

5.4 Einfluss der Spontanaktivität

Die Resultate für verschiedene Spontanaktivitäten f in den Studien an ER-Graphen (siehe Abb. 5.1a) legen nahe, dass f die Anregungsmuster in ähnlicher Weise beeinflusst wie die Vernetzungsdichte z . Deshalb wurden die Simulationen für alle drei Graphenarchitekturen (ER, WS und BA mit $n = 1000$) wiederholt, allerdings mit konstantem Vernetzungsgrad ($z = 0.006$) und konstanter Regenerationsrate ($\pi = 0.08$), während die Rate spontaner Anregung in einem Bereich von $10^{-7} \leq f \leq 1$ variiert wurde. Abb. 5.4a zeigt die Resultate für die mittlere Anregungsdichte $\langle \rho_A \rangle$ (10 Simulationen für jede Graphen-Parameterkonstellation mit $t_{max} = 25000$). Ähnlich wie beim topologisch induzierten Fall (Abb. 5.3) ist

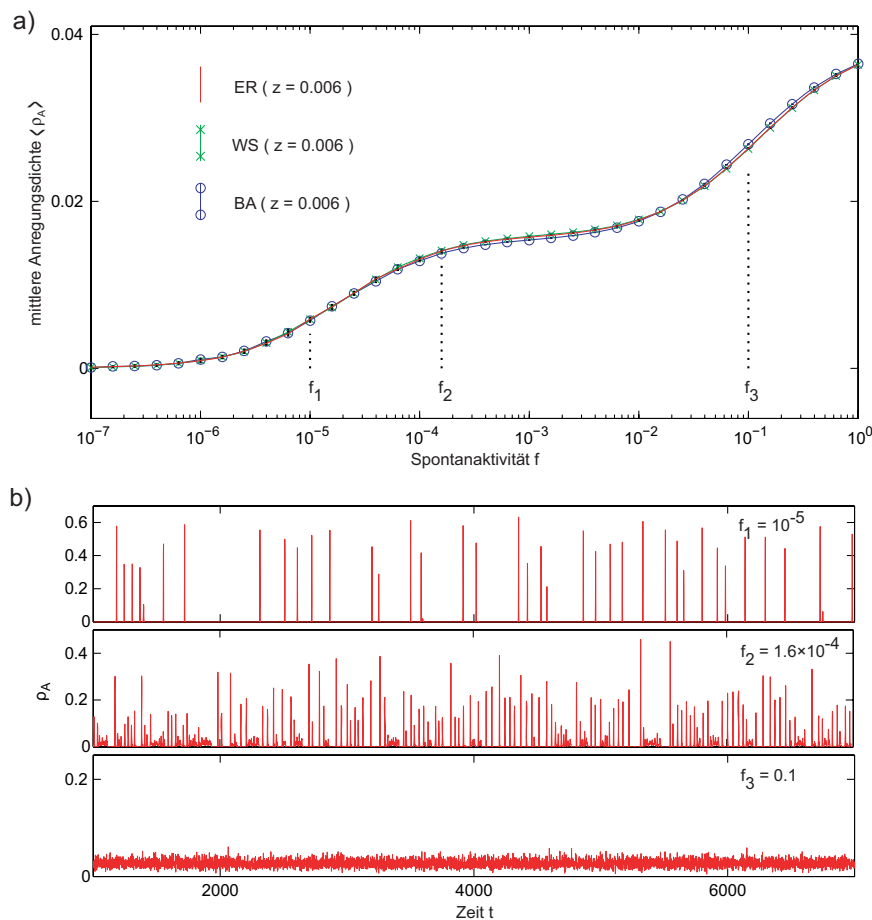


Abbildung 5.4: (a) Beziehung zwischen der Spontanaktivität f und der mittleren Anregungsdichte $\langle \rho_A \rangle$ für drei verschiedene Graphentypen: der zufällige Graph (ER), der skalenfreie Graph (BA) und der *Small-World* Graph (WS) mit $z = 0.006$ und $\pi = 0.02$. (b) Ausschnitte aus Zeitreihen der Anregungsdichte ρ_A eines BA-Graphen für verschiedene Spontanaktivitäten. Analog zum Einfluss des Vernetzungsgrads z (siehe Abb. 5.3) induzieren kleine Werte von f (z.B. $f_1 = 3 \times 10^{-5}$) schwache Anregungen durch einzelne *Spike*-Regime; für Werte oberhalb von $f = 0.01$ erzeugt die Dominanz der *Burst*-Dynamik die höchsten Anregungsdichten (siehe z.B. $f_3 = 0.1$). In der Region dazwischen liegen Anregungsmuster beider Regime in unterschiedlichen Verhältnissen vor (z.B. bei $f_2 = 1.6 \times 10^{-4}$).

auch hier ein deutlicher Übergang hin zu höheren Anregungsdichten $\langle \rho_A \rangle$ mit zunehmender Spontanaktivität zu sehen, und zwar mit der gleichen Ursache, einem Wechsel im Verteilungsmuster der Anregungen von der *Spike*- zur *Burst*-Dynamik (siehe Abb. 5.1b). Einen deutlichen Unterschied stellt das plateauähnliche Verhalten bei mittleren Werten von f dar. In diesem Bereich scheint die mittlere Anregungsdichte $\langle \rho_A \rangle$ unabhängig von f zu sein, und nur eine weitere Erhöhung kann zu einem Anstieg von $\langle \rho_A \rangle$ führen. Der limitierende Faktor im mittleren f -Bereich ist die Zahl erregbarer Knoten. Ein konstanter Bereich für $\langle \rho_A \rangle$ legt nahe, dass im Mittel jeder Knoten, der spontan innerhalb eines Zeitschrittes angeregt wurde, auch durch eine Anregung in direkter Nachbarschaft angeregt würde. Wie erwartet, führt eine Erhöhung von π zu einer Reduktion des Plateauregimes.

Eine Erhöhung des dynamischen Kontrollparameters f ist daher vergleichbar mit einer Erhöhung der Konnektivität z . Durch das Einfügen von Kanten in einen Graph (Newman *et al.*, 2000; Graham & Matthai, 2003), wie z.B. im Erzeugungsalgorithmus des WS-Graphen, werden *Shortcuts* erzeugt, welche zuvor nicht erreichbare Graphenbereiche für Anregungen zugänglich machen. Aus der Perspektive der Graphenregion, die durch einen *Shortcut* vernetzt wurde, entspricht dies einer zufälligen Anregung, ähnlich wie die durch f repräsentierte Rate spontaner Anregung (siehe hierzu auch Marr & Hütt (2006), wo ebenfalls der Zusammenhang zwischen Rauschen und *Shortcuts* untersucht wurde). Eine Erhöhung von f bedeutet daher eine Verschiebung im Muster der Anregungen hin zur *Burst*-Dynamik und gleichzeitig zu höheren Anregungsdichten, speziell bei Graphen niedriger Konnektivität.

Abb. 5.5 demonstriert anhand eines BA-Graphen ($n = 250$ und $m = 626$), wie die Anregungen innerhalb (a) eines *Spike*-Ereignisses ($f = 10^{-5}$) bzw. (b) in einem *Burst*-Regime ($f = 0.01$) über eine Graphenarchitektur verteilt sein können ($\pi = 0.1$). Die Knotenzustände sind hier mit grün (erregbar), rot (angeregt) und schwarz (refraktär) gekennzeichnet. Die globale Anregung in (a) zeigt sich in einer großen kreisförmigen Wellenfront (rot), welche die meisten Knoten des Graphen bereits erreicht hat. Die für das gesamte *Burst*-Regime repräsentative Darstellung in (b) zeigt eine gleichmäßige Verteilung der lokalen Anregungsherde über die Graphentopologie.

5.5 Einfluss von Gradkorrelationen

Als weitere topologische Eigenschaft wurde der Einfluss von Gradkorrelationen auf das dynamische Verhalten untersucht. Da es sehr schwierig ist, ein Ensemble von Graphen mit voreingestellten Gradkorrelationen zu erzeugen, erfolgte die Erzeugung nach einer Methode von Trusina *et al.* (2004) mit Hilfe eines gerichteten Randomisierungsalgorithmus (Kap. 4.3) und einem Graphentyp mit breiter Gradverteilung. In ihrer Arbeit haben diese Autoren ein neues Konzept des Hierarchiebegriffs vorgestellt, mit dem hierarchische¹ und antihierarchische Graphen unterschieden werden können. Deren Eigenschaften spiegeln sich in den Gradkorrelationen wieder und sind mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten k_A (Newman, 2002) messbar. Dieser Koeffizient errechnet sich aus der Korrelation zwischen den Knotengraden benachbarter Knoten (Newman, 2002) und soll hier die Tiefe des Randomisierungsprozesses regulieren. Hierarchische Graphen zeichnen sich durch einen positiven Koeffizienten aus, d.h. verbundene Knotenpaare besitzen häufig einen

¹Diese Definition des hierarchischen Graphen unterscheidet sich grundlegend von der in Kap. 6.5 vorgestellten Variante und darf daher nicht mit dieser verwechselt werden.

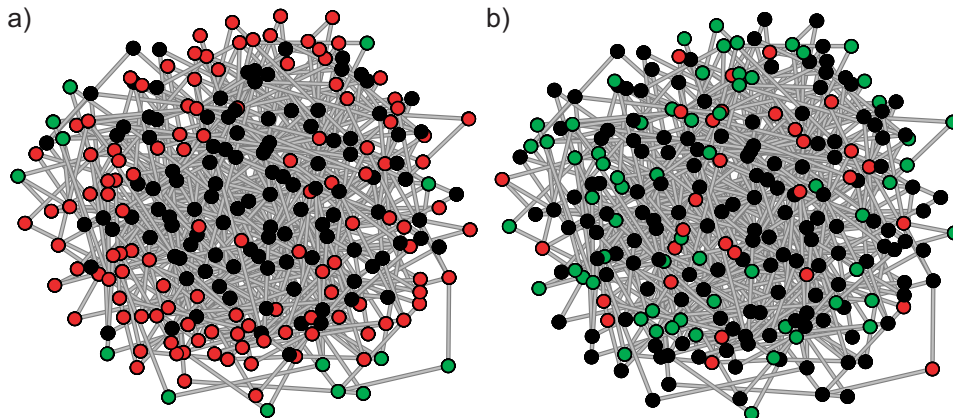


Abbildung 5.5: Verteilungsmuster der Anregungen (rot) in einem BA-Graphen ($n = 250$ und $m = 626$) in verschiedenen dynamischen Regimen (grüne Knoten befinden sich im erregbaren, schwarze Knoten im refraktären Zustand, $\pi = 0.1$). (a) Während des *Spike*-Ereignisses (hier für $f = 10^{-5}$) propagieren die Anregungen wellenförmig durch das gesamte System und führen zu einer globalen Anregung. (b) Im *Burst*-Regime ($f = 0.01$) sind die Anregungen unsystematisch über die Graphentopologie verteilt. Aufgrund der geringeren Verfügbarkeit von Knoten im Zustand E finden Propagationen nur auf lokaler Ebene statt.

ähnlichen Grad. Antihierarchische Graphen haben einen negativen Koeffizienten, und entsprechend sind Knoten mit hohem Grad eher mit niedriggradigen Knoten verbunden, während Graphen mit $k_A \approx 0$ gar keine Gradkorrelationen besitzen.

Der Randomisierungs-Algorithmus erzielt eine gerichtete Neuverknüpfung zufällig ausgewählter Kanten, wodurch ein Graph hierarchisch (H) bzw. antihierarchisch (AH) bis zum Erreichen bestimmter Werte für k_A umgebaut wird, ohne jedoch die Größe n , den Vernetzungsgrad z oder die individuellen Grade der Knoten zu ändern. Details zu dieser Randomisierung stehen in Kap. 4.3, Prozess 3c und 3d; Abb. 2.2 in Kap. 2.3 zeigt zwei Versionen eines skalenfreien Graphen nach erfolgter Hierarchisierung (a) bzw. Antihierarchisierung (b) eines BA-Graphen. Auf Grund der breiten Gradverteilung skalenfreier Graphen wurde ein BA-Graph mit $n = 1000$ und $0.0025 \leq z \leq 0.01$ als Graphengrundlage für die Randomisierungsprozesse erzeugt. Um den graduellen Einfluss der Gradkorrelationen zu bestimmen, wurden der H- bzw. AH-Prozess so lange durchgeführt, bis der entsprechende Korrelationskoeffizient $k_A \in \{-0.21, -0.14, \dots, 0.21\}$ mit einer Toleranz von ± 0.02 für jede Einstellung erreicht wurde. Es wurden 10 Simulationen mit $t_{max} = 25000$ Schritten und einer Konstellation der dynamischen Parameter von $\pi = 0.08$ und $f = 3 \times 10^{-5}$ für jede Randomisierungstiefe (H- und AH-Prozess) durchgeführt. Um einen verzerrenden Effekt der Regenerationsrate p auf den Einfluss der Gradkorrelationen auszuschließen, wurde dieser Parameter gegen die Anregungsdichte in einem Bereich von $0.05 \leq p \leq 0.15$ bei konstanten Werten von $f = 3 \times 10^{-5}$ und $z = 0.0035$ getestet.

Zunächst ist zu bemerken, dass die Ergebnisse durch die Regenerationsrate π qualitativ nicht beeinflusst werden (Inset in Abb. 5.6), d.h. die einzelnen Werte von $\langle \rho_A \rangle$ skalieren zwar mit π , aber die Abfolge der Kurven (auch im Vergleich zu Abb. 5.6a) bleibt für jeden Wert von πt identisch. Die mit zunehmenden

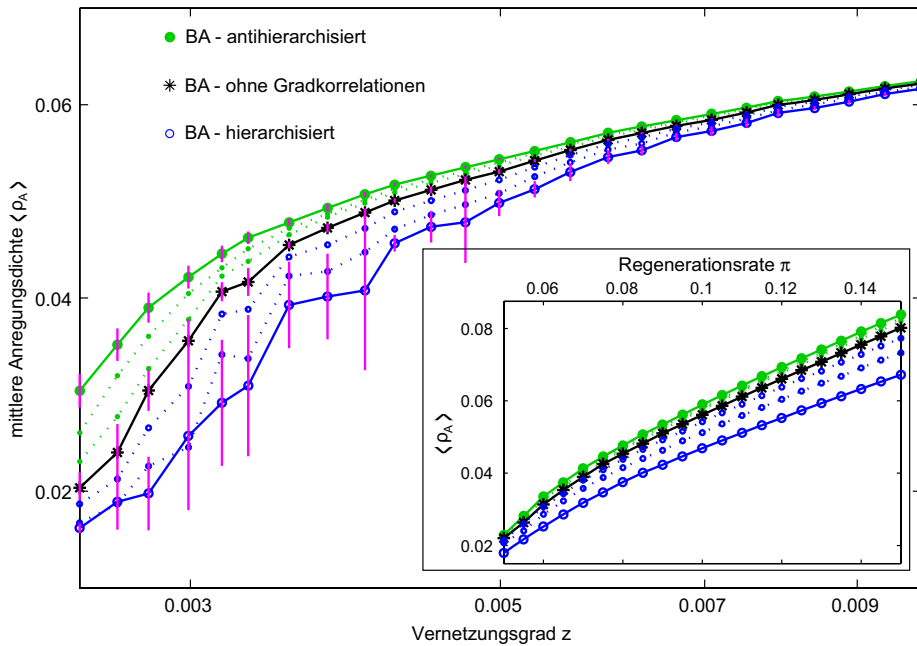


Abbildung 5.6: Einfluss der Gradkorrelationen auf die mittlere Anregungsdichte ρ_A für unterschiedliche Vernetzungsdichten z . Positive und negative Gradkorrelationen wurden in einem BA-Graphen durch gerichtete Randomisierung erzeugt. Im Übergangsbereich von *Spike* dominierter Dynamik zu *Burst* dominierter Dynamik ($0.0025 < z < 0.0045$ und für $f = 3 \times 10^{-5}$) haben die Gradkorrelationen einen deutlichen Einfluss auf die Zusammensetzung der Anregungsmuster und damit auf die Anregungsdichte ρ_A . Antihierarchisierte Graphen erleichtern systematisch die Ausbildung von *Bursts*, während die hierarchisierte Graphenarchitektur trotz größerer Streuung der Ergebnisse den Anteil der *Burst*-Regime im Durchschnitt zu unterdrücken scheint. (Inset) Eine Abhängigkeit dieser qualitativen Aussage von der Regenerationsrate π konnte nicht festgestellt werden. Die Abfolge der Kurven (von hierarchisiert bis zu antihierarchisiert) bleibt unabhängig von π immer gleich.

der Antihierarchisierung sichtbare Verschiebung hin zu höheren Anregungsdichten (Abb. 5.6), speziell im Übergangsbereich von $\langle \rho_A \rangle$, weist auf einen klaren, wenn auch im Vergleich zur Vernetzungsdichte deutlich geringeren, Einfluss der Gradkorrelationen auf das dynamische Verhalten hin. Die Erhöhung von $\langle \rho_A \rangle$ wird durch eine anteilige Zunahme der *Burst*-Regime verursacht. Die Architektur antihierarchischer Graphen scheint hier die Ausbildung von *Bursts* zu begünstigen und damit besser in der Lage zu sein, Anregungen im System zu konservieren.

5.6 Diskussion

Die Dynamik auf diesen Graphen ist im Wesentlichen durch zwei Anregungsmuster geprägt. Der Verteilungstyp der Anregungen hängt von der Verfügbarkeit erregbarer Knoten E und vom Intervall zwischen zwei Anregungsereignissen ab. Bei genügend großem zeitlichem Abstand und nicht zu kleinen Regenera-

tionsraten π befindet sich die Mehrheit der Knoten im Zustand E , so dass in Folge spontaner Anregung das gesamte oder ein überwiegender Teil des Graphen für die Anregungen erreichbar ist und es für kurze Zeit zu einer hohen Anregungsdichte, dem *Spike*, kommt. Je näher die zufälligen Anregungsereignisse beieinander liegen, desto wahrscheinlicher ist die Ausbildung eines *Bursts*, da das System noch einen hohen Anteil refraktärer Knoten R besitzt. Innerhalb der *Burst*-Ereignisse erfolgt simultane Anregung nur in bestimmten Bereichen des Graphen; ein gewisser Teil der Knoten im Zustand R wird regeneriert und steht im nächsten Zeitschritt wieder für Anregungen zur Verfügung. Die Erhaltung von simultan angeregten und gleichzeitig lokal begrenzten Graphenarealen führt zu einem kontinuierlichen zeitlichen Signal. Die essentielle topologische Eigenschaft für die Erzeugung eines *Bursts* im DE-Modell stellt die Erreichbarkeit von Ringelementen, d.h. eine Folge von Kanten, die Knoten mit sich selbst verbinden, dar. Solche Strukturen findet man nur in BA- bzw. WS-Graphen mit einem mittleren Grad $\langle k \rangle \geq 2$. Bei einem Vernetzungsgrad von $z = 0.002$ (die untere Grenze für einen verbundenen Graphen mit $n = 1000$ Knoten) besitzen weder der WS- noch der BA-Graph Ringstrukturen (abgesehen vom trivialen Systemring im WS-Graphen), und daher sind solche Graphen ausschliesslich in der Lage *Spikes* zu produzieren. Im ER-Graphen spielen die topologischen Eigenschaften der *Giant Component* eine entscheidende Rolle für die Ausbildung eines *Bursts*. Auch bei sehr geringen Konnektivitäten findet man in solch einem Subgraphen fast immer einen mittleren Grad von $\langle k \rangle > 2$ und damit die prinzipielle Voraussetzung zur Ausbildung von *Bursts* und höheren $\langle \rho_A \rangle$ -Werten. Dies erklärt auch die stärkste Abweichung zwischen den *Mean-Field* Resultaten und den ER-Graph Simulationsergebnissen zwischen z_c und $z = 0.002$ (Abb. 5.1a). Entsprechend sind auch im Falle der randomisierten Graphen lokale Unterschiede in den Vernetzungsdichten für die unterschiedlichen Anregungsdichten verantwortlich. Durch die Antihierarchisierung werden die *Hubs* kontinuierlich durch Knoten kleineren Grades voneinander getrennt, wodurch sich der zentrale modulare Bereich im Graphen auflöst. Infolgedessen wird die lokale Vernetzungsdichte in den peripheren Teilen des Graphen erhöht, während sie im Zentrum absinkt. Die Erhöhung der Vernetzungsdichte an verschiedenen Orten im Graphen scheint auszureichen, um die Entstehung von *Bursts* zu begünstigen. Im Gegensatz dazu besitzen schwächer vernetzte hierarchisierte Graphen ein Zentrum aus wenigen dicht vernetzten *Hubs*, in der Peripherie dagegen baumartige Strukturen. Die Fähigkeit zur *Burst*-Bildung ist hier auf ein kleines Zentrum beschränkt, gleichzeitig wird die *Spike*-Erzeugung in der Peripherie erleichtert. Da die Ausprägung dieser topologischen Unterschiede (z.B. der baumartigen Strukturen) in schwach vernetzten Graphen deutlicher ist, findet man hier auch die größten Differenzen in $\langle \rho_A \rangle$ für die verschiedenen Werte von k_A (siehe Abb. 5.6). Bei sehr starker Antihierarchisierung kommt es zudem zur Ausbildung von modularen Strukturen, die ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Erzeugung von *Bursts* haben, wie in Kap. 6.2 weiter ausgeführt wird. Aufgrund dieser Beobachtungen ist es denkbar, dass bestimmte topologische Eigenschaften eines Graphen die Anregungsdichte negativ beeinflussen. Zu ihnen gehören die eingangs erwähnten regulären Ringstrukturen, aber auch einzelne Knoten, die den topologischen Zugang zu Subgraphen-Bereiche darstellen. In beiden Fällen kann der Ausfall solcher Knoten (reguliert durch die Dauer des Zustandes R) die dynamische Erreichbarkeit von Subsystemen drastisch herabsetzen und zu niedrigeren Anregungsdichten führen.

Kapitel 6

Ergebnisse Teil II - Dynamische Organisation von modularen Strukturen und dominanten Knoten in abstrakten Graphen und neuronalen Systemen

6.1 Einführung

Ein zentrales Resultat in Kap. 5 ist die dynamische Charakterisierung von Graphen durch zwei prinzipiell unterschiedliche Verteilungsmuster der Anregungen, deren Entstehung im Wesentlichen von der Vernetzungsdichte (im Graphen) und von der Menge spontaner Aktivierung (im dynamischen Modell) abhängt. Für bestimmte Konstellationen der Konnektivität bzw. der Spontanaktivität können kleine Veränderungen dieser beiden Größen einen Wechsel der Dominanz des einen dynamischen Regimes (charakterisiert durch kurze intensive Anregungsdichten \Rightarrow *Spikes*) zum anderen Regime (charakterisiert durch ausdauernde Anregungen geringerer Intensität \Rightarrow *Bursts*) induzieren. Ziel der folgenden Untersuchungen, welche die Ergebnisse einer Arbeit von Müller-Linow *et al.* (2008, eingereicht) beinhalten, soll es sein, die topologischen Ursachen für die Entstehung von *Spikes* und *Bursts* genauer zu charakterisieren, indem die Analyse auf lokale dynamische Eigenschaften der Graphen ausgeweitet wird. Die vorherigen Studien haben bereits gezeigt, dass die hohen Intensitäten in den *Spike*-Ereignissen (nicht zu verwechseln mit der Anregungsdichte ρ_A in den *Spike*-Regimen) durch globale Synchronisation angeregter Knoten erzeugt werden, während für die deutlich geringeren Intensitäten während eines *Burst*-Ereignisses eine lokale Synchronisation nur weniger Knoten verantwortlich ist. Für eine exaktere Untersuchung der Anregungsmuster werden nun die knotenspezifischen Zeitreihen betrachtet und die Zahl simultaner Anregungen $C = C_{ij}$ für jedes Knotenpaar i und j berechnet. Auf den gesamten Graphen angewendet, repräsentiert die Matrix C die Verteilungsmuster der Anregungen, die nun mit entsprechenden Verteilungsmustern topologischer Eigenschaften verglichen werden können.

Im Prinzip sind eine Reihe von strukturellen Eigenschaften denkbar, die eine Dynamik beeinflussen können.

In dieser Studie soll das Augenmerk auf zwei von ihnen gerichtet werden, die unterschiedliche strukturelle Aspekte eines Graphen behandeln, nämlich (1) die modulare Struktur und (2) die zentrale Bedeutung einzelner Knoten. Um eine Vergleichbarkeit zu den dynamischen Resultaten zu ermöglichen, sollen die auf diesen Eigenschaften basierenden Referenzen ebenfalls aus den paarweisen Abstandsbeziehungen von Knoten innerhalb eines Graphen beruhen (eine Alternative hierzu wäre der topologische *Overlap*, der von Ravasz *et al.* (2002) als topologisches Maß eingeführt wurde). Der Abstand L_{ij} bezeichnet den kürzesten Pfad (siehe Kap. 2) zwischen zwei Knoten i und j .

Cluster-Methoden (TM-Referenz)

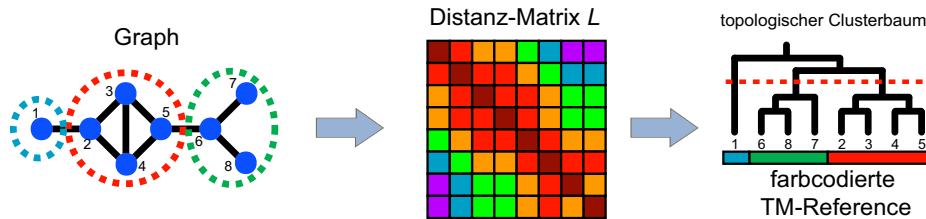


Abbildung 6.1: Konstruktion einer farbcodierten topologischen Referenz auf der Basis der topologischen Module (TM) in einem Graph. Die Distanzbeziehungen zwischen allen Knoten werden in eine Distanzmatrix L umgewandelt. (Die Farblabel codieren die Distanzen zwischen Knotenpaaren.) Die Matrix L wird durch UPGMA-Clustering in einen topologischen Referenzbaum übersetzt. Die Knotenindizes im Graph entsprechen denen des Clusterbaums; die Kreise in der Graphenrepräsentation stehen für die Module, die aus dem Clusterbaum nach Anlegen einer Schwelle (gepunktete Linie) durch Separierung aller absteigenden Äste extrahiert werden. Abschließend werden die Farblabel zugeordnet (TM-Referenz).

(1) Die erste Referenz, die auf den topologischen Modulen basiert und daher im Folgenden TM-Referenz genannt wird, resultiert aus der Distanzmatrix $L = L_{ij}$ (Abb. 6.1). Diese Matrix wird nun mit einer gängigen hierarchischen Clustermethode analysiert. Die hierfür in Frage kommenden Verfahren sind agglomerative Methoden (*Single-Linkage*, *Complete-Linkage* oder *Average-Linkage*) bzw. divisive Methoden (wie ein von Newman & Girvan (2004) vorgestelltes Verfahren), welche bei dieser Anforderung prinzipiell keine Unterschiede zeigten. Für die folgenden Analysen wurde daher die UPGMA-Methode (*Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean*) verwendet, bei der die paarweise Kombination von Knoten bzw. Knotengruppen durch die minimale Distanz reguliert wird, welche sich aus den arithmetischen Mitteln dieser Gruppen ergibt. Die relativen Positionen der Knoten (repräsentiert durch die Blätter in dem resultierenden Clusterbaum) stellen eine kondensierte Fassung der Distanzbeziehungen aller Knoten des Graphen dar. Die Module, die durch diese Methode vorhergesagt werden, können aus dem Clusterbaum durch horizontales Schneiden auf einer bestimmten Höhe bestimmt werden. Die Baumfragmente, die bei diesem Schwellenwert-Verfahren entstehen, dienen als Modulvorhersage. Im Prinzip muss man die Abhängigkeit dieser Vorhersage von der Variation der Schwelle analysieren oder einfacher, man bestimmt die Schwelle, indem man eine bestimmte Modulzahl μ vorgibt. Schließlich werden die Knoten ihrer Modulzugehörigkeit entsprechend gekennzeichnet (d.h. farblich codiert) \Rightarrow TM-Referenz. Bei einem Verfahren, bei dem μ vorgegeben wird, muss natürlich die Frage nach der Modulzahl, welche die modulare Struktur eines Graphen in optimaler Weise repräsentiert, gestellt werden. Einige der in dieser Studie

vorgestellten Graphen liefern per Konstruktion die Antwort, d.h. hier wird schon im Erzeugungsalgorithmus ein bestimmter Wert für μ voreingestellt (siehe z.B. 4.1.4). Andere Graphen besitzen per se keine optimale Modulzahl (und damit auch keine optimale Voreinstellung), da die Zahl μ mit der Betrachtungsebene skaliert (siehe z.B. 4.1.5). Für die Gruppe der Graphen, die nicht unter diese beiden Kategorien fallen, wurde die qualitative und quantitative Konsistenz der Aussagen dieser Studie mit dem Ergebnis überprüft, dass in einem relativ weiten Bereich von μ (mit einer entsprechenden durchschnittlichen Zahl von 20 bis 50 Knoten pro Modul) keine essentiellen Unterschiede auftraten.

Cluster-Methoden (CN-Referenz)

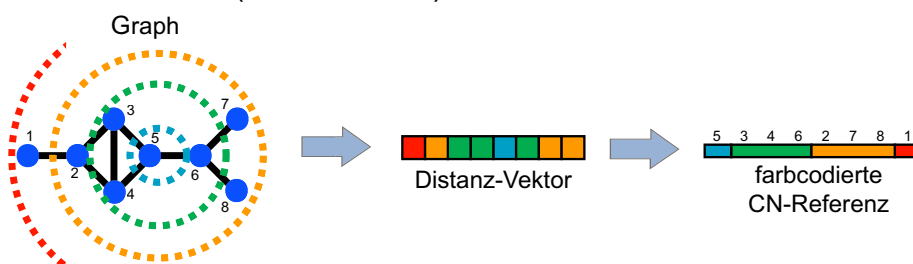


Abbildung 6.2: Konstruktion einer farbcodierten topologischen Referenz auf der Basis des zentralen Knotens (CN) in einem Graph. Der zentrale Knoten h (innerer Kreis in der Graphendarstellung) zeichnet sich durch die höchste *Betweenness*-Zentralität B aus. Er wird von Modulen mit Knoten gleichen Abstands (zu h) umgeben. Die Knoten des resultierenden Abstands-Vektors werden entsprechend ihrer Distanz zu h umsortiert.)

(2) Die zweite topologische Referenz basiert auf dem zentralen Knoten h eines Graphen (*central node* (CN)-Referenz; siehe Abb. 6.2). Obwohl verschiedene Eigenschaften zur Zentralität eines Knotens beitragen können (siehe hierzu auch die Anmerkungen in Kap. 2), wird hier der Knoten h nach dem Kriterium der höchsten *Betweenness*-Zentralität B ausgewählt (Freeman, 1977, 1979; Brandes, 2001). Die Distanz zwischen h und allen anderen Knoten bildet hier den Distanz-Vektor. Alle Knoten mit identischen Einträgen (d.h. Knoten mit gleichem Abstand zu h) bilden einen Cluster. Durch entsprechendes Umsortieren dieses Distanz-Vektors erhält man schließlich die farbcodierte CN-Referenz. In diesem Fall entspricht die Zahl der Cluster μ dem Maximalabstand zum Knoten h .

6.2 Analyse modularer Topologien

In Kap. 5.5 wurde bereits die Abhängigkeit der Anregungsdichte ρ_A von den Gradkorrelationen in einem Graphen herausgestellt. Diese Untersuchung zeigte, dass bei starker Antihierarchisierung (was der Erzeugung modularer Strukturen entspricht) ρ_A deutlich zunimmt. Der Einfluss modularer Eigenschaften eines Graphen soll daher in der folgenden Analyse anhand des modularen skalenfreien Graphen (Newman & Girvan, 2004; Oh *et al.*, 2005) und der TM-Referenz getestet werden. In einem ersten Schritt wird anhand eines einzelnen Wertes der spontanen Anregungsrate f demonstriert, wie gut die dynamischen Cluster mit den topologischen Modulen übereinstimmen. Hierfür überträgt man die Information

aus einer Clusteranalyse, die auf den Korrelationsdaten der dynamischen Untersuchung basiert, auf die Graphenstruktur (siehe Abb. 6.3a). Zur Einstellung der topologisch gewünschten Modulzahl μ wird eine

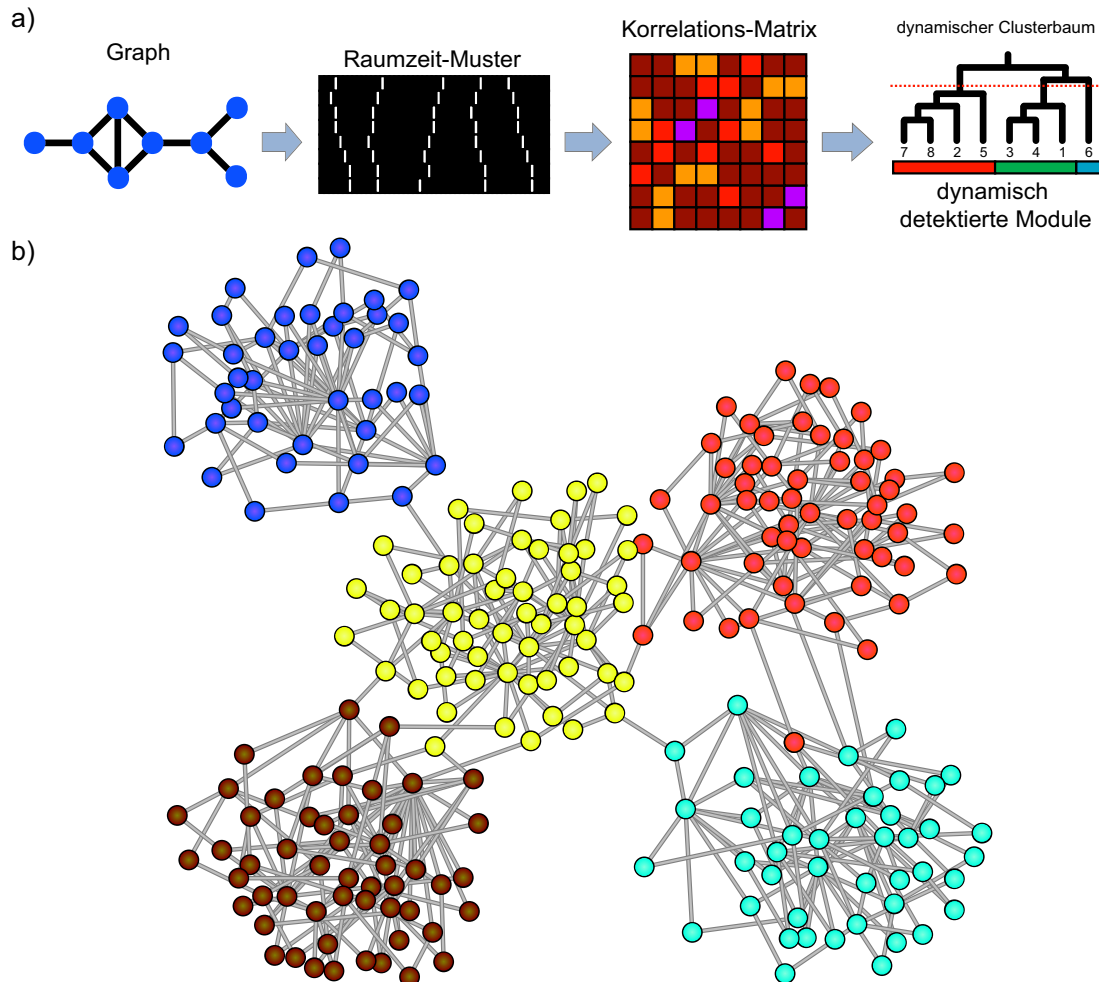


Abbildung 6.3: Dynamische Cluster in einem modularen skalenfreien Graphen. (a) zeigt schematisch die Berechnung der dynamisch detektierten Module in einem Graphen, auf der die farbliche Codierung in (b) beruht. Hierzu wird an den dynamischen Clusterbaum eine Schwelle angelegt, welche die Zahl und die Zusammensetzung der dynamischen Module reguliert. Die Schwelle wird so eingestellt, dass die dynamische Modulzahl der topologischen Modulzahl μ entspricht. (b) Darstellung eines modularen skalenfreien Graphen mit farbcodierten dynamischen Clustern resultierend aus einer Simulation mit $f = 0.01$ und $\pi = 0.1$ nach Anlegen einer Schwelle für 5 Module. Das dynamische Clustering stimmt größtenteils mit den topologischen Modulen überein.

Schwelle im dynamischen Clusterbaum entsprechend einjustiert. Anschließend wird die Farbinformation der einzelnen Knoten, welche auf der Basis der dynamisch detektierten Module entsprechend erstellt wurde, auf die Graphentopologie übertragen (dieses Verfahren ist nicht zu verwechseln mit der in Abb. 6.4b dargestellten Übertragung der topologischen Farbinformation). Der modulare Graph (mit $n = 250$ Knoten und $m = 313$ Kanten) besteht aus 5 Modulen und wurde mit einer Parameterkonstellation von $n_0 = 2$, $m_A = 1.25$ und $m_E = 1$ erzeugt (siehe Kap. 4.1.4). Die Höhe des Parameters m_E , welcher

die durchschnittliche Zahl intermodularer Kanten zwischen jedem Modulpaar angibt, zeigt, dass die Module sehr deutlich getrennt sind. Abb. 6.3b zeigt diesen Graphen mit farblich codierten Clustern aus einer Simulation mit $f = 0.01$. Soweit nicht anders angegeben, wurde die Regenerationsrate hier und in den folgenden Untersuchungen auf einen Wert von $\pi = 0.1$ eingestellt. Die zweidimensionale räumliche Anordnung der Knoten (mit entsprechender Trennung der topologischen Module) basiert auf einem *Sprungfeder*-Algorithmus, einem Standardverfahren der Graphenvisualisierung. In diesem Fall sieht man, dass dynamische Cluster und topologische Module quasi vollständig übereinstimmen.

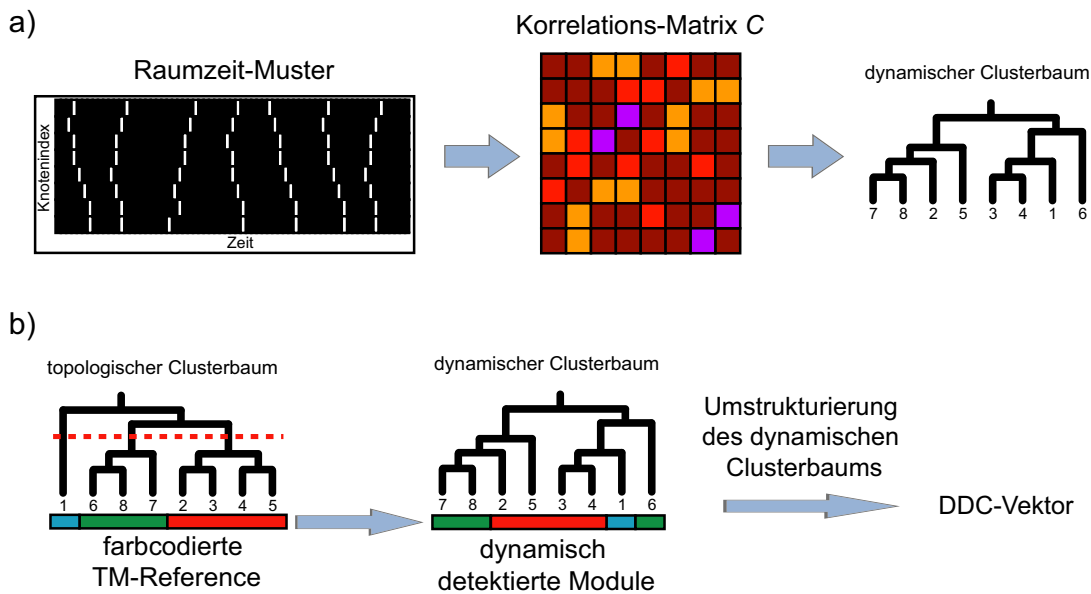


Abbildung 6.4: (a) Formation eines dynamischen Clusterbaums auf der Basis der Simulation des dynamischen Modells. Das Modell erzeugt ein Raumzeit-Muster (die weißen Linien entsprechen dem Zustand A), welches in eine Korrelationsmatrix C konvertiert wird. (Die Farblabel codieren die Zahl gleichzeitiger Erregungen.) Die Matrix C wird in einen Clusterbaum (aus den Anregungsmustern) übersetzt. (b) Die Farblabel im dynamischen Clusterbaum werden von der TM-Referenz übernommen (Übertragung der topologischen Information). Durch eine Umstrukturierung des dynamischen Clusterbaums wird der DDC-Vektor - dieser repräsentiert die dynamisch detektierten (und topologisch codierten) Cluster - erzeugt, welcher der TM-Referenz möglichst ähnlich sein soll.

In einem nächsten Schritt soll der gesamte Parameterbereich von f analysiert werden. Abb. 6.4 verdeutlicht die weitere Vorgehensweise. Aus den Raumzeit-Mustern (Verteilung der Anregungen) der Dynamik und der daraus resultierenden Korrelations-Matrix C wird (analog zu Abb. 6.3a) ein Clusterbaum (mit der Information über das dynamische Clustering) erstellt (Abb. 6.4a). Die Integration topologischer und dynamischer Information zeigt Abb. 6.4b. Die Information über die topologischen Module (TM-Referenz) mit der entsprechenden farblichen Kennzeichnung der Knoten wird nun auf den dynamischen Clusterbaum übertragen. Anschließend erfolgt eine Umstrukturierung des dynamischen Clusterbaums (und auch der Knotenlabel) mit dem Zweck, eine möglichst hohe Übereinstimmung zur Abfolge der Knotenlabel in der topologischen Referenz zu erzielen. Die hieraus resultierende Abfolge von Farblabeln wird im Folgenden Vektor der dynamisch detektierten Cluster (DDC-Vektor) genannt.

Die Ergebnisse der Untersuchung zur f -Abhängigkeit sind in Abb. 6.5 zusammengefasst. Der Farbbalken (links), der auf der Grundlage des topologischen Clusterbaums (links) erstellt wurde, repräsentiert die farbcodierte TM-Referenz (siehe auch Abb. 6.1). Die Abfolge der restlichen Farbbalken (von links nach rechts) zeigt die farbcodierten DDC-Vektoren für ansteigende Werte von f . Man kann deutlich drei f -Bereiche voneinander trennen, die durch unterschiedliche Muster innerhalb der DDC-Vektoren charakterisiert sind. Oberhalb von etwa $f = 0.1$ verschwindet jegliche Ordnung und wird durch eine

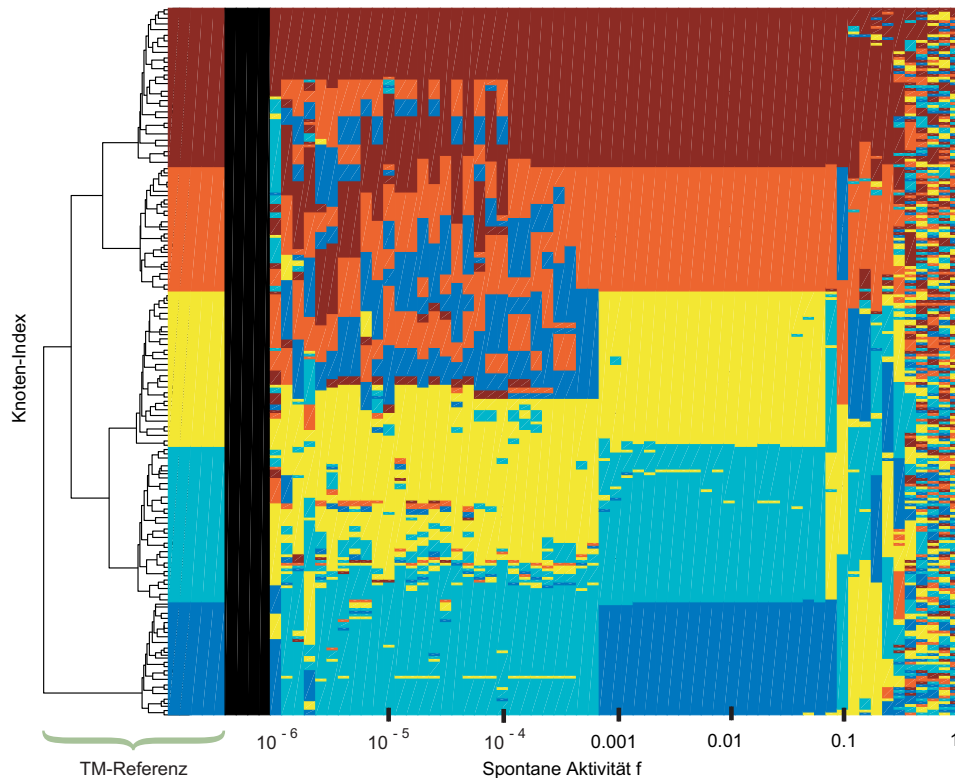


Abbildung 6.5: Dynamisch detektierte Cluster (DDC-Vektoren) für $10^{-6} \leq f \leq 1$ (rechts), umsortiert und entsprechend der TM-Referenz (links) farblich codiert (wie in Abb. 6.1 beschrieben). Der Diagrammausschnitt mit der größten Konsistenz zwischen der TM-Referenz und den DDC-Vektoren ($10^{-3} \leq f \leq 0.1$) umfasst den Bereich, in dem die Dynamik die vorgegebenen Module relativ präzise ausnutzen kann. Hier sind die Verteilungsmuster der Anregungen durch die *Burst*-Regime dominiert (wie in Kap. 5.2 beschrieben). Die Musterbildung für $f > 0.1$ wird erheblich durch das Auftreten zufälliger Anregungen gesteuert, während die Modulgrenzen bei $f < 10^{-3}$ nur noch teilweise von der Dynamik erkannt werden, was auf eine andere Korrelation zwischen Dynamik und Topologie hinweist. Die Zusammenstellung bestimmter Knotencluster könnte andeuten, dass hier größere topologische Skalen eine Rolle spielen.

Zufallsverteilung der Farben ersetzt. Hier dominieren die stochastischen Ereignisse die Dynamik, führen zu unkorrelierten Anregungen und folgerichtig zur einer unsystematischen Ausbildung dynamischer Cluster. Bei niedrigen Werten von f sind zwei unterschiedliche systematische Formen der dynamischen Knotenclusterbildung unterscheidbar.

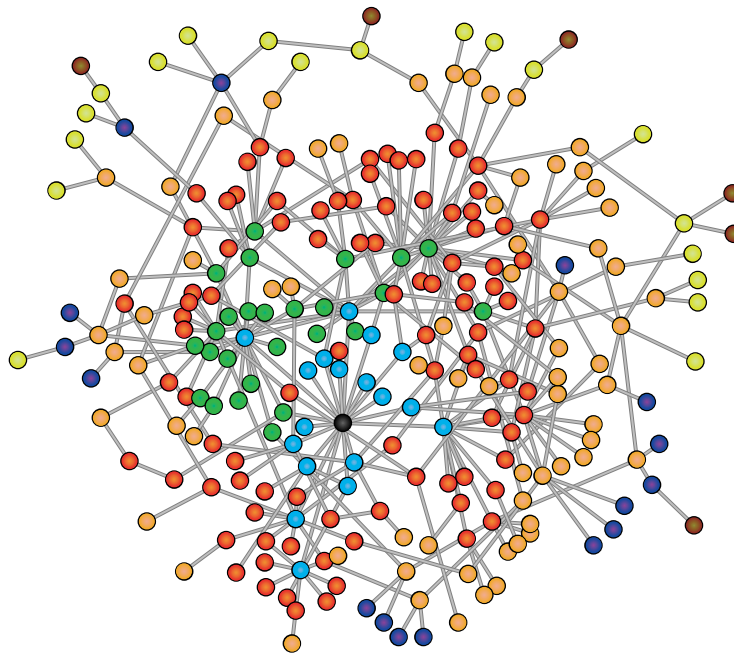


Abbildung 6.6: Dynamische Cluster in einem skalenfreien BA-Graphen. Die farbliche Codierung der Knoten erfolgt analog zu Abb. 6.3a auf der Grundlage des dynamischen Clusterbaums (resultierend aus einer Simulation mit $f = 10^{-5}$ nach Anlegen einer Schwelle für 7 Module). Die meisten der dynamisch detektierten Cluster sind ringförmig um ein Zentrum, insbesondere um den zentralen *Hub* (schwarz markiert), angeordnet.

Bis zu einem Wert von etwa $f = 10^{-3}$ sind die DDC-Vektoren zum Teil aus homogenen Regionen (also Bereichen gut detektierter topologischer Module, die besonders deutlich in den unteren Teilen jedes Vektors zu sehen sind) aufgebaut, zum Teil durch Regionen mit Homogenitäten auf kleinerer Skala (in den oberen Bereichen der DDC-Vektoren) charakterisiert. Für diesen Bereich findet man teilweise eine gute Übereinstimmung zwischen den topologischen Modulen und den dynamisch detektierten Clustern, wobei aber die topologische Hierarchie dieser Module nicht unbedingt befolgt wird.

Der mittlere Bereich von f (etwa $10^{-3} < f < 0.1$) ist durch ein hohes Maß an Ordnung innerhalb der DDC-Vektoren und einer nahezu perfekten Übereinstimmung zur TM-Referenz charakterisiert. Dies zeigt, dass die topologischen Module systematisch durch die Dynamik wiedergefunden werden. Betrachtet man die Hierarchie der Module (d.h. die Abfolge der Farben) auf der Ebene des gesamten Graphen, dann zeigen die DDC-Vektoren auch hier eine hohe Konsistenz. Lässt man das rauschdominierte f -Regime außer Acht, dann findet man eine Separierung der DDC-Vektoren in zwei f -abhängige Regime, die im Wesentlichen aus dem dynamischen Verhalten (im DE-Modell) unter dem Einfluss spontaner Anregung resultiert. Wie schon in Kap. 5.4 angemerkt, zeigt das DE-Modell mit zunehmender Spontanaktivität f einen Übergang im Verteilungsmuster der Anregungen, von einer globalen (*Spike*) hin zu einer lokalen (*Burst*) Charakteristik. Während ein *Spike* (niedriges f -Regime) in der Lage ist, weite Teile des Systems (je nach Verfügbarkeit von Knoten im erregbaren Zustand E , siehe Kap. 3) zu erreichen, ist ein *Burst* (höheres f -Regime) durch einen bzw. mehrere Anregungsherde charakterisiert, die aufgrund einer ausge-

gleichen Verteilung der Knotenzustände E und R auf eine lokale Propagation beschränkt sind. Bezüglich ihres Musters separieren die DDC-Vektoren genau an dem Punkt in f , an dem *Burst*- und *Spike*-Dynamik gleichermaßen repräsentiert sind. In diesem Sinne stellt die *Burst*-Dynamik ein brauchbares Werkzeug zur dynamischen Detektion topologischer Module dar.

6.3 Analyse von *Hub*-dominierten Topologien

Die Resultate für niedrige Spontanaktivität ($f < 10^{-3}$) deuten darauf hin, dass neben der modulgesteuerten noch eine weitere Form, Knoten dynamisch zu clustern, existiert. Es fällt auf, dass sich ganze Knotencluster, die zu verschiedenen topologischen Modulen gehören (siehe z.B. die blau und rot gekennzeichneten Knoten in Abb. 6.5) nun in direkter Nachbarschaft befinden (d.h. sie erscheinen in denselben dynamischen Clustern). Um dieses neue Prinzip dynamischer Integration zu begreifen, wurde eine weitere Simulation, diesmal mit einem BA-Graph (Barabási & Albert, 1999) und der CN-Referenz, vorgenommen. Der BA-Graph wurde (wie in Kap. 4.1.3 beschrieben) mit $n = 250$ Knoten und $m = 313$ Kanten erzeugt (resultierend aus einer Parameterkonstellation von $n_0 = 2$ und $m_A = 1.25$). Abb. 6.6 zeigt eine Darstellung dieses Graphen mit dynamisch (bei $f = 10^{-5}$) detektierten und entsprechend farbco-dierten Clustern (die Berechnung der dynamischen Cluster wurde analog zu Abb. 6.3a durchgeführt; sieben Cluster wurden zur Berechnung der Schwelle voreingestellt). Man beobachtet ein ringförmiges Arrangement der Farben um einen zentralen Knoten, der einer der *Hubs* dieses Graphen ist. Berücksichtigt man auch die Lage der grün markierten Knoten, so fällt auf, dass diese von der konzentrischen Anordnung (um den schwarz markierten Knoten) abweichen und sich um einen anderen Knoten (aus der Gruppe der hellblau markierten) gruppieren, der ebenfalls *Hub*-Eigenschaften besitzt. Die Verteilung der dynamischen Cluster um einen (oder mehrere) zentrale Knoten h (z.B. um den schwarz dargestellten) bestätigt die Hypothese, dass eine andere topologische Eigenschaft die Verteilung der Anregungen im niedrigen f -Regime steuert. Untersucht man die CN-Referenz (vgl. Abb. 6.2) und die DDC-Vektoren auf ihre Konsistenz für den gesamten Bereich von f , so erhält man für den BA-Graph die in Abb. 6.7 dargestellten Resultate. Die Knotencluster der CN-Referenz (ganz links) werden aus den Abständen d aller Knoten j zum zentralen Knoten h mit $d = L_{h,j}$ bestimmt. In den DDC-Vektoren vereinigen sich bis zu einem Wert von $f = 10^{-3}$ alle Knoten mit gleicher Entfernung mehr oder weniger in denselben dynamischen Clustern, und sogar die Reihenfolge der Distanzen (Abfolge der Farben) wird mit Ausnahme der Abstände $d = 1$ und $d = 2$ beibehalten. Als Ursache für diese Abweichung könnte die Nähe zum *Hub* eine Rolle spielen, da hier die Wahrscheinlichkeit zur simultanen Anregung für nicht benachbarte Knoten (siehe $d = 1$ und $d = 3$) im Vergleich zu direkt benachbarten Knoten größer ist. Über einem Wert von $f = 10^{-3}$ verschwindet die Homogenität in den DDC-Vektoren rapide und erreicht schließlich eine zufällige Verteilung. Dieser Abfall dynamischer Ordnung wird wiederum von einem Rückgang des *Spike*-Anteils (an der gesamten Dynamik) begleitet. Die beobachteten Muster, für die immer wiederkehrende simultane Anregungen verantwortlich sind, müssen durch globale Eigenschaften der Graphentopologie erzeugt werden. Es ist anzunehmen, dass solche Graphen in der Lage sind, spontan erzeugte Anregungen in Richtung ihrer Zentren zu kanalisieren. Diese Zentren bestehen aus einem oder wenigen Knoten mit

hoher bzw. der höchsten *Betweenness*-Zentralität (die wiederum aus der Zahl kürzester Pfade resultiert, die zu diesen Knoten führen; siehe Kap. 2.6). Von dort wandern die Anregungswellen durch den Rest des Systems (der im Falle der *Spike*-Dynamik noch größtenteils erregbar ist) und erreichen alle Knoten, die in Hinblick auf das Zentrum dieselbe Entfernung besitzen, ungefähr gleichzeitig, wodurch diese Knoten in die gleichen Cluster integriert werden.

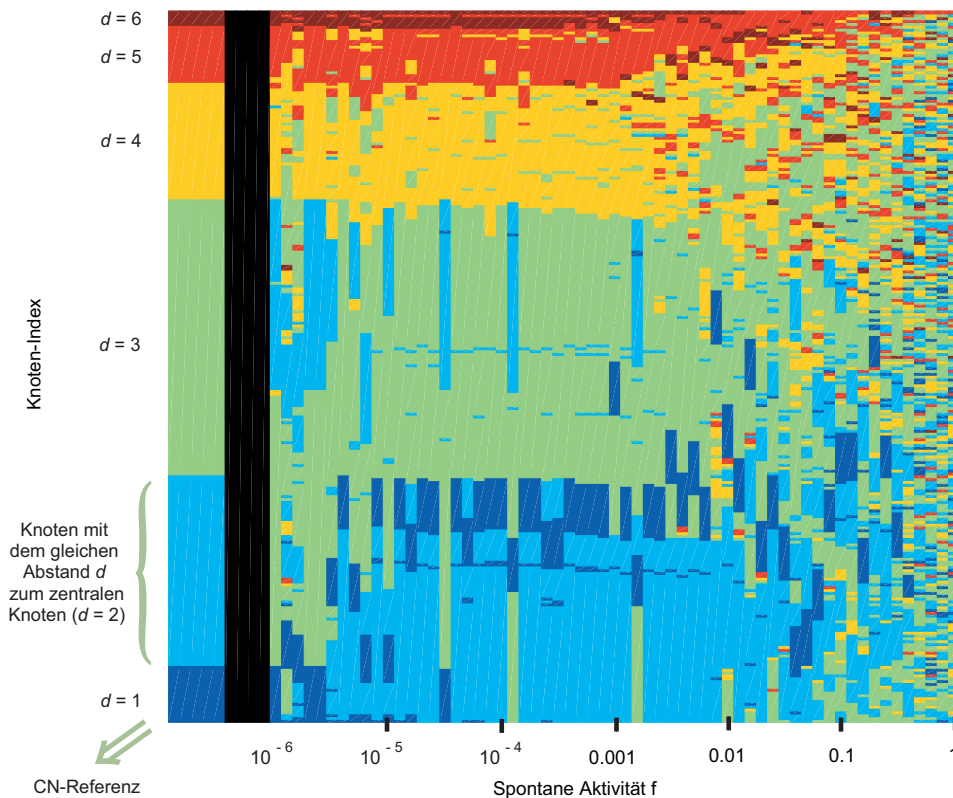


Abbildung 6.7: Dynamisch detektierte Cluster (DDC-Vektoren) für $10^{-6} \leq f \leq 1$ (rechts), umsortiert und entsprechend der TM-Referenz (links) farblich codiert (wie in Abb. 6.2 beschrieben). In dieser Referenz teilen die Knoten mit gleicher Distanz d zum zentralen Knoten h die gleiche Farbe (Abb. 6.2; obere Reihe). Bis zu einem Wert von $f = 10^{-3}$ werden alle Knoten mit gleichem Abstand nahezu vollständig in die durch die Referenz vorgegebenen Cluster dynamisch vereint. Hier ist die Dynamik durch das systematische Auftreten von Anregungswellen charakterisiert, die sehr schnell das gesamte System erreichen (*Spikes*) und die (unabhängig von dem Ort der ersten zufälligen Anregung) bevorzugt an dem Ort des *Hubs* h entstehen. Bei höheren Werten von f ist eine zunehmende Farbstreuung zu beobachten, die auf einen Wechsel der dynamischen Regime hindeutet. Die *Spike*-Dynamik wird hier zunehmend von der *Burst*-Dynamik ersetzt.

6.4 Analyse von randomisierten Graphentopologien

Mittels zweier topologischer Referenzen (basierend auf den topologischen Modulen (TM) bzw. einem zentralen Knoten (CN)) ist es nun möglich, zwei Formen von Anregungsmustern zu charakterisieren, die

sowohl durch die Menge spontaner Aktivität als auch durch bestimmte topologische Merkmale des Graphen beeinflusst werden. Für eine systematischere Untersuchung der Beziehung zwischen der Dynamik und den diskutierten topologischen Eigenschaften sollen nun beide Graphentypen so modifiziert werden, dass in einem Fall die Modularität (für den modularen Graphen), und im anderen Fall die *Hub*-Dominanz (für den BA-Graphen) kontinuierlich herabgesetzt wird, während die jeweils andere Eigenschaft nahezu konstant gehalten werden soll. Hängen die Verteilungsmuster der Anregungen wirklich von diesen topologischen Eigenschaften ab, dann müssten sich diese Veränderungen systematisch und direkt auf die dynamische Organisation der Anregungen auswirken. Für die Untersuchung beider Fälle wurde ein Algorithmus zur Umstrukturierung des Graphen angewandt, bei dem Kanten vertauscht werden, die Größe n , der Vernetzungsgrad z ($z = 2m/(n(n-1))$ mit m Kanten) sowie die individuellen Knotengrade aber erhalten bleiben (Trusina *et al.*, 2004) (siehe hierzu auch die Beschreibung von Randomisierungsprozessen in Kap. 4.3, Prozess 3a und 3b).

Um die dynamische Reaktion auf die Umstrukturierung der Graphen zu erfassen, wurde die dynamische Modularität Q_{dyn} als neues Maß für das dynamische Clustering eingeführt. Die von der topologischen Referenz R abhängige Größe $Q_{dyn}^{(R)}$ quantifiziert im Prinzip die Konsistenz zwischen dynamischen Clustern und topologischen Modulen (also die Übereinstimmung der DDC-Vektoren mit den Referenzvektoren, die optisch in Abb. 6.5 und 6.7 zu erkennen sind). Die topologische Referenz R stellt den höchsten Organisationsgrad der DDC-Vektoren dar, den die dynamischen Cluster einnehmen können (da ja alle Knoten entsprechend ihrer Zuordnung zu den Modulen sortiert sind). Die möglichen Werte von $Q_{dyn}^{(R)}$ liegen daher zwischen 0 und 1, wobei ein Wert von $Q_{dyn}^{(R)} = 1$ die größte Übereinstimmung zur topologischen Referenz bezüglich der Verteilung der Knoten innerhalb der Module (und nicht etwa die Abfolge der Module) andeutet. Kleinere Werte weisen auf eine abweichende Verteilung der Knoten im dynamischen Clusterbaum hin. Schematisch hat $Q_{dyn}(f)$ die folgende Form:

$$Q_{dyn}(f) = \frac{\phi_{sim}(f)}{\phi_{top}}.$$

Sowohl für die topologische Referenz wie für jeden DDC-Vektor wird die Werteverteilung ϕ durch Vergleich der Streuung η der Knoten, die zu demselben topologischen Modul i (gekennzeichnet durch die Farbe) gehören, mit einem Nullmodell dieser Farbverteilung bestimmt. Das Nullmodell entspricht der durchschnittlichen Standardabweichung (aus 1000 Versuchen) einer zufälligen Streuung dieser Knoten über den gesamten Graphen n . Der resultierende Quotient wird auf die Zahl der Module n_{mod} normiert, um eine bessere Vergleichbarkeit verschiedener Graphen zu ermöglichen:

$$\phi_{sim}(f) = 1 - \sum_{i=1}^{\mu} \frac{std(\eta_{sim}(i, f))}{\frac{1}{l} \sum_{j=1}^l std(\eta_{rand}(i, f, j))} \cdot \frac{n_{mod}(i)}{n}$$

$$\phi_{top} = 1 - \sum_{i=1}^{\mu} \frac{std(\eta_{top}(i))}{\frac{1}{l} \sum_{j=1}^l std(\eta_{rand}(i, j))} \cdot \frac{n_{mod}(i)}{n}.$$

$\phi_{sim}(f)$ misst die Ordnung in einem DDC-Vektor für einen bestimmten Wert der Spontanaktivität f . Hierfür wird für jedes einzelne Modul (Knoten einer Farbe) die Streuung seiner Knoten über den gesamten Vektor bestimmt ($std(\eta_{sim}(i, f))$). Durch die Normierung auf ein Nullmodell ($\frac{1}{l} \sum_{j=1}^l std(\eta_{rand}(i, f, j))$)

wird die systematische Abweichung von einer zufälligen Verteilung berücksichtigt. Da die Module unterschiedliche Größen besitzen wird der resultierende Streuwert auf die jeweilige Modulgröße ($\frac{n_{mod}(i)}{n}$) normiert. In gleicher Weise wird die Ordnung (ϕ_{top}) im topologischen Referenz-Vektor berechnet.

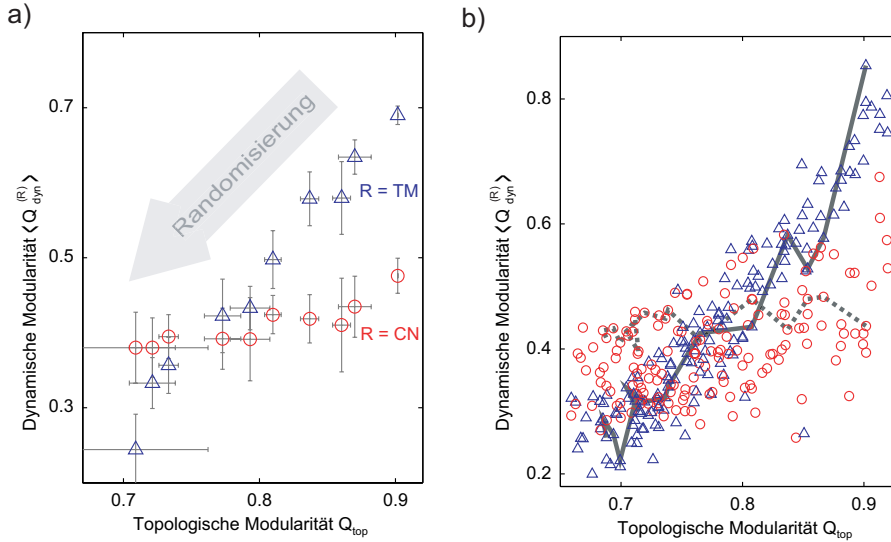


Abbildung 6.8: Durchschnittliche dynamische Modularität $\langle Q_{dyn} \rangle$ von verschiedenen Ausführungen eines modularen skalenfreien Graphen als Funktion der topologischen Modularität Q_{top} . Dargestellt sind zum einen die TM-Resultate (blaue Δ), die den Durchschnitt über einen Bereich von $0.01 \leq f \leq 0.1$ wiedergeben, zum anderen die CN-Resultate (rote \circ), die entsprechend in einem Bereich von $10^{-6} \leq f \leq 10^{-5}$ ermittelt wurden. Hierfür werden modulare Graphen ($n = 250$, $m \approx 515$ mit $m_E = 3$) in fortlaufenden Schritten so randomisiert, dass die basalen Grapheneigenschaften erhalten bleiben, die Modularität aber sukzessive sinkt. (a) Durchschnittlicher Randomisierungspfad (aus 10 Randomisierungen) eines einzelnen Graphen. Die starke Korrelation zwischen den TM-abhängigen Ergebnissen von $\langle Q_{dyn} \rangle$ und der topologischen Modularität Q_{top} belegen die Annahme, dass diese Ebene dynamischer Organisation infolge der Ausnutzung von modularen Graphenstrukturen durch die *Burst*-Dynamik entsteht. Ein entsprechendes dynamisches Verhalten ist im Falle der *Spike*-Regime nicht zu beobachten ($\langle Q_{dyn}^{(CN)} \rangle$ bleibt vergleichsweise konstant auf einem relativ geringen Level). (b) Ein ähnliches Verhalten ist auch bei verschiedenen Fassungen dieses Graphentyps und den entsprechenden Randomisierungspfaden zu verzeichnen (mit einer ähnlichen Korrelation zwischen $\langle Q_{dyn} \rangle$ und Q_{top}). Je ein Randomisierungspfad aus (a) wurde hier exemplarisch hervorgehoben.

Für die Analyse modularer Topologien wurden 10 verschiedene Graphen (mit $n = 250$ Knoten, $m \approx 515$ Kanten und durchschnittlich $m_E = 3$ Kanten zwischen jedem Modulpaar) mit jeweils 5 Modulen generiert. Für diesen Graphentyp wurde der Randomisierungsalgorithmus (Prozess 3a, siehe Kap. 4.3) in Schritten von 5, 10, 15, ..., 40, 50, 60 und 75 Iterationen ausgeführt. Die TM- und CN-Referenz sowie der dynamische Clusterbaum werden für jeden resultierenden Graphen bestimmt. Aus diesen Daten wurde die mittlere dynamische Modularität $\langle Q_{dyn}^{(R)} \rangle$ berechnet, welche in dem gewählten Bereich von f die Konsistenz zwischen dynamischem Clusterbaum und entsprechender topologischer Referenz beschreibt. Zur Quantifizierung des Einflusses topologischer Module wurde die durchschnittliche dynamische Modu-

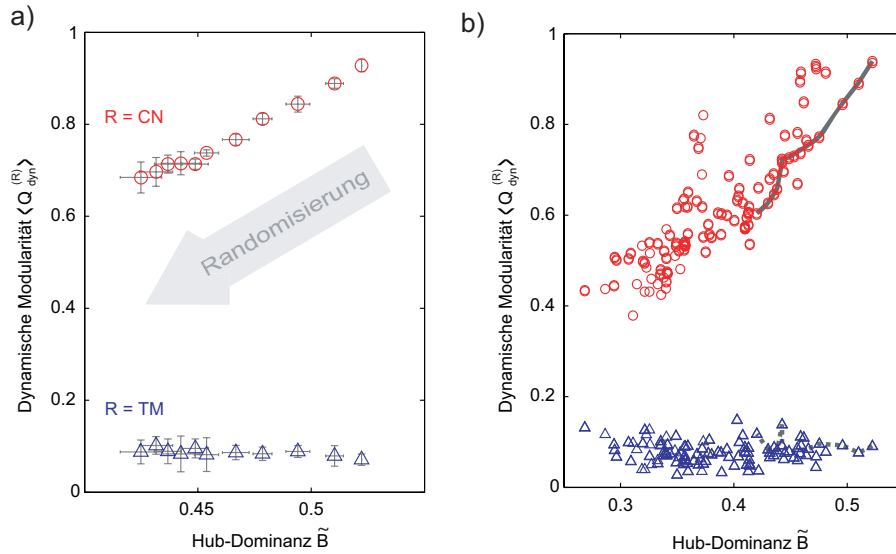


Abbildung 6.9: Berechnung der durchschnittlichen dynamischen Modularität $\langle Q_{dyn} \rangle$ als Funktion der Hub-Dominanz \tilde{B} für verschiedene Realisierungen des BA-Graphen. Analog zu Abb. 6.8(a) und (b) wurden verschiedene BA-Graphen und ihre randomisierten Versionen untersucht. Durch die Randomisierungsprozedur wird die Hub-Dominanz reduziert und folgerichtig auch die CN-abhängigen Werte von $\langle Q_{dyn} \rangle$. Diese Resultate bestätigen die Annahme, dass die gesamte Graphenstruktur und speziell der zentrale Knoten verantwortlich für das Auftreten der ringförmigen Anregungswellen sind, deren Regelmäßigkeit mehr und mehr mit zunehmender Randomisierungstiefe gestört wird. (b) Die randomisierten Fassungen der verschiedenen Graphen liegen zwar verteilt auf der abfallenden Kurve vor, zeigen aber nichtsdestotrotz dieselbe Korrelation wie in (a).

larität $\langle Q_{dyn}^{(TM)} \rangle$ in einem Bereich von $0.01 \leq f \leq 0.1$ bestimmt. Entsprechend wird mit $\langle Q_{dyn}^{(CN)} \rangle$ in einem Bereich von $10^{-6} \leq f \leq 10^{-5}$ verfahren. Dies sind die Bereiche in f , für die in der Abb. 6.5 und 6.7 die größte Übereinstimmung der DDC-Vektoren zur topologischen Referenz zu erkennen sind. Abb. 6.8 zeigt $\langle Q_{dyn}^{(R)} \rangle$ als Funktion der topologischen Modularität Q_{top} für die TM-Referenz (blaue Δ) und die CN-Referenz (rote \circ). In Abb. 6.8a ist das Resultat eines einzelnen Graphen (gemittelt über 10 Randomisierungsprozesse) dargestellt. Wie zu erwarten, fällt die topologische Modularität Q_{top} mit zunehmender Randomisierungstiefe stetig ab. Die Reduktion von Q_{top} wird von einem drastischen Abfall der TM-abhängigen dynamischen Modularität $\langle Q_{dyn}^{(TM)} \rangle$ begleitet, während die CN-abhängigen Resultate auf einem vergleichsweise konstanten Niveau bleiben.

Zwei Effekte stehen aus dynamischer Sicht im relevanten Bereich von f im Mittelpunkt. (1) Die mit zunehmender Randomisierungstiefe erschwerte systematische Ausnutzung der Module durch lokalisierte Anregungsmuster (*Bursts*) und der entsprechende Abfall von $Q_{dyn}^{(TM)}$ ist auf eine Desintegration der Modulgrenzen zurückzuführen. (2) Auch nach 75 Iterationsschritten im Randomisierungsprozess entstehen im niedrigen f -Regime keine ringförmigen Anregungsmuster, da die Hubs nach wie vor auf die Module verteilt bzw. unverbunden sind (die Simulationsdaten, auf denen Abb. 6.8 basiert, sind hier nicht enthalten).

Die Ergebnisse verschiedener Varianten dieses Graphentyps und der entsprechenden Randomisierungs-

pfade in Abb. 6.8b bestätigen diese generelle Systematik, da alle Graphen dazu tendieren, sich auf der abfallenden Kurve (TM) zu gruppieren. Die Randomisierungspfade beider referenzabhängigen Resultate für den Graph aus Abb. 6.8a sind hier exemplarisch angedeutet. Die meisten Graphen sind durch vergleichsweise hohe Werte für $\langle Q_{dyn}^{(CN)} \rangle$ charakterisiert. Dieser Effekt resultiert aus einer Art modulbasierten Form der Hierarchie, die typisch für Graphen mit geringer intermodularer Kantenzahl ist. Hier erreichen die Anregungen ein Modul über nur eine bzw. wenige Kanten und erzeugen dadurch wiederkehrende ringförmige Anregungsmuster innerhalb des Moduls. Dies entspricht im Prinzip der systematischen Anregung von einigen wenigen Knoten.

Diese Untersuchung wurde mit den BA-Graphen ($n = 250, m \approx 625$ und einer durchschnittlichen Kantenzahl von $m_A = 2.5$ im Iterationsprozess) und der entsprechenden Randomisierungsprozedur (Prozess 3b; siehe Kap. 4.3) wiederholt. In diesem Fall wird der Algorithmus schrittweise (10 Schritte insgesamt) angewendet, wobei die *Betweenness*-Zentralität nach jedem Iterationsschritt neu berechnet wird und der daraus resultierende Graph als Grundlage für die Berechnung der CN-Referenz, der TM-Referenz und der dynamischen Clusterbäume dient. Die dynamische Modularität $\langle Q_{dyn}^{(R)} \rangle$ wird wie zuvor in dem gleichen Parameterbereich von f berechnet. Abb. 6.9 zeigt $\langle Q_{dyn}^{(R)} \rangle$ als Funktion der *Hub*-Dominanz \tilde{B} . Hier ist anzumerken, dass von der *Betweenness*-Zentralität B zu der verwandten *Hub*-Dominanz \tilde{B} gewechselt wurde, um eine bessere topologische Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Randomisierungsdurchgängen zu erreichen. Die *Hub*-Dominanz \tilde{B} für einen Knoten v berechnet sich nach $\tilde{B}(v) = \sum_{i \neq v \neq j \in V} \psi_{ij}(v)$ mit $V \in \{1, 2, 3, \dots, n\}$ und $\psi \in \{0, 1\}$. Berührt wenigstens ein kürzester Pfad für eine Knotenpaar-Kombinationen von i und j den Knoten v , dann ist $\psi_{ij}(v) = 1$. Abb. 6.9a zeigt das Resultat für einen einzelnen Graphen. Die dynamische Modularität $\langle Q_{dyn}^{(CN)} \rangle$ zeigt einen starken Abfall (mit zunehmender Randomisierung, d.h. mit abnehmender *Hub*-Dominanz) bereits nach wenigen Iterationen, während die entsprechenden TM-Resultate konstant auf einem niedrigen Niveau bleiben. Die starke Korrelation zwischen $\langle Q_{dyn}^{(CN)} \rangle$ und \tilde{B} bestätigen die Hypothese, dass in diesem Parameterregime ringförmige Anregungsmuster in essentieller Weise mit dem Konzept eines zentralen dominanten Knotens verknüpft sind, und dass darüber hinaus Größen wie die *Betweenness*-Zentralität oder die *Hub*-Dominanz den zentralen Knoten definieren. Die Trennung der *Hubs* durch den Randomisierungsprozess bewirkt eine systematische Zerstörung der hierarchischen Struktur des BA-Graphen. Das Trennung der *Hubs* fördert die Entstehung von starken Interferenzen zwischen den verschiedenen Anregungsmustern. In Abhängigkeit vom Ort einer zufälligen Anregung kann es zu unsystematischen Propagationen der Anregungswellen durch das System kommen. Die Resultate für verschiedene Graphen und ihrer Randomisierungspfade (Abb. 6.9b) zeigen eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen für den einzelnen Graphen. Die Randomisierungspfade sind jedoch auf einer abfallenden Kurve verteilt, wie durch das einzelne hervorgehobene Resultat (schwarze Kurve) angedeutet, da verschiedene Graphenrandomisierungen leicht unterschiedliche Regime in \tilde{B} bevölkern.

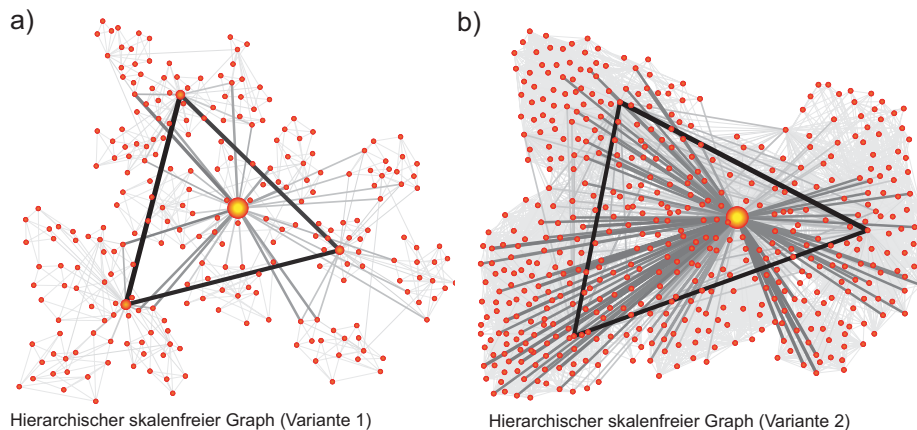


Abbildung 6.10: Darstellung von zwei Varianten des hierarchischen skalenfreien Graphen (Barabási *et al.*, 2001; Ravasz & Barabási, 2003). (a) Die erste Variante dieses Graphentyps (mit reduzierter *Hub*-Dominanz) lässt deutlich die modulare Struktur und das ausgeprägte Clustering innerhalb der Module erkennen. Auf der höchsten Hierarchieebene sind die 4 großen Module nur über den zentralen *Hub* bzw. das große Kantendreieck (schwarz), welches von den zentralen Knoten der Module gebildet wird, verbunden. Die farbliche Codierung der Kanten beruht ebenfalls auf einer *Betweenness*-Berechnung (siehe dazu die Anmerkungen im Text). Die *Hub*-Dominanz zeigt sich in der Größe der Knoten. Hier sticht vor allem der zentrale *Hub* heraus, der trotz reduzierter Verknüpfung nach wie vor die gesamte Graphenstruktur dominiert und durch weitere essentielle Kanten (dunkler hervorgehoben) mit allen Subgraphenbereichen verbunden ist. (b) Ähnliches gilt auch für den dichter vernetzten Typ des skalenfreien hierarchischen Graphen (Variante 2). Im Unterschied zu (a) ist hier die modulare Struktur aufgrund der höheren Vernetzungsdichte nicht so gut erkennbar. Dass aber auch hier ein deutliches Clustering vorliegt, wird u.a. durch das schwarze Kantendreieck belegt.

6.5 Analyse hierarchischer Graphentopologien

Die Vereinigung der bislang untersuchten topologischen Eigenschaften (Modularität und *Hub*-Dominanz) in ein System wurde mit Einführung des hierarchischen skalenfreien Graphen (Barabási *et al.*, 2001; Ravasz & Barabási, 2003) erreicht. Die bisherigen Resultate legen den Schluss nahe, dass ein solcher Graphentyp prinzipiell in der Lage sein müsste, auch die beiden dynamischen Organisationsebenen zu zeigen. Da trotz der Einführung des hierarchischen skalenfreien Graphen bislang kein eindeutiges Hierarchiekonzept in Graphen existiert und entsprechend viele unterschiedliche Graphendesigns mit hierarchieähnlichem Charakter existieren, sollen in dieser Studie auch andere hierarchische Graphentypen dem hierarchischen skalenfreien Graphen gegenübergestellt werden. Um diese Untersuchungsmethoden auch auf dichter vernetzte Graphenstrukturen, wie man sie z.B. in manchen neuronalen Systemen findet, auszuweiten, ist das dynamische Modell um den Parameter λ erweitert worden. Solche Netzwerke zeigen im originalen DE-Modell im Prinzip nur *Burst*-Dynamik. Zwar können *Spikes* auch hier bei sehr niedrigen Werten von f auftreten, doch bei genügend hoher Simulationsdauer überwiegt der Einfluss der *Burst*-Dynamik. Der Parameter λ reguliert in diesen Architekturen die Erregbarkeit eines Knotens in Abhängigkeit von seinem Grad, d.h. für jeden Knoten wird eine Zahl von Anregungen festgelegt, die zum Auslösen einer neuen Anregung benötigt wird (siehe Kap. 3.2 für eine exakte Definition von λ und der entsprechenden gradabhängigen

Schwelle $\xi_i = k_i \lambda$).

Allen Graphen, die im Folgenden vorgestellt werden (siehe auch Abb. 6.10 und Abb. 6.11), ist eine hierarchische Art, Module zu vernetzen, gemein; allerdings besitzen einige von ihnen keine skalenfreie Gradverteilung (Abb. 6.11) und folgerichtig auch keine dominierenden *Hubs*. Man würde erwarten, dass solche Graphen nicht in der Lage sind, konsistente ringförmige Anregungsmuster zu erzeugen, wie man sie z.B. in den BA-Graphen beobachtet.

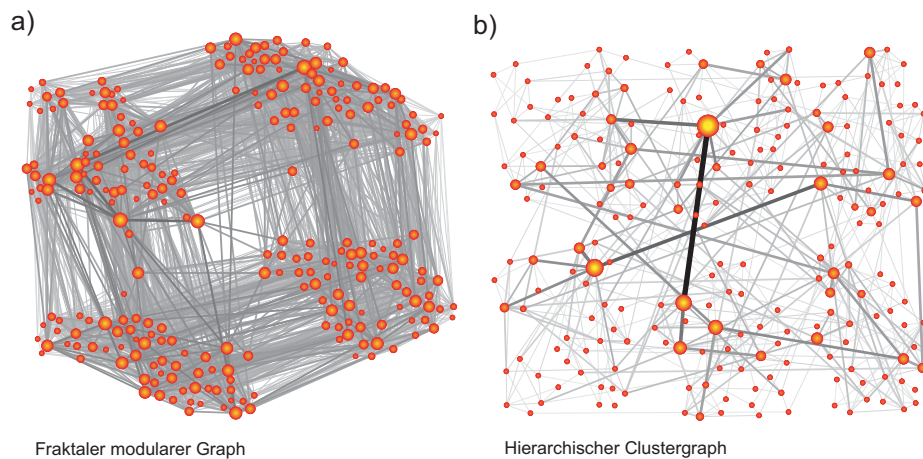


Abbildung 6.11: Darstellung der hierarchischen modularen Graphen. Die Codierung der Knoten- und Kanten *Betweenness* erfolgte analog zu Abb. 6.10. (a) Der fraktale modulare Graph - hier in der Variante als *Mapped Fractal Graph* aus Sporns (2006) - zeichnet sich durch eine dichte Vernetzung und ausgeprägte modulare Elemente aus (hier wurden 4 Subgraphen hervorgehoben). Die Trennung der Module wird besonders an den diagonal gegenüberliegenden Subgraphen deutlich. Da alle Knoten in etwa denselben Grad besitzen und die Vernetzungsstruktur auch sonst keine zentrale Rolle für einen Knoten zulässt, existieren in diesem Graphen keine zentralen Knoten. (b) Der hierarchische Clustergraph (Kaiser *et al.*, 2007a) besteht aus mehreren Modulen, die ihrerseits in Submodule unterteilt sind (die 6 Module der zweiten Hierarchieebene sind hier in der räumlichen Verteilung der Knoten angedeutet). Der Erzeugungsalgorithmus lässt hier zwar die Entstehung von *Hubs* zu, diese sind aber zufällig über die verschiedenen Module verteilt (erkennbar an den hervorgehobenen Knoten und Kanten, die über das gesamte System verstreut sind).

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen topologischen Merkmalen und den Verteilungsmustern der Anregungen wurden 4 verschiedene hierarchische Graphentypen erzeugt: (1) eine Version des hierarchischen skalenfreien Graphen mit reduzierter *Hub*-Dominanz (Variante 1, Abb. 6.10a), (2) eine weitere Version des hierarchischen skalenfreien Modells (welche die Konstruktion von dichter vernetzten Graphen erlaubt; Variante 2, Abb. 6.10b), (3) der fraktale modulare Graph in der Variante als *Mapped Fractal Graph* (Sporns, 2006)¹ (Abb. 6.11a) und (4) der hierarchische Clustergraph (Kaiser *et al.*, 2007a)

¹Sporns (2006) stellen in ihrer Arbeit zwei Varianten eines fraktalen Graphen vor. Im *Mapped Fractal Graph* erfolgt die Vernetzung der Module auf jeder Hierarchieebene (im Gegensatz zu der anderen Variante) in einer deutlich deterministischeren Weise, indem hier bestimmte Knotenkombinationen bevorzugt verknüpft werden (siehe hierzu Kap. 4.1.5).

(Abb. 6.11b). Die Darstellung der Graphen in beiden Abbildungen beruht auf verschiedenen topologischen Informationen. Die Position der Knoten trägt den Eigenschaften der individuellen Erzeugungsalgorithmen Rechnung und soll insbesondere die modularen Eigenschaften der Graphen betonen. Die Knotengröße bzw. die Farbcodierung der Kanten steht für die entsprechenden *Betweenness*-Zentralitäten. Die Kanten-*Betweenness* B_K errechnet sich aus der Knoten-*Betweenness* B der Knoten i und j , die eine Kante begrenzen, mit $B_K = B_i B_j$. Von jedem Typ wurden 10 Graphen mit folgenden Parameterkonstella-

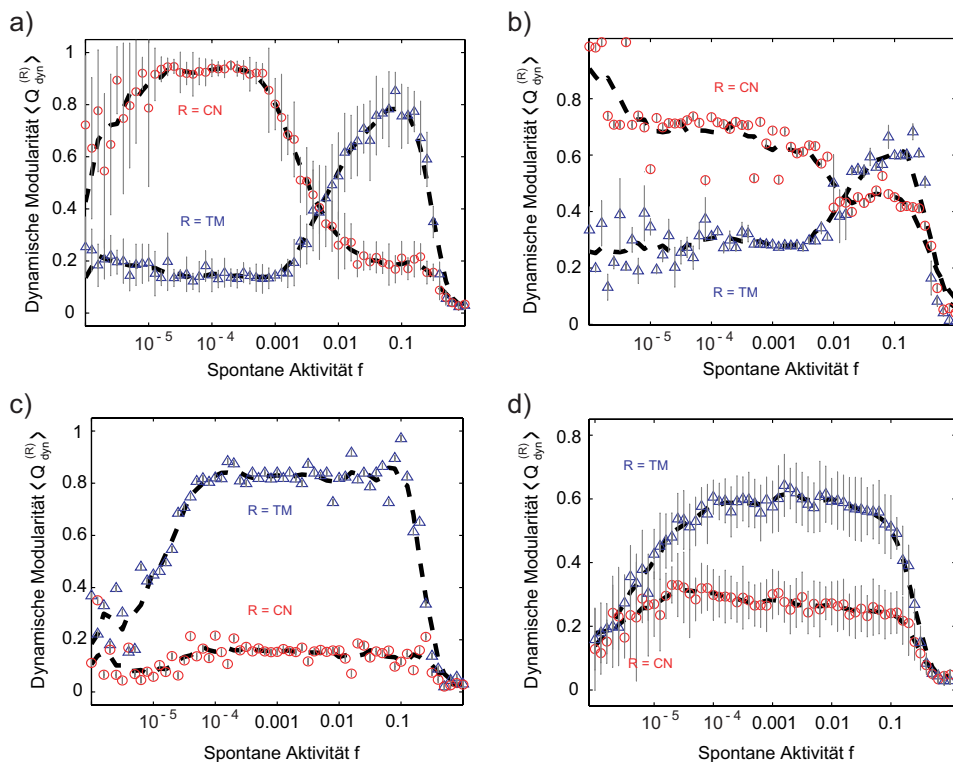


Abbildung 6.12: Ebenen dynamischer Organisation in verschiedenen Graphentypen mit einer hierarchischen Organisation der Module. Die dynamische Modularität für die TM-Referenz (blaue Δ) und die CN-Referenz (rote \circ) ist als Funktion der Spontanaktivität f dargestellt. (a & b) Die hierarchischen skalenfreien Graphen verbinden die Eigenschaften des modularen Graphen und des BA-Graphen. Diese Graphen sind daher auch in der Lage, beide dynamischen Ebenen des Knotenclustering in den entsprechenden Bereichen von f hervorzubringen. Der Übergang zwischen diesen Ebenen entspricht dem Übergang von der *Spike*- zur *Burst*-Dynamik. (c) Dem *Mapped Fractal Graph* fehlt die skalenfreie Gradverteilung und als Konsequenz auch die Dominanz von *Hubs*, was sich in sehr niedrigen Werten von $Q_{dyn}^{(CN)}$ widerspiegelt. Aufgrund des Ausbleibens von ringförmigen Anregungsmustern ist der hohe Wertebereich von $Q_{dyn}^{(TM)}$ Richtung niedriger Werte von f erweitert. (d) Die prinzipiell selben Effekte wie in c) sind auch für den hierarchischen Clustergraphen zu beobachten. Hier besitzt das CN-abhängige Regime allerdings ein höheres Grundniveau, während die TM-abhängigen Resultate niedriger ausfallen. Ursache für die leichte Verschiebung der Intensitäten könnte die weniger stark ausgeprägte modulare Struktur und das unsystematische Auftreten *hub*ähnlicher Knoten sein (siehe dazu auch Abb. 6.11).

tionen generiert (siehe Kap. 4.1 für die Beschreibung der individuellen Erzeugungsalgorithmen). (1) In Variante 1 erhält man ausgehend von einem vollständig vernetzten Graphenmotiv mit 4 Knoten nach 4 Iterationsschritten einen Graphen mit 256 Knoten und 780 Kanten. Der Parameter zur Anpassung der *Hub*-Dominanz wird auf $g = 0.5$ eingestellt, so dass die Kantenzahl auf $m \approx 650$ reduziert wird. (2) Für den nächsten Graphentyp (Variante 2) wird zunächst ein skalenfreies Modul ($n_0 = 8$ Knoten und $m_A = 4$) erzeugt, aus dem in 3 Iterationsschritten ein Graph mit $n = 512$ Knoten und $m = 5272$ Kanten (durch entsprechende Einstellung der beiden Kanten-Parameter auf $m_y = 7$ und $m_h = 7$) entsteht. Abb. 6.10 bestätigt für beide Graphenarchitekturen eine ausgesprochene Dominanz des zentralen *Hubs* (erkennbar an der strahlenförmigen Verteilung hervorgehobener Kanten, über die der *Hub* mit weiten Teilen des Graphen verbunden ist). Die modulare Struktur wird besonders in dem schwächer vernetzten Graphen in Abb. 6.10a deutlich, aber auch das hervorgehobene Kantendreieck (schwarz) deutet darauf hin, dass hier drei große Module über diese Kanten vernetzt sind.

(3) Der fraktale modulare Graph soll aus 6 Hierarchieebenen und 32 Basismodulen ($m_S = 3$ und $n_S = 8$) bestehen. Mit $E_S = 2$ erhält man einen Graphen mit $n = 256$ Knoten und $m = 3456$ Kanten. (4) Die Konstruktion des hierarchischen Clustergraphen (mit 3 Hierarchieebenen) beinhaltet $\mu = 6$ Basismodule und eine Parameterkonstellation zur Erzeugung der Kanten von $m_{H_1} = 275$, $m_{H_2} = 175$ und $m_{H_3} = 105$. Der resultierende Graph besteht demnach aus $n = \mu^3 = 216$ Knoten und $m = 555$ Kanten. Beide Graphentypen zeichnen sich durch ausgesprochen modulare Elemente aus, die aber prinzipiell unterschiedlich organisiert sind. Abb. 6.11 zeigt deutlich, dass Knoten mit höherer *Hub*-Dominanz, sofern vorhanden, über die verschiedenen Module verteilt sind. Der relativ deterministische Erzeugungsalgorithmus im fraktalen modularen Graph verhindert die zufällige Erzeugung von *Hubs*, da alle Knoten in etwa denselben Grad besitzen. Im Gegensatz dazu werden im hierarchischen Clustergraph Knoten mit gewissem *Hub*-Charakter zufällig erzeugt; diese liegen daher statistisch verteilt in der gesamten Graphenstruktur vor.

Alle Graphen wurden mit dem DE-Modell (bzw. der ξ -Variante) simuliert und die dynamische Modularität Q_{dyn} aus den resultierenden Clusterbäumen (wie zuvor beschrieben) berechnet. Dichter vernetzte Graphen wurden mit einer Schwelle von $\lambda = 0.1$, wie in Kap. 3.2 beschrieben, simuliert.

Abb. 6.12 zeigt die Resultate für $Q_{dyn}^{(R)}$ (gemittelt über die verschiedenen Varianten des Graphentyps) als Funktion von f für die TM-Referenz (blaue Δ) und die CN-Referenz (rote \circ). Die Varianten des hierarchischen skalenfreien Graphen sind in Abb. 6.12a und b dargestellt, die beiden modularen hierarchischen Graphen in Abb. 6.12c und d.

In beiden Varianten des hierarchischen skalenfreien Graphen (der Vernetzungsgrad von Variante 1 (Abb. 6.12a) ist in etwa halb so hoch wie in Variante 2 (Abb. 6.12b)) funktioniert die dynamische Detektion der topologischen Module (auf der Basis der TM-Referenz) für hohe Werte von f sehr gut. Anstieg und Abfall von $Q_{dyn}^{(TM)}$ hängen vom Übergang von der Spike-Dynamik zur Burst-Dynamik bzw. der ansteigenden Spontanaktivität f ab. Der Anstieg wird von abfallenden Werten in $Q_{dyn}^{(CN)}$ der CN-abhängigen Resultate begleitet, die ihr Maximum im niedrigen f -Regime besitzen. In diesem Bereich deuten die hohen Werte von $Q_{dyn}^{(CN)}$ eine starke Dominanz der *Hubs* und ihre Bedeutung für die Formation von Anregungswellen an. Diese Graphenstrukturen bieten demnach die Voraussetzung zur Ausbildung beider dynamischen Regime. Weder der fraktale modulare Graph (Abb. 6.12c) noch der hierarchische Clustergraph (Abb. 6.12d)

besitzen eine zentrale *Hub*-Struktur (vergleiche auch Abb. 6.11), und dadurch kommt es auch nicht zur Ausbildung der ringförmigen Anregungsmuster (wie man an den niedrigen Werten für $Q_{dyn}^{(CN)}$ sehen kann) mit dem Effekt, dass sich der f -Bereich, in dem die topologischen Cluster dynamisch detektiert werden, hin zu niedrigen Werten erweitert. Die Streuung aller Resultate hängt im Wesentlichen von den spezifischen Algorithmen der Graphenerzeugung ab. Die deterministischeren Erzeugungsverfahren im fraktalen modularen Graphen und in der Variante 2 des hierarchischen skalenfreien Graphen führen zu deutlich geringeren Abweichungen in der Simulation. Die Konsistenz zu den schwächer vernetzten Graphen zeigt zudem, dass es durch die Anpassung des dynamischen Modells (d.h. die Reskalierung der Erregbarkeit; siehe Kap. 3.2) immer noch möglich ist, beide dynamischen Regime in der dichter vernetzten Graphenarchitektur (Variante 2 des hierarchischen skalenfreien Graphen) zu finden.

6.6 Analyse von biologischen neuronalen Topologien

Im Vergleich zu metabolischen Reaktions-Netzwerken bzw. Proteininteraktions-Netzwerken ist die Architektur vieler neuronaler Systeme durch eine hohe Vernetzungsdichte charakterisiert (Scannell *et al.*, 1999; Hilgetag *et al.*, 2000; Burns & Young, 2000). Hier sollen die neuronalen Nervenfasernetzwerke zweier Organismen mit fundamental unterschiedlicher Organisationsstruktur untersucht werden: (1) das kortikale Netzwerk der Katze (auf Systemebene) und (2) das neuronale Netzwerk des Nematoden *Caenorhabditis elegans* (auf zellulärer Ebene). Diese Datensätze wurden von Claus C. Hilgetag² zur Verfügung gestellt. Abb. 6.13 verdeutlicht die Unterschiede in den Bauplänen beider Netzwerke.

Das kortikale Netzwerk der Katze wurde bereits auf vielen verschiedenen Abstraktionsebenen untersucht

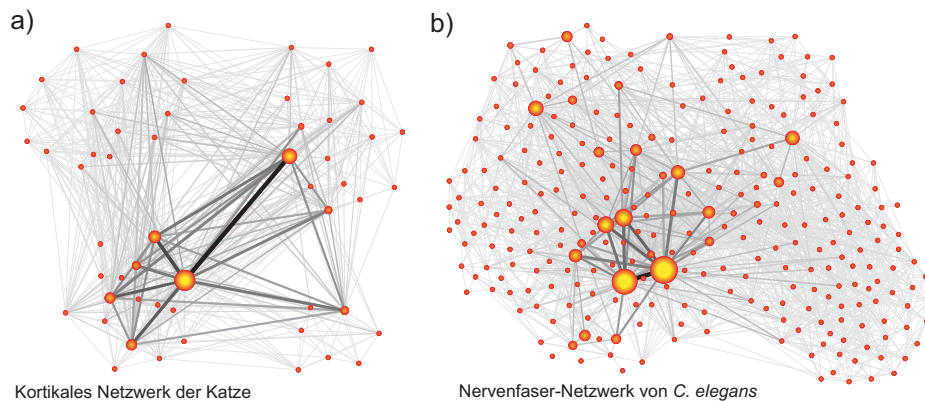


Abbildung 6.13: Darstellung von fundamental unterschiedlichen strukturellen Organisationsprinzipien in neuronalen Netzwerken. (a) Das kortikale Netzwerk der Katze untergliedert sich in 4 Module (hier räumlich getrennt dargestellt), die unterschiedlichen Kortexarealen zuzuordnen sind. Ein zentraler Bereich mit einem größeren *Hub* ist zwar in einem der Module (links unten) angedeutet, dennoch existieren auch weitere *Hubs* außerhalb dieses Moduls. (b) In der zweidimensionalen Darstellung des Nervenfasernetzwerks von *C. elegans* ist keine modulare Struktur erkennbar. Auffallend ist jedoch ein dominierendes Zentrum aus untereinander verbundenen *Hubs*.

²C. C. Hilgetag, School of Engineering and Science, Jacobs University Bremen, 28759 Bremen

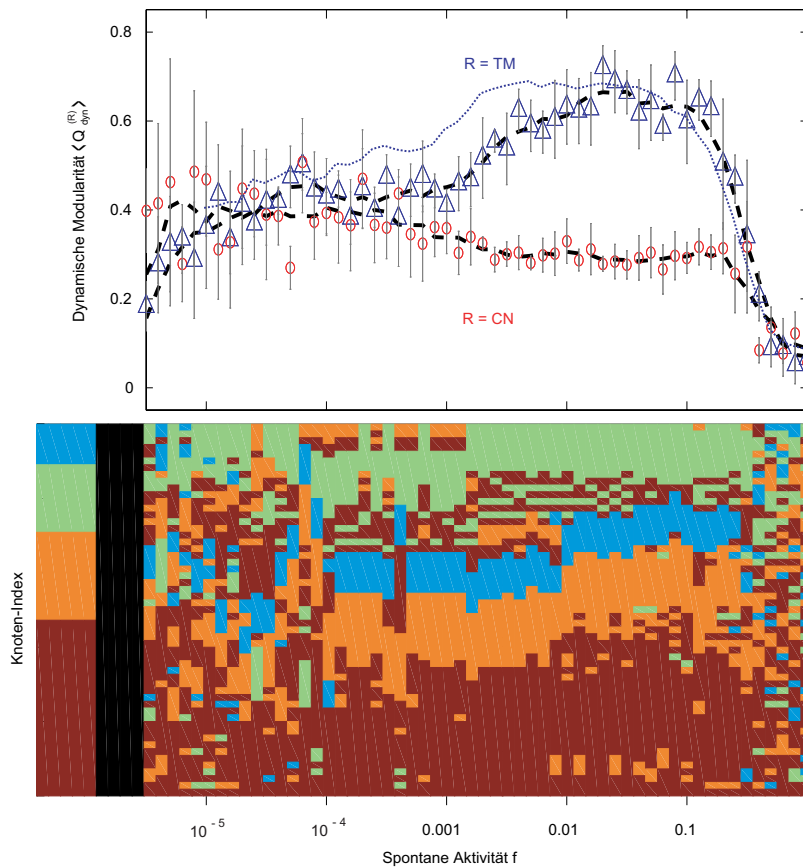


Abbildung 6.14: Ebenen dynamischer Organisation im kortikalen Netzwerk der Katze. Die hervorgehobene Kurve (obere Abbildung; große Symbole) entspricht den DDC-Vektoren (unten). Die Dominanz der modularen Elemente im kortikalen Netzwerk der Katze zeigt sich sowohl in einem deutlichen Anstieg von Q_{dyn} für die TM-abhängigen Resultate im oberen f -Regime (blaue Δ ; oben) als auch im homogenen Clustering der DDC-Vektoren (TM-abhängige Ergebnisse; unten), während Effekte von zentralen Knoten nur eine geringe Rolle zu spielen scheinen, wie die geringe Überhöhung im unteren f -Regime (rote \circ , oben) zeigt. Verwendet man eine andere TM-Referenz, die auf den identifizierten Modulen aus einer Arbeit von Scannell et al. (1999) und Hilgetag et al. (2000) basiert, so zeigt sich ein ähnliches Bild (gepunktete blaue Kurve; Fehlerbalken sind von der Größe der gestrichelten Kurve).

(Sporns et al., 2000; Hilgetag et al., 2000; Sakata et al., 2005). In dieser Studie liegt die Fokussierung auf der höchsten strukturellen Ebene, bei der eine Formalisierung aller Neuronen eines kortikalen Bereiches zu einem Knoten erfolgt und die im Vergleich zur zellulären kortikalen Ebene als verlässlich etabliert gilt. Diese Abstraktion der Kortextrepräsentation beinhaltet $n = 55$ Knoten und $m = 565$ Kanten (davon 238 gerichtete und 327 ungerichtete), denen insgesamt 892 kortiko-kortikalen Verbindungen zu Grunde liegen.

Die zelluläre neuronale Vernetzung des Nematoden *C. elegans* ist ebenfalls gut untersucht (White, 1985; White et al., 1986; Hall & Russell, 1991; Reigl et al., 2004). Aufgrund der konstanten Neuronenzahl dient dieses Netzwerk seit Jahren als exzellentes neuronales Modellsystem (Achacoso & Yamamoto, 1992). Die hier verwandte Version des zellulären neuronalen Netzwerkes von *C. elegans* beinhaltet $n = 277$ Knoten

und $m = 1918$ Kanten (davon 1731 gerichtete und 187 ungerichtete), resultierend aus 2105 neuronalen Verbindungen.

Die Vernetzungsdichte z dieser Repräsentation des Katzenkortex ist vergleichsweise hoch ($z = 0.38$), während die Konnektivität des neuronalen Netzwerkes von *C. elegans* mit $z = 0.05$ ungefähr um den Faktor 8 kleiner ist. Daher wurde das modifizierte DE-Modell für den Katzenkortex (mit $\lambda = 0.1$ und $\pi = 0.1$) und das originale DE-Modell für *C. elegans* (mit $\pi = 0.01$) verwendet, beide in einem Bereich von $10^{-6} \leq f \leq 1$. Die TM-Referenzen wurden aus 4 Modulen für die Katze und aus 8 Modulen für *C. elegans* erstellt. Die Diagramme (in Abb. 6.14 und Abb. 6.15 jeweils oben) stellen die Analyse der dynamischen Modularität $Q_{dyn}^{(R)}$ für beide topologischen Referenzen dar. Die hervorgehobenen Kurven

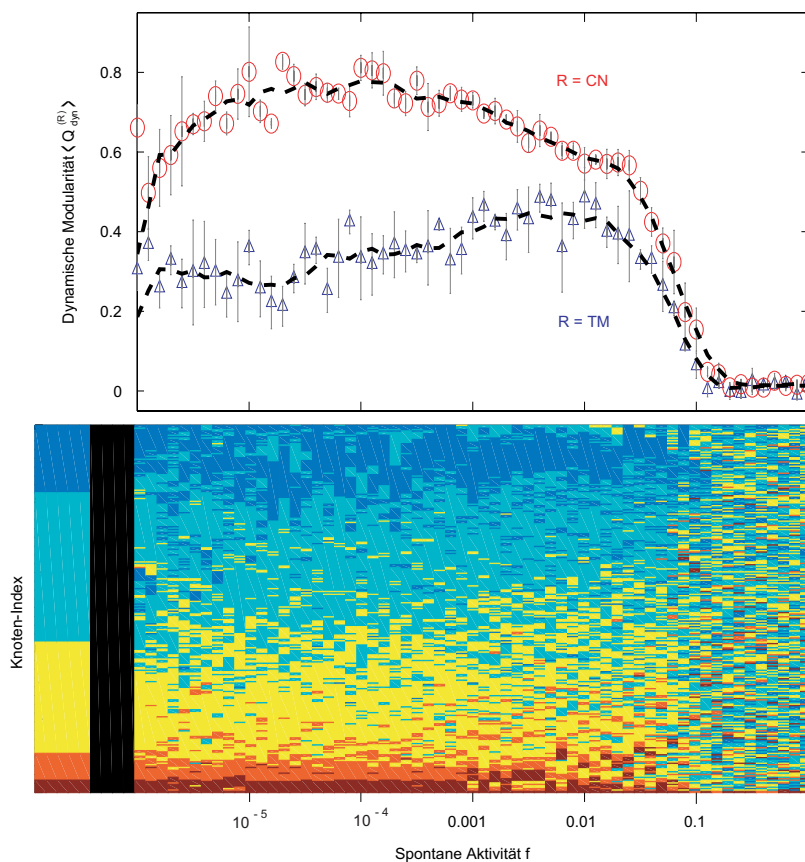


Abbildung 6.15: Ebenen dynamischer Organisation im Nervenfasernetzwerk von *C. elegans*. Die hervorgehobene Kurve (obere Abbildung; große Symbole) entspricht den DDC-Vektoren (unten). Im Vergleich zum Netzwerk der Katze (Abb. 6.14) zeigen die dynamischen Eigenschaften des zellulären Netzwerkes von *C. elegans* eine starke Abhängigkeit von zwei benachbarten zentralen Knoten, welche in einem weiten f -Bereich einen dominierenden Einfluss haben. Der drastische Anstieg dieser *Hub*-abhängigen Resultate bei kleinen Werten von f (rote \circ , oben) spiegelt die klare Ordnung in den DDC-Vektoren (unten) wider. Hier wird auch die Reihenfolge der Distanzen der topologisch identifizierten Knotencluster eingehalten. Ein sichtbarer, wenn auch untergeordneter, Einfluss von modulbasierten Anregungsmustern zeigt sich in der Überhöhung von $Q_{dyn}^{(TM)}$ bei $f = 0.01$ (blaue Δ , oben).

(mit größeren Symbolen) zeigen die Auswertung der DDC-Vektoren, die TM-abhängigen DDC-Vektoren für die Katze (Abb. 6.14, unten) und die CN-abhängigen Resultate für *C. elegans* (Abb. 6.15, unten). Betrachtet man zunächst die Beziehung zwischen Topologie und Dynamik unabhängig vom Organismus, dann findet man den Hinweis auf einige dynamische Eigenschaften des hierarchischen skalenfreien Graphen (Barabási *et al.*, 2001; Ravasz & Barabási, 2003). Hierunter fallen die angedeuteten typischen Unterschiede in den entsprechenden dynamischen Regimen (man beachte den f -abhängigen Verlauf von Q_{dyn} in Abb. 6.15, oben.), welche auf die Existenz einer komplexen hierarchischen Struktur hinweisen. Beide Organismen zeigen jedoch große Unterschiede hinsichtlich der individuellen Ausprägung dieser Regime.

Für geringe Spontanaktivitäten im cerebralen Netzwerk der Katze (Abb. 6.14, oben) sind die CN- bzw. TM-Referenz gleichermaßen am dynamischen Verhalten des Netzwerkes beteiligt. Die starke Korrelation zwischen Dynamik und modularer Topologie spiegelt sich in einer hohen Konsistenz zwischen der TM-Referenz und den DDC-Vektoren im hohen f -Regime (Abb. 6.14 unten) und in den entsprechenden Werten von $Q_{dyn}^{(TM)}$ (Abb. 6.14, oben) wider, während die *Hubs* nur einen marginalen Einfluss auf die Dynamik haben, wie man an den vergleichsweise niedrigen Werten von $Q_{dyn}^{(CN)}$ erkennen kann. Verwendet man an Stelle der hier topologisch analysierten 4 Knotencluster (der TM-Referenz) die in der Arbeit von Hilgetag *et al.* (2000) identifizierten 5 Subgraphen als Basis für die topologische Referenz (siehe dazu auch Scannell *et al.* (1999)), so ergibt sich prinzipiell dasselbe Bild (siehe Abb. 6.14, gepunktete blaue Linie). Beide Referenzen gleichen sich in ca. 75% der modularen Zuordnung der Knoten (das zusätzliche Modul enthält 3 Knoten, die nicht eindeutig den anderen Modulen zuzuordnen sind).

Im Gegensatz dazu wird das dynamische Verhalten im zellulären Netzwerk von *C. elegans* bis auf den Bereich höchster Spontanaktivität durch die Distanz zu einem dominierenden Zentrum gesteuert (Abb. 6.15). *Betweenness*-Analysen haben zwei Knoten in direkter Nachbarschaft identifiziert, die darüber hinaus auch die höchsten Knotengrade besitzen und die als Ausgangspunkt für kreisförmige Anregungswellen dienen können. Knoten 52 (AVAL) und Knoten 53 (AVAR) besitzen die höchste Knoten-*Betweenness*. Der Abstand zwischen beiden Knoten beträgt 1. Dies sind spiegelsymmetrische Versionen desselben Neurons, AVA, auf der L- und R-Seite des Nematodenkörpers.

6.7 Diskussion

Der Vergleich von topologischen Eigenschaften und simulierter Netzwerkdynamik zeigt, dass strukturelle Merkmale wie zentrale Knoten und modulare Elemente in systematischer Weise das dynamische Verhalten eines Netzwerkes formen können. Darüber hinaus weisen hierarchische Netzwerke, in denen mehrere dieser Eigenschaften gleichzeitig existieren, in Abhängigkeit der spontanen Aktivierung ein funktionelles Umschalten zwischen beiden Organisationsprinzipien, auf.

Die vorgestellten Methoden zeigen außerdem den dynamischen Einfluss verschiedener topologischer Eigenschaften in neuronalen Netzwerken sehr unterschiedlich strukturierter biologischer Organismen mit unterschiedlichen Skalen neuronaler Organisation. Im zellulären neuronalen Netzwerk des Fadenwurms *C.*

elegans scheint die Dynamik durch die topologische Distanz zu einem zentralen Knoten (*Hub*) organisiert zu sein, während das dynamische Verhalten im kortikalen Netzwerk der Katze eher durch die Netzwerkmodularität bestimmt wird. Beide topologischen Eigenschaften scheinen jedoch bis zu einem gewissen Grad zur Synchronisation der Netzwerkdynamik der vorgestellten Organismen beizutragen. Unter Anbetracht der limitierten Größe biologischer Netzwerke würde man Schwierigkeiten haben, die funktionelle Bedeutung dieser Eigenschaften aus einer konventionellen Analyse der Gradverteilung abzuleiten. Diese Resultate haben daher Auswirkungen auf das Verständnis der Beziehung zwischen der Netzwerktopologie und Dynamik in komplexen neuronalen Systemen, wie in den folgenden Abschnitten ausgeführt wird.

Zunächst sollen aber die Limitierungen des dynamischen Modells betrachtet werden. Die hier verwendete Methode beruht auf einem einfachen Modell zur Beschreibung erregbarer Elemente, welche in diskreten Zeitschritten aktiviert, inaktiviert und regeneriert werden. Bedenkt man die komplexe Dynamik neuronaler Systeme, so mag diese Vereinfachung problematisch erscheinen. Nichtsdestoweniger deckt das Modell essentielle Eigenschaften erregbarer Elemente ab, wie sie z.B. im Erregungszyklus von Neuronen während der Erzeugung eines Aktionspotentials zu finden sind. Zudem ist nach dem jetzigen Stand der Forschung nicht klar, wie detailreich eine Dynamik sein muss, um die Interaktion von erregbaren Elementen in einem Netzwerk realistisch zu beschreiben. Beispielsweise wurden in Untersuchungen am Katzenkortex mit einem verfeinerten Modell einer oszillatorischen Dynamik (mit einer Beschreibung der individuellen Zellaktivität innerhalb der Kortexareale) ähnliche Ergebnisse bezüglich der modular beeinflussten dynamischen Organisation gefunden (Zhou *et al.*, 2006). Zu anderen Vorläuferstudien, bei denen ebenfalls erfolgreich ein stark vereinfachtes Modell untersucht wurde, gehören die Arbeit von Young *et al.* (2000), die eine einfache Ausbreitungsdynamik benutzten, um die Beziehung zwischen Knotenläsionen und der Netzwerkaktivität im thalamo-kortikalen Netzwerk der Katze aufzudecken, bzw. die Arbeit von Kötter & Sommer (2000), die epilepsieähnliche Gleichgewichts-Aktivierungsmuster im kortikalen Netzwerk der Katze mit Hilfe eines einfachen Schwellenwert-Ausbreitungs-Modells replizierten. In der hiesigen Studie wurden zudem die Modellparameter in einem weiten Bereich mit dem Ergebnis variiert, dass unterschiedliche Simulationen prinzipiell immer dasselbe Verhalten zeigten.

Die gegenwärtige Analyse behandelt eine Netzwerkdynamik mit spontaner Aktivierung (wie bei tonischer Aktivität zu beobachten), aber ohne expliziten externen (z.B. sensorischen) Input. Diese Situation stimmt mit dem experimentellen Fall einer Ruhezustands-Architektur (auch als *Default*-Netzwerk bezeichnet) überein, die ausgiebig in den letzten Jahren studiert worden ist. Dieser Typ eines funktionellen Netzwerkes ergibt sich aus den Kovarianzen zwischen Zeitreihen verschiedener großflächiger Hirnregionen, insbesondere kortikaler Bereiche. Die Aktivität dieser Regionen wurde mit verschiedenen bildgebenden Verfahren (z.B. EEG, fMRI) gemessen und eine Kopplung der Regionen bei Frequenzen ≤ 0.1 Hz festgestellt. Zwar liegen diese Daten nur für den Kortex des Menschen und nicht-menschlicher Primaten vor (und nicht für die Katze, die ja Objekt dieser Studie ist), allerdings stimmen die Simulationsergebnisse dieser Arbeit zu einem großen Teil mit dem überein, was von experimentellen funktionellen Daten her bekannt ist. Eine hohe Konsistenz gibt es auch zu den Ergebnissen neuronaler Netzwerkdynamik. Während die Ergebnisse einer graphentheoretischen Untersuchung von Kaiser *et al.* (2007b) darauf hindeuten,

dass *hub*-ähnliche Knoten im kortikalen Netzwerk des Säugerhirns existieren, gibt es bislang jedoch nur wenige Anhaltspunkte dafür, dass die kortikale dynamische Aktivität durch einige wenige zentrale Knoten organisiert ist. Stattdessen scheinen kortikale Bereiche einer gleichzeitigen Aktivierung zu unterliegen, und zwar in Gruppen, die den topologischen Clustern entsprechen (siehe z.B. Stephan *et al.* (2000) für den Affen). Ebenso zeigen Netzwerke tonischer Aktivität im Gehirn von Primaten eine modulare Organisation (Salvador *et al.*, 2005; Vincent *et al.*, 2007).

Im Augenblick sind bildgebende Verfahren nur in der Lage, Aktivierungen der äußersten Schichten zu erfassen. Kortikale Netzwerke besitzen jedoch eine vielschichtige Organisation (mit Clustern aus Subclustern erregbarer Knoten (Kaiser *et al.*, 2007a) und mit Modulen, die zelluläre kortikale Kreisläufe abdecken). Sobald mehr Daten für die zusätzlichen Skalen zur Verfügung stehen, wäre es interessant herauszufinden, ob es ein deutliches Umschalten im dynamischen Verhalten bei unterschiedlichen topologischen Eigenschaften gibt.

Auf der anderen Seite deuten experimentelle Befunde an, dass die neuronale Dynamik im Fadenwurm *C. elegans* weniger durch eine modulare Netzwerktopologie organisiert ist, als vielmehr durch zentrale Musterorganisatoren (Zheng *et al.*, 1999; Karbowski *et al.*, 2007). In der Tat wird das Paar der AVA-Neurone, welche den größten Grad und die höchste *Betweenness*-Zentralität besitzen und deshalb als *Hubs* zu sehen sind, als Teil des zentralen Mustergenerators angesehen, welcher für die Bewegungskontrolle verantwortlich ist (Zheng *et al.*, 1999). Die gegenwärtigen Resultate lassen allerdings vermuten, dass diesem Knotenpaar noch eine allgemeinere Funktion bezüglich der Koordination dynamischer Aktivität im Nervensystem zukommt.

Dass die Resultate intuitiv Sinn machen, erschliesst sich, in Anbetracht der geringen Größe des Nervensystems von *C. elegans*, aus der funktionellen Spezialisierung der einzelnen Nervenzellen mit globalen Auswirkungen auf das gesamte System. Dagegen sind im Säugerkortex die Spezialisierungen in ganzen Hirnarealen (z.B. visueller Kortex, sensomotorischer Kortex) angesiedelt, einschließlich einiger kortikaler Bereiche, die zur Erfüllung ihrer Funktion innerhalb von Modulen zusammenarbeiten. Eine wichtige Herausforderung für die Zukunft wird die selektive Aktivierung der simulierten Netzwerke (mit Mustern, die bestimmte funktionale Inputs repräsentieren) und die Beobachtung der Interaktion von stimulierter und tonischer Aktivität sein.

Kapitel 7

Ergebnisse Teil III - Konsistenzanalysen an metabolischen Netzwerken

7.1 Einführung

Ein zentrales Ergebnis der ersten beiden Untersuchungen (in Kap. 5 und Kap. 6) war die starke Abhängigkeit dynamischer Eigenschaften eines Graphen von bestimmten topologischen Größen. Die dort untersuchten strukturellen Eigenschaften (Vernetzungsgrad, Gradkorrelationen, Modularität und Dominanz von bestimmten Knoten) dienen typischerweise auch der Charakterisierung biologischer Netzwerke. Ein abstraktes Pendant zu den realen Systemen stellen unterschiedliche Typen hierarchischer Graphen dar, in denen das dynamische Verhalten von nur einem dynamischen Modellparameter reguliert werden kann. Der Bezug zu realen biologischen Systemen konnte gegen Ende der Studie hergestellt werden, wo gezeigt wurde, dass diese dynamischen Ebenen auch die Struktur von zwei neuronalen Netzwerken charakterisieren. Im letzten Abschnitt dieser Arbeit, welcher sich an Müller-Linow *et al.* (2007) orientiert, soll nun mit ähnlichen Methoden die Konsistenz einer Netzwerkarchitektur zu experimentellen Daten untersucht werden, die eine Dynamik beschreiben. Hier bietet sich ein biochemisches System an, dessen Struktur sich zum einen als Netzwerk abstrahieren lässt und welches auf der anderen Seite ein funktionelles Abbild besitzt, das aus experimentellen Daten rekonstruiert werden kann. Bei diesem Typ realer Graphen handelt es sich um die Klasse metabolischer Netzwerke. Die Struktur solcher Netzwerke, wie man sie aus biochemischen Lehrbüchern kennt, ist gut untersucht, so dass Netzwerkdaten für eine Vielzahl von Organismen, insbesondere die biologischen Modellsysteme, zur Verfügung stehen. Anders verhält es sich bei experimentellen Daten zu Prozessen. Hier beschränken sich die Analysen meist auf gut untersuchte Subsysteme, selten jedoch auf die Metaboliten bzw. Enzyme, die ein Netzwerk als Ganzes konstituieren. Einen vielversprechenden Ansatz bieten funktionale Zusammenhänge zwischen Metaboliten, die aus den Kovarianzen von Metabolitenkonzentrationen erstellt werden können (Weckwerth & Fiehn, 2002; Kell, 2004; Camacho *et al.*, 2005). Durch metabolomische Experimente ist es möglich, eine Vielzahl von Einzelproben gewebespezifisch bezüglich der darin enthaltenen Metaboliten und ihrer Konzentration zu untersuchen und Korrelationen zu erstellen. Als Kennzeichen dynamischer Funktion sollen in dieser Studie aber nicht die Korrelationen zwischen Metaboliten dienen, sondern hierauf aufbauend sogenann-

te metabolische Korrelationsnetzwerke, die als Bindeglied zwischen den dynamischen Eigenschaften des Metabolismus und den metabolischen Reaktions-Netzwerken fungieren.

Korrelations-Netzwerke wurden aus experimentellen Daten (Weckwerth, 2003; Morgenthal *et al.*, 2005) sowie aus numerischen Simulationen (Steuer *et al.*, 2003) erstellt. Letztere benutzten ein stochastisches lineares Differentialgleichungssystem, welches auf der Struktur biochemischer Reaktionen basiert. Die Korrelationen zwischen den Metaboliten ergeben sich hier aus den Fluktuationen der Metabolitenkonzentrationen im Bereich ihrer Gleichgewichtszustände. Dieses System hat Ähnlichkeit mit der metabolischen Kontrollanalyse (MCA) (Kacser & Burns, 1973; Heinrich *et al.*, 1977; Fell & Saurro, 1985; Reder, 1988; Heinrich & Reder, 1991; Heinrich & Schuster, 1996), welche die Grundlage für lineare und nichtlineare Störungsstudien von Camacho *et al.* (2005) und Vance *et al.* (2002) bildet. Camacho *et al.* (2005) zeigten in dieser Studie, dass Korrelationen durch unterschiedliche Quellen der Variabilität erzeugt werden können. All diese Studien verdeutlichen, dass die Beziehung zwischen metabolischen Korrelations-Netzwerken und einem Netzwerk metabolischer Reaktionen alles andere als trivial ist.

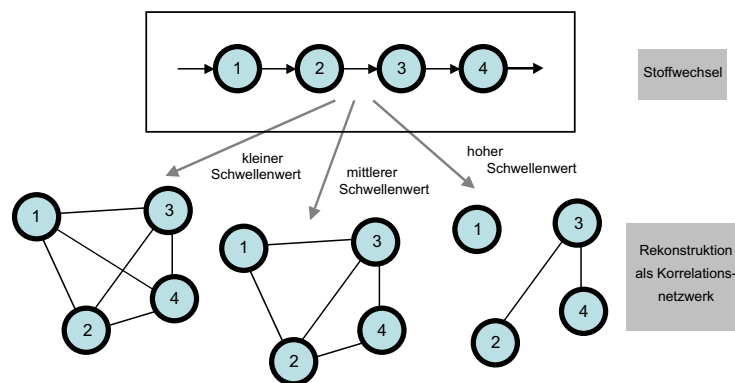


Abbildung 7.1: Schematisches Beispiel für die Beziehung zwischen metabolischen Reaktions-Netzwerken und metabolischen Korrelations-Netzwerken. Hier ist ein hypothetisches Szenario dargestellt, bei dem eine einfache Folge biochemischer Reaktionen starke Korrelationen zwischen den Metaboliten hervorruft, die jedoch mit zunehmender Distanz (zwischen zwei Metaboliten) geringer werden. Der untere Teil der Abbildung zeigt die jeweiligen (hypothetischen) rekonstruierten Korrelations-Netzwerke für verschiedene Regime des Schwellenparameters κ .

Aus experimenteller Sicht bieten metabolische Technologien weitverbreitete Methoden zur Identifikation von Substanzen in biologischen Proben und um den augenblicklichen Zustand eines Systems zu beschreiben (Roessner *et al.*, 2001; Weckwerth *et al.*, 2004). Eine detailliertere Beschreibung zur quantitativen und qualitativen Analyse einzelner Metaboliten findet sich in Weckwerth & Morgenthal (2005) bzw. Kell (2004). Im günstigsten Fall konnten auf diese Weise konnten mehr als 1000 verschiedene Substanzen aus einer einzelnen Gewebeprobe isoliert und identifiziert werden.

Studien an verschiedenen Proben haben starke (positive wie negative) Korrelationen zwischen gewissen Metabolitenpaaren ergeben, während die meisten anderen Kombinationen geringe oder gar keine Korrelationen aufweisen. Solche Korrelationsprofile dienen als Basis für die Konstruktion eines metabolischen

Korrelations-Netzwerks. Da auch Antikorrelationen eine physiologische Ursache haben können, werden sie genauso wie positive Korrelationen behandelt. Neben der Identifikation von Substanzen sind metabolische Studien auch in der Lage, physiologische Prozesse als Konsequenz von Entwicklung oder sich ändernden Umweltbedingungen zu beschreiben, da Gewebeproben jeder Zeit entnommen und analysiert werden können.

Die Beziehung zwischen der Architektur einer Stoffwechselkarte und den dynamischen Prozessen, die auf dieser stattfinden, wurde bislang wenig untersucht. Die Befunde aus Studien an realen Netzwerken betreffen die Gradverteilung der Knoten bzw. der metabolischen Flüsse, die beide als skalenfrei charakterisiert worden sind (Jeong *et al.*, 2000; Almaas *et al.*, 2004; Barabási & Oltvai, 2004), bzw. die metabolischen Flüsse innerhalb des Kerns der metabolischen Netzwerke von *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* und *Saccharomyces cerevisiae* (Almaas *et al.*, 2005). Darüber hinaus wurde die essentielle Rolle von Metaboliten mit niedrigem Grad in den metabolischen Netzwerken von *E. coli*, *S. cerevisiae* und *Staphylococcus aureus* herausgestellt (Samal *et al.*, 2006). Wunderlich & Mirny (2006) zeigen, dass auch ohne die Kenntnisse dynamischer Daten eine Vorhersage der Lebensfähigkeit bestimmter Mutanten von *E. coli* und *S. cerevisiae* allein auf der Basis topologischer Information möglich ist. Marr *et al.* (2007) weisen auf die regulierenden Eigenschaften metabolischer Netzwerkarchitekturen hin, welche in der Lage sind, komplexe Dynamiken zu reduzieren. Die meisten Studien befassen sich jedoch mit abstrakten Graphen. Im Falle der metabolischen Netzwerke wurden Diskrepanzen zwischen den theoretischen Netzwerken und den realen Graphentopologien festgestellt. Beispielsweise zeigt eine Arbeit über die Genexpressionsdaten in der Hefe (Ihmels *et al.*, 2004), dass metabolische Reaktions-Netzwerke sowohl skalenfreie als auch exponentielle Gradverteilungen besitzen, je nachdem ob man alle potentiellen Pfade oder nur spezielle Ensembles unter bestimmten Bedingungen in Betracht zieht. Darüber hinaus weichen Module, die sich aus experimentellen Daten ergeben, von denen, die durch theoretische Reaktions-Netzwerke vorgeschlagen werden, teilweise deutlich ab. Deshalb werden in dieser Arbeit nicht die topologischen Eigenschaften der Korrelations-Netzwerke im Mittelpunkt stehen; diese sollen hingegen als Mediator zwischen Topologie und Dynamik dienen. Da ein Korrelations-Netzwerk einen dynamischen Aspekt eines metabolischen Netzwerks repräsentiert, ist es für den Vergleich mit seinem topologischen Gegenstück sehr geeignet.

Mögliche Beziehungen zwischen Metaboliten in beiden Typen metabolischer Netzwerke sind in Abb. 7.1 dargestellt. Hier wird ein qualitativer Überblick über eine idealisierte Situation gegeben, in der Korrelationen zwischen Metaboliten durch Reaktionen in einer Kette aus 4 Elementen erzeugt werden. In diesem schematischen Beispiel sind die Korrelationen zwischen den einzelnen Elementen um so höher, je näher diese topologisch (in der Kette) beieinander liegen. Bei kleinen und mittleren Schwellenwerten in der Korrelationsmatrix tendieren die rekonstruierten Korrelations-Netzwerke dazu die lineare Kette zu kompaktifizieren, wohingegen bei höheren Schwellenwerten die Kette aufbricht. Das exakte Muster, wie Korrelationen beispielsweise entlang einer Kette abklingen, hängt im Detail von der Enzymkinetik der einzelnen Elemente ab (Steuer *et al.*, 2003). Obwohl das Beispiel aus Abb. 7.1 eine intuitive Erklärung für die Entstehung von einigen topologischen Eigenschaften der Korrelationsnetzwerke, aber auch von systematischen Abweichungen zur Stoffwechselkarte, liefert, muss man sich fragen, ob die Muster der Korrelationen in einer größeren komplex vernetzten Struktur solchen einfachen Regeln folgen, und

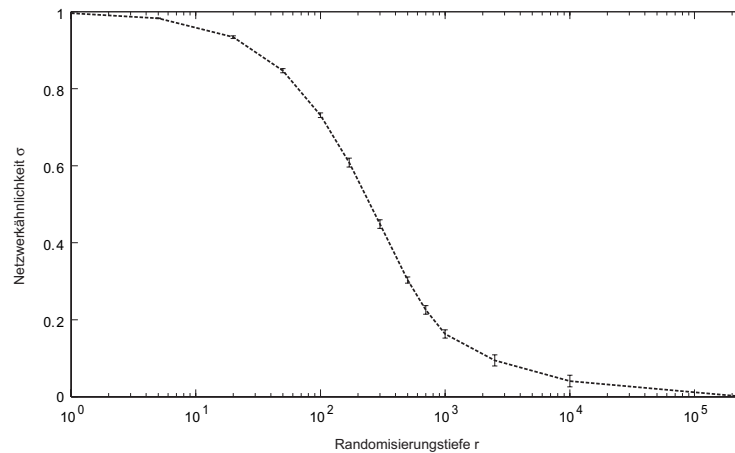


Abbildung 7.2: Beispiel für eine Ähnlichkeitsanalyse in einem abstrakten Graphen. Die Netzwerkähnlichkeit σ für einen ER-Graph ($n = 250$ Knoten und $m = 1245$ Kanten) und die randomisierten Versionen wurde als Funktion der Randomisierungstiefe r berechnet (r entspricht der Zahl der vertauschten Kanten.). Bei diesem Verfahren wird in jedem Randomisierungsschritt ein Endpunkt einer Kante mit einem zufällig ausgewählten Knoten neu verbunden.

welchen Einfluss andere Aspekte, wie z.B. übergeordnete regulatorische Mechanismen, haben. In dieser Studie soll die Ähnlichkeit zwischen beiden Typen metabolischer Netzwerke auf der Basis einfacher topologischer Beziehungen untersucht werden, indem insbesondere überprüft wird, ob ein bestimmter Abstand zwischen zwei Knoten in dem einen Netzwerktyp auch in dem anderen wiederzufinden ist. Die Daten für diese Untersuchungen wurden von Wolfram Weckwerth¹ zur Verfügung gestellt.

7.2 Ähnlichkeitsanalyse von Netzwerken

Für die Bestimmung der Ähnlichkeit von Netzwerken existieren bislang verschiedene Methoden. Als ein bekannter Vertreter ist das sogenannte *Graph Alignment* von Berg & Lässig (2004, 2006) zu nennen, bei dem sehr zuverlässig die Ähnlichkeit zwischen nahe verwandten Graphenarchitekturen bestimmt werden kann. Die großen Unterschiede zwischen den Netzwerken in dieser Untersuchung verlangen jedoch andere statistische Parameter. Hier soll die Bestimmung der Netzwerkähnlichkeit σ über den Vergleich aller Paardistanzen in einem Netzwerk erfolgen. Die Paardistanz δ_{ij} ist definiert als der kürzeste Pfad zwischen zwei Knoten i und j , d.h. die kleinste Kantenzahl, die zwei Knoten verbindet (Kap. 2.5). Ungerichtete verbundene Netzwerke der Größe n besitzen eine Maximalzahl von $m_{max} = n(n-1)/2$ Paardistanzen. Diese Zahl sinkt in fraktionierten Netzwerken rapide ab, da die Pfadlängen zwischen Knoten, die sich in unterschiedlichen Clustern befinden, nicht definiert sind. Zur Bestimmung der Netzwerkähnlichkeit werden daher nur solche Distanzen in Betracht gezogen, die in beiden Netzwerken berechnet werden können. Die Ähnlichkeit $\sigma = \sigma(G_1, G_2)$ zwischen zwei Netzwerken G_1 und G_2 ist schließlich der Korre-

¹W. Weckwerth, Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Wissenschaftspark Golm, 14476 Potsdam - Golm

lationskoeffizient (nach Pearson) der entsprechenden Paardistanz-Vektoren.

Zur Überprüfung dieser Methode wurde die Ähnlichkeit (1) zwischen realen Netzwerken unterschiedlicher Größe aber ähnlicher Struktur und (2) unterschiedlich stark veränderten abstrakten Graphen derselben Größe und Vernetzungsdichte untersucht.

(1) Das Reaktionsnetzwerk von *Arabidopsis thaliana* wurde mit sechs Reaktionsnetzwerken anderer Eukaryoten (aus der Ma und Zeng Datenbank; Ma und Zeng, 2003) verglichen. Trotz deutlicher Unterschiede in der Größe ($332 \leq n \leq 625$) weisen alle Netzwerke eine durchschnittliche Ähnlichkeit von $\sigma = 0.81$ auf.

(2) Um zu sehen, ob der Ähnlichkeitsparameter σ in der Lage ist, den monotonen Abfall der Ähnlichkeit unter ansteigender Randomisierung eines Graphen zu erfassen, wurde die Ähnlichkeit σ eines ER-Graphen (Erdős & Rényi, 1959) ($n = 250$ Knoten und $m = 1245$ Kanten) und seiner umstrukturierten Varianten als Funktion der Randomisierungstiefe r untersucht (r entspricht der Zahl vertauschter Kanten; siehe hierzu Randomisierungsprozess 2; Kap. 4.3). Abb. 7.2 zeigt, dass mit zunehmender Schrittweite r die kontinuierliche Zerstörung der originalen Netzwerkstruktur mit einem Abfall der Netzwerkähnlichkeit σ einhergeht, bis diese schließlich eine Ähnlichkeit von $\sigma = 0$ erreicht.

Für die Untersuchung der Ähnlichkeit von Korrelations-Netzwerken und Reaktions-Netzwerken wurde eine weitere Vergleichsgröße σ_C herangezogen, welche auf der Zentralität B_C , einem knotenspezifischen Parameter, basiert (siehe dazu Zentralitätsmaße; Kap. 2.6).

7.3 Zeitliche Konsistenzen in metabolischen Korrelations-Netzwerken

Analysiert man metabolomisch gewonnene Konzentrationsdaten, die aus verschiedenen Pflanzenproben (Replikaten) stammen und deren Probenahme zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit unterschiedlichen Lichtbedingungen erfolgte, so sind drei Beiträge zu beachten, die die Ergebnisse potentiell beeinflussen können: Betrachtet man alle Replikate zu einem bestimmten Zeitpunkt, dann können schnelle Fluktuationen in den Metabolitenkonzentrationen entweder (1) intrinsisches Rauschen widerspiegeln oder durch (2) pflanzenspezifische Variabilitäten verursacht sein. Schließlich können sich auch (3) systematische Änderungen der Gleichgewichtskonzentrationen während des diurnalen Rhythmus auf die Daten auswirken. In diesem Teil der Studie geht es um die Frage, ob Gleichgewichts-Netzwerke verschiedener Zeitpunkte (d.h. aus unterschiedlichen Probenahmen) systematische Ähnlichkeiten aufweisen. Zu erwarten sind zwei wesentliche Effekte: (1) Die Ähnlichkeit zwischen den Netzwerken sollte für zeitlich benachbarte Probenahmen durchschnittlich höher sein als für Netzwerke weiter entfernter Zeitpunkte. (2) Tag/Nacht- und Nacht/Tag-Übergänge sollten mit einer substantiell niedrigeren Netzwerkähnlichkeit assoziiert sein (verglichen mit zeitlich benachbarten Netzwerken mit gleichen Lichtbedingungen).

Im ersten Abschnitt der Analysen sollen diese zeitlichen Eigenschaften überprüft werden: Ist die Ähnlichkeit σ zwischen zwei Korrelations-Netzwerken wirklich vom Zeitunterschied Δt zwischen beiden Zeitpunkten der Probenahme abhängig? In diesem Zusammenhang muss angemerkt werden, dass aufgrund

der ungleichmäßigen Verteilung und der geringen Zahl der Zeitpunkte (der einzelnen Probenahmen) und der starken Abhängigkeit der Ähnlichkeit σ vom Schwellenwert κ die Analyse auf die Frage beschränkt werden muss, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen der Netzwerkähnlichkeit σ und der Zeitdifferenz Δt besteht.

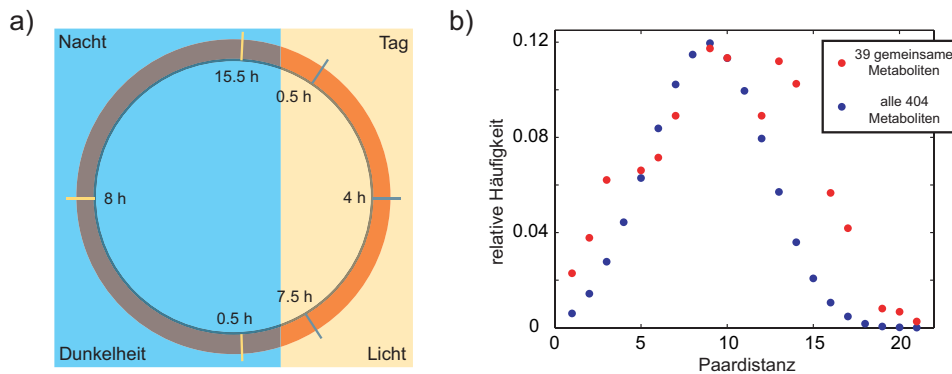


Abbildung 7.3: (a) Verteilung der Zeitpunkte zur Entnahme der Gewebeprobe in *A. thaliana*. Zehn dieser Pflanzen wurden zuvor in einer diurnalen Rhythmik von 8 h Licht und 16 h Dunkelheit aufgezogen. Die erste Probenahme erfolgte bei 0.5 h Licht. Alle Angaben beziehen sich auf die Zeitpunkte nach einem Beleuchtungswechsel. (b) Längenverteilung der Paardistanzen im Reaktions-Netzwerk von *A. thaliana* für alle Metaboliten der *Giant Component* (blau) und für die Menge der Metaboliten, die sowohl in diesem Netzwerk als auch in den metabolomischen Analysen gefunden wurden (rot). Aufgrund einer ähnlichen Verteilung kann man annehmen, dass die gemeinsamen Metaboliten eine repräsentative Untergruppe des gesamten Reaktions-Netzwerkes darstellen.

Im Folgenden wird die Korrelation zwischen der Netzwerkähnlichkeit σ und der zeitlichen Differenz Δt durch den Konsistenzparameter $\theta = \theta(\kappa)$ dargestellt, welcher als Maß für die zeitliche Systematik der Korrelations-Netzwerke dienen soll. Für die Berechnung von Δt nehmen wir einen periodischen 24 h-Rhythmus an, d.h. alle Intervalle mit $\Delta t > 12$ h werden in neue Intervalle für einen 24 h-Zyklus umgerechnet. Beispielsweise hat das Intervall zwischen der Probenahme nach 4 h Licht und der Probenahme nach 15.5 h Dunkelheit im linearen Fall eine Länge von 19.5 h, im zyklischen Fall aber nur eine Länge von 4.5 h (Abb. 7.3a illustriert den Zyklus der Probenahme).

Für jeden Zeitpunkt der Probenahme wurde die Schwelle κ in Schritten von 0.01 zwischen 0 und 1 variiert, wodurch sich auch der Vernetzungsgrad entsprechend verändert. Für jeden Schwellenwert κ wurde die Ähnlichkeit zwischen allen Netzwerkpaares (die sich aus den 6 Zeitpunkten ergeben) bestimmt. Der Korrelationskoeffizient θ errechnet sich schließlich aus den jeweiligen Paaren von σ und den zyklischen Intervallen Δt .

Abb. 7.4 zeigt die Resultate für verschiedene Werte von ω , ein Parameter, der zur Überprüfung der Datenverlässlichkeit eingeführt wurde (siehe Kap. 4.2.3). Die Konsistenz aller Kurven lässt auf eine hohe Robustheit der Ergebnisse gegenüber der Auswahl der Daten schließen. Über einen breiten Bereich von κ zeigt der Konsistenzparameter θ starke antikorrelierte Werte, welche auf eine durchschnittlich höhere Ähnlichkeit der Netzwerke hinweisen, je näher die Probenahmen zeitlich beieinander liegen. Für