedziny biologii i medycyny (na przykład łączność anatomiczną i funkcjonalną, wzorce genetyczne i stany chorobowe) [2,3] Neurobiologia sieci zakłada, że większość funkcji biologicznych nie można zredukować do działania pojedynczych białek, ale raczej wyłaniają się one z ich interakcji w kompleksach molekularnych oraz w komórkach, dając początek czasoprzestrzennym wzorcom ekspresji genów, wzrostu i różnicowania tkanek oraz innych integracyjnych procesów biologicznych. Sieci stają się więc podstawowymi składnikami analizy i modelowania, m.in. w mapowaniu współchorobowości opartych na genetyce [4,5]. Zbieżne dowody sugerują, że biologicznych podstaw

chorób psychicznych nie można w pełni wyjaśnić niewielką liczbą mutacji lub czynników ryzyka. Zamiast tego zaburzenia te obejmują zakłócenia w sieciach biologicznych na wielu poziomach. W takim ujęciu, neuronauka sieci jest nową, dynamicznie rozwijającą się interdyscyplinarną dziedziną. Funkcjonalne sieci neuronalne charakteryzuje się jako dynamiczne, elastyczne i hierarchiczne. Jest to konieczne, aby skonfrontować się ze zmieniającymi się warunkami oraz wykształcić dużą różnorodność zachowań dopasowanych do danego kontekstu sytuacyjnego [6]. Neuronalne sieci funkcjonalne to podstawowe i plastyczne systemy interakcji połączonych ze sobą struktur, które pełnią przypisywane im funkcje poznawcze [7]. Sieci mózgowe mogą być również postrzegane jako „fenotypy pośrednie”, które są usytuowane między domenami genetyki i systemami molekularnymi a wyrażaniem indywidualnych zachowań w środowisku. Jako takie, sieci mózgowe pośredniczą w przyczynowym wpływie genetyki na zachowanie i odwrotnie. Przykładowo, mutacje genetyczne mogą powodować zmiany w topologii sieci, które z kolei powodują zmiany w zachowaniu [7]. W takim ujęciu interakcje sieciowe zapewniają ważny wgląd w mechanizmy biologiczne związane z powszechnymi zaburzeniami mózgu np. autyzmem [8].

Neuronauka sieci skupiła się na opisywaniu danych w języku teorii grafów oraz przekształceniu ścieżek badawczych w kategorii hipotez jawnie opartych na sieciach. Należy zaznaczyć, że sieci nie odnoszą się tylko do mózgu, są to zjawiska ze świata przyrody, społeczeństwa i technologii, które są badane w wielu dyscyplinach przy użyciu wspólnego zestawu narzędzi [1]. Tworzenie sieci poprzez łączenie elementów i interakcji w mózgu z różnymi domenami zachowań rozwinęło się od klasycznej struktury jednowymiarowej (jeden region = jedno zachowanie) do dwuwymiarowej (łącność, zachowanie) i wreszcie do struktur wielowymiarowych [9]. Najbardziej fundamentalna w neuronauce wydaje się teoria grafów, która jako dziedzina matematyki opisuje właściwości sieci, definiowanych jako zbiory węzłów i krawędzi, które reprezentują elementy systemu i ich wzajemne relacje [7,11]. W teorii grafów obszary mózgu nazywane są węzłami, a połączenia między węzłami – krawędziami. Węzły, które są bezpośrednio połączone jedną krawędzią nazywane są sąsiednimi, podczas gdy szereg krawędzi łączących odległe węzły określa się jako drogę / ścieżkę. Po zdefiniowaniu sieci w taki sposób można wyodrębnić

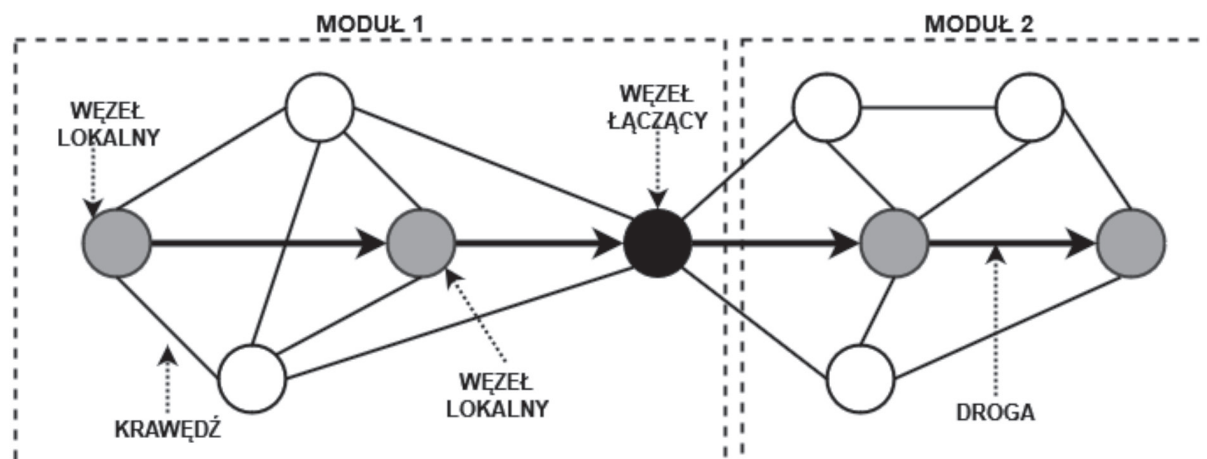
różne złożone miary sieciowe, które charakteryzują strukturę łączności danej sieci [12]. Węzły łączące spinają moduły, przetwarzając przez cały czas sygnały między nimi, generując pomiędzy różnymi obszarami mózgu spersonalizowany model jego aktywności opisany cechami poznawczymi i behawioralnymi [13]. Termin „moduł” odnosi się wyłącznie do elementów składowych w organizacji sieci mózgowych. Węzły mózgu mogą być pojedynczymi neuronami lub całymi obszarami mózgu, w zależności od techniki pomiaru. Każdy neuron można uznać za niezależny i jednorodny węzeł, a synapsy między neuronami można uznać za krawędzie. Teoria grafów łączy specjalizację funkcjonalną z przetwarzaniem rozproszonym – dychotomią. Uporządkowane serie aktywności sieci mózgowej prezentowane w formie grafów i wykresów pozwalają na porównanie sposobu rozwiązywania zadań poznawczych przez różne osoby, co dostarcza użytecznych markerów do diagnostyki klinicznej oraz leczenia. Sieci neuronalne, które mają gęste połączenia lokalne, mają zwykle bardziej modułową organizację [14].

Na najbardziej elementarnym poziomie moduł składa się z neuronów – węzłów lokalnych, przekazujących potencjały przez wypustki (aksony, dendryty) i receptory stanowiące krawędzie sieci (rycina 1).

Model sieciowo-modułowy mózgu, oparty o jego architekturę funkcjonalną, uzyskano wykorzystując przede wszystkim dane z fMRI. Tego typu badania odnajdują powiązania pomiędzy kategoriami funkcji poznawczych a funkcjonowaniem modułów sieci. Podczas poznawczych zadań złożonych uwidoczniło się zwiększoną aktywność węzłów łączących przy zachowanej aktywności węzłów lokalnych. Prosty proces poznawczy prawdopodobnie wynika z jednoczesnego zaangażowania wielu modułów, które mogą być skoordynowane przez węzły łączące. Aktywność w węzłach łączących zwiększa się wraz ze wzrostem liczby funkcji poznawczych zaangażowanych w zadanie. Węzły łączące integrują i koordynują połączenia między modułami związanymi z zadaniami [15].

Utrzymanie sprawności komórek odpowiedzialnych za kojarzenie modułów, w węzłach łączących, wiąże się z zachowaniem neuroplastyczności. Moduły w sieciach odpowiadają skupiskom węzłów, które są gęsto połączone tworząc rozległą sieć.

Moduły wywodzą się z podziału sieci na poszczególne części, które wewnątrz siebie pozostają ze sobą silnie sprzężone, natomiast zewnętrznie te połączenia pozostają słabsze. Między modułami pełniącymi



Rycina 1. Węzeł łączący – hub, komunikujący dwa moduły. Modyfikacja własna w oparciu o piśmiennictwo
 Figure 1. Connecting node - hub communicating two modules. Own modification based on the literature

pokrewne funkcje poznawcze jest więcej połączeń w stosunku do modułów uczestniczących w zupełnie różnych procesach [16].

Zasada większych i mniejszych jednostek modularnych, składających się na organizację pracy mózgu, ułatwia opis funkcjonalnej architektury procesów mózgowych. Ekspresja genów w mózgu również pozostaje modularna, a przestrzenna topografia aktywności bioelektrycznej mózgu odzwierciedla topografię genetyczną – im bliższe są dwa regiony korowe, tym bardziej zbliżone są ich transkryptomy. Wydaje się że odziedziczone zapisy mRNA i aktywność czynników transkrypcyjnych w mózgu odpowiadają za podobieństwo cech fenotypowych i zachowanie, jakie obserwujemy wśród rodziców, dzieci i wnucząt. Podstawa genetyczna każdego modułu pozwala mu na uzyskanie określonej specjalizacji, która następnie jest kształtowana przez selekcję naturalną. Organizm składający się z autonomicznych modułów może dzięki temu skuteczniej działać i wydajniej dostosowywać się do otoczenia. Adaptacja sprawności poznawczej do zmieniającego się środowiska stanowi więc specyficzne rozwiązanie, jak każda inna adaptacja fizyczna [17]. Należy podkreślić, że chociaż sieć dynamicznych, wyspecjalizowanych połączeń między strukturami jest uwarunkowana ewolucyjnie, to modyfikowana i generowana jest przez czynniki środowiskowe. Węzły lokalne nawiązują do klasycznych ośrodków specjalizacji (np. ośrodki mowy), regulują wybrany fragment funkcji psychicznej (np. analizę dźwięków mowy), ale

istotą aktywności pozostaje synchronizacja informacji z obwodów nerwowych w celu adekwatnej odpowiedzi mózgu na zmiany w środowisku.

Dotąd podjęto kilka prób identyfikacji neuronalnych sieci funkcjonalnych, odpowiedzialnych m.in. za procesy uwagi, funkcje językowe, mnesticzne, wykonawcze oraz rozpoznawanie twarzy [18,19]. Wśród najbardziej uniwersalnych, które pośredniczą niemal we wszystkich funkcjach poznawczych można wyróżnić: sieć spoczynkową (*default mode network* – DMN), sieć istotności (*salience network* – SN) oraz centralną sieć wykonawczą (*central executive network* – CEN). Do centralnych struktur wchodzących w skład DMN należą: tylna część kory obręczy (*posterior cingulate cortex* – PCC), przedklinek oraz brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa (*ventro-medial prefrontal cortex* – VMPFC) [6,7]. W późniejszych badaniach dowiedziono również, że DMN jest aktywna podczas zadań związanych z pamięcią autobiograficzną, pamięcią prospektywną, rozumieniem intencji innych (*theory of mind*) oraz subiektywną pewnością osądu [20,21]. Sieć istotności obejmuje obszary przedniej części wyspy (*anterior insula* – AI) oraz grzbietowej przedniej kory obręczy (*dorsal anterior cingulate cortex* – dACC) i pełni funkcję dynamicznego przełącznika między koncentracją na sobie i własnym świecie wewnętrznym, połączoną z siecią spoczynkową (DMN), a realizacją określonego zadania i ukierunkowaniem na bodźce zewnętrzne, za co odpowiada sieć wykonawcza (CEN) [7]. Jej zadanie polega na przekierowaniu

zasobów uwagi na te aktywności, które są najbardziej istotne w danej chwili. Centralną rolę w ramach SN odgrywa zwłaszcza wyspa, w tylnej jej części, dzięki dużej liczbie połączeń dochodzących integruje ważne bodźce docierające z wewnątrz i zewnątrz organizmu. Następnie poprzez interakcję przedniej i tylnej części wyspy moderuje ona reakcje autonomiczne oraz generuje sygnał wysyłany do zakrętu obręczy, selektywnie wzmacniając istotne bodźce wymagające dalszej analizy korowej, niezbędnej do wygenerowania adekwatnej reakcji. Jednocześnie prawa wyspa przyczynia się do wygaszenia aktywności DMN [7,22]. Z kolei zakręt obręczy dzięki dużej ilości połączeń wychodzących może rozesłać tę informację do rozległych obszarów korowych, jak również spowodować szybką reakcję motoryczną [18,23]. Aktywność CEN jest silnie negatywnie skorelowana z DMN, a jej aktywacja jest najsilniejsza podczas wysiłku poznawczego. Łączy ze sobą rejony tylnej kory ciemieniowej (*posterior parietal cortex* – PPC) oraz grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (*dorso-lateral prefrontal cortex* – DLPFC) [18,24].

Pojęcie dynamiki w sieciach opiera się na założeniu, że złożona fizjologiczna aktywność systemów neuronowych jest zasadniczo ograniczona przez wzorce połączeń między ich elementami. Procesy te obejmują aktywację neuronów, uwalnianie neuroprzekazników, edycję ekspresji genetycznej, wykorzystanie energii w zakresie metabolizmu komórkowego i gromadzenie informacji [25,26].

Neuronauka sieci w geriatrici

Interakcje w ramach dużych sieci stają się coraz ważniejsze dla zdrowia neurokognitywnego w perspektywie starzenia się organizmu. Uważa się, że moduły funkcjonalnych sieci mózgowych reprezentują grupy regionów mózgu, które są wspólnie zaangażowane w jedną lub więcej funkcji poznawczych. W wielu ostatnich badaniach przedstawiono dowody sugerujące, że wraz z wiekiem mózg staje się coraz mniej „modułowy”. Trajektoria między percepcją a zachowaniem ukrytym wymaga integracji informacji w ramach różnych sieci funkcjonalnych, a także między nimi. Zdolność do integracji informacji we wszystkich obszarach mózgu można ocenić w postaci jej globalnej wydajności. Funkcje wyższego poziomu takie jak funkcje wykonawcze, które wymagają integracji informacji z różnych źródeł, korzystają właśnie z regulacji całej sieci [14,27]. Natomiast podstawowe funkcje przetwarzania, takie jak przykładowo przetwa-

rzanie informacji wizualnej, wykorzystują połączenia między sąsiednimi węzłami. Jeśli sąsiednie węzły są dobrze połączone, wymiana informacji będzie bardziej wydajna, a sieci będą bardziej odporne na zakłócenia łączności. Badania wykorzystujące teorię grafów w oparciu o dane z fMRI wykazały, że starzeniu się towarzyszy zmniejszenie globalnej i lokalnej wydajności sieci [28]. Meunier i in. [29] porównali grupy młodszych i starszych dorosłych, używając maksymalizacji modułowości w pojedynczej skali, aby odkryć moduły dla obu grup. Starsza grupa, w porównaniu do młodszej, utworzyła mniej modułów zawierających grupy regionów mózgu. Potwierdzając te wyniki, Geerligts i wsp. [30] porównali populacje młodych i starszych uczestników, zgłaszając spadek modułowości napędzany zmniejszoną łącznością wewnętrzną w modułach sterowania, sieci istotności i somatomotorycznej wraz ze zwiększeniem połączeń międzymodułowych. Betzel i wsp. [31] zgłosili zmniejszoną modułowość wraz z wiekiem w modułach związanych z kontrolą poznawczą (wymiar funkcji wykonawczych) i uwagą. Starzenie się wpływa nie tylko na łączność w określonych sieciach funkcjonalnych, od których zależy sprawność funkcji poznawczych, ale także na komunikację między różnymi sieciami [30]. Badania przeprowadzone na młodszych dorosłych wykazały, że mózg składa się z wielu oddzielnych sieci funkcjonalnych, w których istnieją gęste połączenia, przy czym łączność między różnymi sieciami jest rzadsza. Taka organizacja przynosi korzyści w zakresie wyspecjalizowanego i oddzielnego przetwarzania informacji w różnych sieciach mózgowych [14]. Wcześniejsze badania wykazały, że obszary mózgu ulegają odróżnicowaniu funkcjonalnemu wraz z wiekiem, tj. przestają być wyspecjalizowane w regulacji określonego procesu poznawczego jak np. orientacja przestrzenna [32,33]. Geerligts i wsp. [30] rozszerzyli te ustalenia, wykazując, że odróżnicowanie może również wystąpić na poziomie funkcjonalnych sieci mózgowych na dużą skalę. Zmniejszanie się modułowości wraz z wiekiem może być spowodowane globalnymi zmianami w sieci lub zmniejszeniem liczby połączeń w ramach określonych sieci funkcjonalnych. Chociaż termin „odróżnicowanie” jest często używany do wskazania związku ze spadkiem wydajności związanym z wiekiem, wzrost liczby połączeń między sieciami może odgrywać również rolę kompensacyjną [12]. Sieci funkcjonalne wykazują zwiększoną liczbę połączeń międzysieciowych w starszym wieku wraz ze zmniejszeniem połączeń wewnątrzsieciowych, co

powoduje, że stają się mniej wyraźne i specyficzne. Zmiany lokalnej wydajności pozostają zróżnicowane w zależności od sieci. W sieciach wzrokowych i somatomotorycznych, podporządkowanych bardziej elementarnym funkcjom poznawczym, wydajność utrzymywała się u osób starszych, podczas gdy gwałtowny spadek wydajności stwierdzono w sieciach przetwarzania wyższego poziomu m.in. sieci istotności (SN) oraz sieci spoczynkowej (DMN), sieci kontroli czołowo-ciemieniowej [20,34]. W badaniach sieci i procesów starzenia się wskazywano, że sieć spoczynkowa (DMN) oraz sieć czołowo-ciemieniowa utworzyły jedną funkcjonalną sieć u osób starszych w ramach dekompozycji modułowej, podczas gdy u młodszych osób badanych pozostawały one osobne. W kilku badaniach wykazano, że starsi uczestnicy wykazują zmniejszoną supresję DMN podczas wykonywania zadań poznawczych. Istnieje hipoteza, że aktywność DMN podczas odpoczynku jest istotna w konsolidacji pamięci, co sugeruje potencjalny związek z otępieniem alzheimerowskim. U pacjentów z tym otępieniem stwierdzono zmniejszoną łączność funkcjonalną w sieci DMN, zwłaszcza między obszarami tylnymi (takimi jak przedklinek, tylna część zakrętu obręczy) a obszarami przednimi (przysrodkowa część kory przedczołowej). Zmiany w regionalnej łączności wykazano również u osób z wysokim ryzykiem rozwoju otępienia alzheimerowskiego [35-37]. Wykazano, że wraz z wiekiem zmniejsza się zdolność do elastycznego oddzielania sieci spoczynkowej (DMN) oraz sieci czołowo-ciemieniowej w zadaniach wymagających koncentracji uwagi [38]. Argumentowano, że te odkrycia odzwierciedlają spadek neuromodulacji na poziomie sieci mózgowych o większej skali z powodu deficytów kontroli wykonawczej. Obecne wyniki sugerują, że zmniejszona integralność zarówno sieci spoczynkowej, jak i czołowo-ciemieniowej, jak również zmniejszona ujemna korelacja między tymi dwoma sieciami powoduje ich mniejszą zdolność do różnicowania. Sieci neuronalne w których zidentyfikowany został związany z wiekiem spadek lokalnej wydajności pokrywają się z obszarami, które wykazują związane z wiekiem zmniejszenie istoty szarej lub białej. Zmniejszenie istoty białej jest ogólnie obserwowane w czołowych obszarach starzejącego się mózgu, podczas gdy redukcja istoty szarej występuje głównie w korze czołowej i ciemieniowej, a także w wyspach i hipokampie [39,40]. Jest to zgodne z wynikami innych badań [30], w którym wykazano, że zmiany w funkcjonalnej łączności nie

można w pełni wyjaśnić jedynie zmianami objętości istoty szarej. Niemniej jednak na podstawie wyników badań trudno określić, czy redukcja istoty szarej w określonych obszarach funkcjonalnych (węzłach) i/lub zmniejszona integralność istoty białej między obszarami funkcjonalnymi jest podstawową przyczyną spadku połączeń wewnątrz sieci [41]. Mimo że dla starszych i młodszych uczestników badania analizowane wykresy zawierały sumarycznie taką samą liczbę połączeń, lokalna efektywność sieci była mniejsza u starszych uczestników. Stwierdzono natomiast wzrost liczby połączeń między modułami u starszych w porównaniu z młodszymi uczestnikami. Połączenia międzymodułowe są zwykle dłuższe, a zatem „droższe” w utrzymaniu niż połączenia wewnątrzmodułowe. Im więcej połączeń oraz im są one dłuższe, tym więcej kosztuje utrzymanie sieci, ponadto dodanie kolejnych połączeń lub wydłużenie drogi (rycina 1) może wydłużyć czas reakcji i w związku z tym utrudnić radzenie sobie z wyzwaniami codzienności [42]. U osób starszych zmniejsza się asymetria czynnościowa półkul, co oznacza, że półkule wspólnie uczestniczą w realizacji zadań, które u osób młodszych wywołują asymetryczną aktywację poszczególnych części mózgu. Ze względu na duże koszty metaboliczne zaopatrzenia mózgu w zasoby, minimalizacja tych kosztów jest prawdopodobnie jedną z presji selekcyjnej podczas ewolucji. Minimalne koszty metaboliczne w młodym mózgu można osiągnąć dzięki wysokiemu skupieniu połączeń w sieciach mózgowych (tj. wysokiej lokalnej wydajności) wraz z rzadkimi połączeniami dalekiego zasięgu, które są bardziej kosztowne [14].

W chorobach neurodegeneracyjnych uszkodzenie struktury modułowej mózgu odpowiada za większą część objawów neurologicznych, zaburzeń poznawczych (brak możliwości wykonania zadań złożonych) i neuropsychiatrycznych, opisywanych w ich przebiegu [13,17]. Pacjenci z uszkodzeniami węzłów łączących wykazują powszechne deficyty poznawcze (zaawansowane etapy otępienia), podczas gdy uszkodzenie innych obszarów mózgu, tj. węzłów lokalnych, powoduje specyficzne deficyty poznawcze (afazje, agnozje). Ze względu na kluczową rolę w integracji i koordynacji oraz wysoki koszt biologiczny (wysoki metabolizm mózgu) nieprawidłowa funkcja węzła łączącego może być związana z różnorodnymi chorobami OUN, w tym otępieniem alzheimerowskim i psychozami. Pojawiły się również wczesne doniesienia, że związane z chorobami zmiany we właściwościach topologicznych gra-

fów mózgu mogą być powiązane z innymi aspektami danego zaburzenia. Na przykład zmniejszenie wydajności sieci było związane z większym obciążeniem uszkodzonej istoty białej u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zmniejszenie liczby krawędzi łączących węzeł lokalny z resztą mózgu była powiązana z nasileniem miejscowych złogów amyloidu u pacjentów z otępieniem alzheimerowskim [43]. Uszkodzenie lub dysfunkcja węzłów łączących powoduje powszechne deficyty poznawcze i degradację modułowej struktury mózgu, która w praktyce klinicznej odzwierciedla się w postaci zaburzeń mających nieswoisty charakter oraz dużą neurodynamikę (zmiennosc) zależną od cech schorzenia, głębokości i przebiegu zmian patologicznych [44]. Do tego rodzaju zaburzeń możemy zaliczyć deficyty procesów uwagi (trudności z koncentracją uwagi, większą podatność na dystrakcję), spowolnienie psychoruchowe (obniżone tempo wykonywania różnych czynności, wolniejszą identyfikację bodźca, dłużej trwający wybór odpowiedzi/reakcji), zaburzenia pamięci (dezintegrację procesów zapamiętywania, przechowywania i przypominania), zaburzenia dynamiki emocji (obniżenie korowej i podkorowej regulacji emocji, dezorganizację zachowania w postaci gwałtownych wybuchów emocjonalnych, pobudzenie

i odhamowanie, obniżenie wrażliwości emocjonalnej i empatii, podwyższony poziom lęku, depresji i apatii).

Podsumowanie

Neurobiologia sieci może być przydatna zwłaszcza w kwestii markerów, mechanizmów oraz przejawów zaburzeń pracy mózgu. Nowe obszary badań będą starały się przewidzieć działanie funkcji poznawczych na podstawie strukturalnej lub funkcjonalnej architektury sieci neuronalnej [45], przewidzieć początek choroby lub progresję na podstawie danych wczesnych lub przedklinicznych [46], przewidzieć optymalne strategie wczesnej interwencji farmakologicznej. Po zbudowaniu modelu predykcyjnego sieci neuronalnej, można ją ostrożnie zakłócać, manipulować nią oraz sterować, mając wyraźną wiedzę o wyniku.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II

ul. Morawa 31 40-353 Katowice

☎ (+48 32) 256 81 49

✉ adam.bednorz@emc-sa.pl

Piśmiennictwo/References

1. Bassett DS, Sporns O. Network neuroscience. *Nat Neurosci* 2017; 20(3):353-64.
2. Sporns O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci* 2014;17:652-60.
3. Medaglia JD, Lynall ME, Bassett DS. Cognitive network neuroscience. *J Cogn Neurosci* 2015;27:1471-91.
4. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet.* 2011;12:56-68.
5. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science.* 2015;349:1489-94.
6. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cognit Sci* 2010;14:277-90.
7. Zajkowski W, Jankowiak-Siuda K. Rola sieci istotności w deficytach poznawczych i afektywnych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2014;9,3-4: 112-19.
8. Fornito A, Bullmore ET. Connectomic intermediate phenotypes for psychiatric disorders. *Front Psychiatry* 2012;3:32.
9. de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL i wsp. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med* 2016; 22:345-361
10. Mišić B, Sporns O. From regions to connections and networks: new bridges between brain and behavior. *Curr Opin Neurobiol* 2016;40:1-7.
11. Barabási AL. *Network Science*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2016.
12. Geerligs L, Renken RJ, Saliassi E, i wsp. A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex* 2015;25:1987-1999.
13. Sporns O. Graph theory methods: applications in brain networks. *Dialogues Clin Neurosci* 2018,20(2):111-21.
14. Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nature Rev Neurosci* 2012;13(5):336-49.
15. Bertolero MA, Yeo BTT, D'Esposito M. The diverse club. *Nat Commun* 2017,8(1),1277.
16. Sporns O, Betzel RF. Modular brain networks. *Annu Rev Psychol* 2016;67:613-40.
17. Bertolero M, Yeo T, D'Esposito M. The modular and integrative functional architecture of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015;112(49):6798-807.

18. Herzyk A. Era neurokonektomiki – krótka historia, długa przeszłość. W: *Diagnoza neuropsychologiczna*. (Ewa Zawadzka, Łucja Domańska). Wydawnictw Difin. Warszawa 2017.
19. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010;214:655-67.
20. Spreng RN, Mar R, Kim AS. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cognit Neurosci* 2009; 21: 489-510.
21. White TP, Engem NH, Sorensen S i wsp. Uncertainty and confidence from the triple-network perspective: voxel-based meta-analyses. *Brain Cognit* 2014;85:191-200.
22. Jilka SR, Scott G, Ham T i wsp.: Damage to Salience Network and interactions with Default Mode Network. *J Neurosci* 2014;34:10798-807.
23. Ham T, Leff A, de Boissezon X i wsp. Cognitive control and the salience network: an investigation of error processing and effective connectivity. *J Neurosci* 2013; 33: 7091-7098.
24. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF i wsp. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007; 27: 2349-2356.
25. Honey CJ, Kötter R, Breakspear M i wsp.: Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104:10240- 10245.
26. Goñi J. Resting-brain functional connectivity predicted by analytic measures of network communication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111:833-838.
27. Latora V, Marchiori M: Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett* 2001; 87(19):198701/1-198701/4.
28. Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol* 2007;3(2):0174-0183.
29. Meunier D, Achard S, Morcom A i wsp. Age-related changes in modular organization of brain functional networks. *Neuroimage* 2009; 44(3):715-23.
30. Geerligs L, Maurits NM, Renken RJ i wsp. Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Hum Brain Mapp* 2012; 35(1):319-33.
31. Betzel RF, Byrge L, He Y i wsp. Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *Neuroimage* 2014; 102(2): 345-57.
32. Carp J, Park J, Polk TA i wsp. Age differences in neural distinctiveness revealed by multi-voxel pattern analysis. *Neuroimage* 2011;56(2):736-43.
33. Dennis NA, Cabeza R. Age-related dedifferentiation of learning systems: an fMRI study of implicit and explicit learning. *Neurobiol Aging* 2011; 32(12):2318.e17-2318.e30.
34. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T i wsp. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2009; 29: 1860-1873.
35. Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts SA.: Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):431-41.
36. Pesonen A, Eriksson JG, Heinonen K i wsp. Cognitive ability and decline after early life stress exposure. *Neurobiol Aging* 2013;34(6):1674-9.
37. Sambataro F, Murty VP, Callicott JH i wsp. Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiol Aging* 2010;31(5):839-52.
38. Spreng RN, Schacter DL. Default network modulation and large-scale network interactivity in healthy young and old adults. *Cereb Cortex* 2011;22(11):2610-21.
39. Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng JC i wsp. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24(2):109-117.
40. Madden DJ, Costello MC, Dennis NA i wsp. Adult age differences in functional connectivity during executive control. *Neuroimage* 2010;52(2):643-57.
41. Kitzbichler MG, Henson RNA, Smith ML i wsp. Cognitive effort drives workspace configuration of human brain functional networks. *J. Neurosci* 2011;31(22):8259-70.
42. Meunier D, Lambiotte R, Bullmore ET. Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Front Neurosci* 2010; 4:200.
43. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci* 2008;1124:1-38.
44. Herzyk A. *Wprowadzenie do neuropsychologii klinicznej*. Wydawnictwo Scholar. Warszawa 2005.
45. Hermundstad AM, Brown KS, Bassett DS i wsp. Structurally constrained relationships between cognitive states in the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2014;10:e1003591.
46. Harrington DL, Rubinov M, Durgerian S i wsp. Network topology and functional connectivity disturbances precede the onset of Huntington's disease. *Brain*. 2015;138:2332-46.