

# Spontán agyi hemodinamikai fluktuációk komplexitásának multifraktális elemzése

Doktori értekezés

**Dr. Mukli Péter**

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Eke András, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Herényi Levente, Ph.D., egyetemi docens

Gerencsérné Dr. Vágó Zsuzsanna, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Csermely Péter, az MTA levelező tagja, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Karlinger Kinga, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Dr. Tél Tamás, az MTA doktora, egyetemi tanár

Budapest

2019

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	5
Ábrajegyzék .....	9
Táblázatok jegyzéke.....	10
1 Bevezetés .....	11
1.1 A fraktálok, mint matematikai objektumok.....	12
1.1.1 Törtdimenziójú alakzatok .....	12
1.1.2 Önhasonlóság és önaffinitás .....	13
1.1.3 Hatványtörvény és skálafüggetlenség.....	14
1.2 Statisztikai fraktálok felfedezése a természetben (empirikus fraktalitás)	15
1.2.1 A matematikai koncepció gyakorlati alkalmazhatósága.....	16
1.2.2 Multifraktálok elmélete.....	17
1.2.3 Bevezetés a fraktálélettanba: mérföldkövek, koncepciók és példák....	20
1.3 A humán agyi hemodinamika nem-invazív vizsgálatának lehetőségei ....	22
1.3.1 Közeli infravörös spektroszkópia (NIRS).....	24
1.3.2 A hemoglobin-fluktuációk információtartalma – élettani háttér .....	25
1.4 Fraktális tulajdonságok meghatározásának módszerei empirikus adatokon	27
1.4.1 A fraktális idősorok modelljei .....	27
1.4.2 Valós idejű fraktális analízis.....	33
1.4.3 A standard, közvetett multifraktális formalizmus általános jellemzői..	33
1.4.4 A skálázási függvény inhomogenitásának problémája .....	36
1.4.5 Élettani jelek fraktális analízisének buktatói .....	37
2 Célkitűzések .....	39
2.1 Valós idejű fraktális idősor-elemző algoritmusok fejlesztése és tesztelése	39

2.2	Empirikus jeleken robusztus és megbízható multifraktális formalizmus implementálása és összehasonlítása a standard módszerekkel .....	39
2.3	Egészséges önkénteseken az életkor hatásának vizsgálata az in vivo agyi hemodinamikai adatok multifraktális jellemzőire .....	40
3	Módszerek .....	41
3.1	A fraktális idősor-elemző módszerek tesztelése.....	41
3.1.1	Monofraktális jelek előállítása.....	41
3.1.2	Multifraktális jelek előállítása.....	41
3.2	Valós idejű fraktális idősor-elemző módszerek .....	43
3.2.1	Trendeltávolítás .....	43
3.2.2	A monofraktális „detrended” fluktuációs analízis (DFA) .....	43
3.2.3	A monofraktális „signal summation conversion” (SSC) módszer.....	44
3.2.4	A valós idejű jelfeldolgozás stratégiája .....	44
3.2.5	A mértékek kiszámítása .....	47
3.2.6	A módszerek jellemzése .....	48
3.3	A fókusz-alapú multifraktális formalizmus implementációja .....	51
3.3.1	A multifraktális algoritmusok.....	51
3.3.2	A fókusz-alapú regressziós séma.....	52
3.3.3	A fókusz-alapú multifraktális analízis tesztelése.....	55
3.3.4	Alkalmazott szoftverek .....	57
3.4	Az életkor hatásának vizsgálata agyi hemodinamikai fluktuációk multifraktalitására .....	58
3.4.1	Folytonos hullámú (cw) közeli infravörös spektroszkópia (cwNIRS) .	58
3.4.2	Adatgyűjtés .....	58
3.4.3	A vizsgált személyek .....	59
3.4.4	NIRS-jelek előkezelése: CBSI.....	60
3.4.5	A NIRS-jelek multifraktális analízise.....	60

3.4.6	A HbO–HbR-kapcsolat vizsgálata.....	64
3.4.7	Az empirikus adatok valódi multifraktalitásának tesztelése.....	65
3.4.8	<i>In silico</i> végzett vizsgálatok.....	68
3.4.9	Leíró statisztikai analízis .....	70
4	Eredmények.....	72
4.1	Valós idejű fraktális analízis teljesítménye .....	72
4.1.1	Numerikus stabilitás .....	72
4.1.2	Valós idejű osztályozás.....	74
4.1.3	Pontosság .....	75
4.1.4	Dinamikai érzékenység – „Hurst-lépcső” követése.....	75
4.1.5	<i>In vivo</i> alkalmazás – nyitott szívűműtét.....	76
4.2	A standard és fókusz-alapú formalizmussal kapott eredmények összehasonlítása .....	77
4.2.1	Kvalitatív értékelés – a szingularitási spektrum analitikus tulajdonságai 77	
4.3	A hemodinamikai fluktuációk multifraktális analízise.....	81
4.3.1	A valódi bimodális multifraktalitás jelenléte.....	81
4.3.2	Az életkor és a nem hatása a multifraktális végpont-paraméterekre ....	83
4.3.3	Az életkor és a nem hatása a HbO–HbR-kapcsolatra .....	86
4.3.4	<i>In silico</i> eredmények.....	90
5	Megbeszélés.....	92
5.1	Fraktális analízissel kapott eredmények általános értelmezése.....	93
5.2	A valóds idejű fraktális analízis jellemzése.....	96
5.2.1	Numerikus stabilitás: az algoritmus lépéseinek hibátűrése .....	97
5.2.2	Valós idejű osztályozás: az analízis szisztematikus hibáinak kezelése	98
5.2.3	A jelosztályt figyelembe vevő módszerek paraméterbecslésének pontossága	98

5.2.4	A dinamikai érzékenység – „Hurst-lépcső” követése.....	99
5.2.5	<i>In vivo</i> alkalmazás.....	99
5.3	A fókusz-alapú multifraktális formalizmus értékelése.....	100
5.3.1	A standard multifraktális formalizmus kritikus viselkedése.....	101
5.3.2	A fókusz-tartalmazó regressziós modell érvényessége.....	102
5.3.3	A robusztusság és validitás jelentősége az empirikus multifraktális elemzés során .....	103
5.4	A humán agykérgi hemoglobin koncentrációváltozások dinamikájának multifraktális jellemzőinek életkor függvényében tapasztalt különbségei .....	105
5.4.1	Az agyi vértartalom multifraktális dinamikája .....	107
5.4.2	Az egészséges időskor agyi hemodinamikájának megváltozott komplexitása.....	115
5.4.3	A HbO–HbR-kapcsolat dinamikájának jelentése .....	121
5.4.4	A multifraktális analízis korlátai és további lehetőségei az agyi hemodinamikai folyamatok vizsgálatában .....	125
6	Következtetések.....	127
6.1	Valós idejű fraktális analízis .....	127
6.2	A fókusz-alapú multifraktális formalizmust követő elemző módszerek kifejlesztése.....	127
6.3	Az életkor jelentősen befolyásolja az agykérgi hemoglobin (tartalom / oxigenáció) fluktuációjának lokális skálafüggetlen viselkedését .....	128
7	Összefoglalás .....	130
8	Summary.....	131
	Irodalomjegyzék.....	132
	Saját publikációk jegyzéke.....	148
	A disszertáció alapját képező közlemények.....	148
	A disszertációétől eltérő témájú közlemények.....	149
	Köszönetnyilvánítás .....	150

## Rövidítések jegyzéke

$|A|^2$ : amplitúdó négyzetével arányos abszolút jelteljesítmény

$a_k$ : Taylor-polinom együtthatói

ABP: artériás vérnyomás (arterial blood pressure)

ANOVA: varianciaanalízis (analysis of variance); Cov: kovariancia (covariance); AnCOVA: kovariancia analízis (analysis of covariance)

$\beta$ : spektrális index, frekvenciatartománybeli fraktális paraméter

BOLD: vér oxigénszintjétől függő (blood oxygenation level dependent)

CBSI: korreláció-alapú jel előkezelés (correlation-based signal improvement)

CBV: agyi vértartalom (cerebral blood volume)

CS: ellenőrző összeg operátor (checksum)

CV: variációs koefficiens (coefficient of variation)

$d$ : dimenzió általában (dimension in general);  $D_{\text{cap}}$ : kapacitásdimenzió (capacity dimension),  $D_{\text{T}}$ : topológiai dimenzió (topological dimension)

$D$ : szingularitási erősség, azonos szingularitási exponensű komponens „dimenziója”

$D(h)$ : szingularitási spektrum, multifraktális spektrum

DFA: trendeltávolítást követő fluktuációs analízis (Detrended Fluctuation Analysis)

DHM: Davies és Harte módszere

DMA: mozgóátlag számításon alapuló trendeltávolítás (Detrending Moving Average)

EEG: elektroencefalográfia (electroencephalography)

$f$ : frekvencia (frequency);  $f_s$ : mintavételi frekvencia (sampling frequency)

$F(v, s)$ : fluktuáció a  $v$ . időablakban, melynek adatpontokban kifejezett szélessége  $s$

fBm: frakcionális Brown-mozgás (fractional Brownian motion)

FFM: Fourier-szűrés (Fourier Filtering Method)

FFT: gyors Fourier-transzformáció (fast Fourier transformation)

fGn: frakcionális Gaussi zaj (fractional Gaussian noise)

FMF: fókusz-alapú multifraktális formalizmus (focus-based multifractal formalism),  
pl. FMF-SSC: fókusz-alapú multifraktális SSC módszer

fMRI: funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (functional magnetic resonance imaging)

*fwhm*: a  $D(h)$  csúcsertékének 50%-ához ( $0,5 \cdot D_T = 0,5$ ) tartozó spektrális szélesség (full-width at half-maximum)

GB-MFM: általánosított binomiális multifraktális modell (generalized binomial multifractal model)

GLM: általános lineáris modell (general linear model)

$h$ : Hölder-exponens (Hölder exponent), szingularitási exponens;  $h_{max}$ : maximális Hölder-exponens

$H$ : Hurst-exponens,  $H(q)$ : generalizált Hurst-exponens függvény

$\Delta H_{15} = H(-15) - H(15)$ : multifraktalitás erősségét jelző paraméter

Hb: hemoglobin

HbT, HbO, HbR: teljes, oxi- és deoxihemoglobin szöveti koncentráció

$H_{valós}$ : A fraktális idősor szintéziséhez használt  $H$  paraméter valódi értéke

I.I.D.: független és azonos eloszlású (independent and identically distributed)

$L$ : Idősor hossza (length of time series)

LFO: alacsony frekvenciás oszcilláció (low frequency oscillations)

$\ln(\hat{S}(L))$ :  $L$  hosszúságú jel skálázási függvényének fókuszpontjára adott becslés értéke

LRC: hosszú távú korreláció (long-range correlation); LRD: hosszú távú függőség (long-range dependence)

$M$ : csúszóablak mérete a valós idejű fraktális analízis során

MANOVA: többváltozós ANOVA (multivariate ANOVA)

MEG: magnetoencefalográfia (magnetoencephalography)

$n$ : az egyes kísérleti csoportokba eső alanyok száma vagy a helyettes idősor populáció mérete (generált idősorok száma);  $n_{S(q,s)}$ : skálázási függvény értékek száma

NVC: neurovaszkuláris csatolás

$\mu, \mu^*, M$ : mérték (measure)

MF-: multifraktális (pl. MF-DFA: Multifractal Detrended Fluctuation Analysis)

MSE: átlagos négyzetes hiba (mean squared error)

NIR, NIRS: közeli infravörös (near-infrared); közeli infravörös spektroszkópia (near-infrared spectroscopy); rsNIRS-mérés: nyugalmi állóptú (resting-state) NIRS-mérés

$N(s)$ : objektum lefedéséhez szükséges  $s$ -méretű körök (gömbök, stb.) száma;  $N_s$ : felhasznált  $s$ -szélességű jelablakok száma

$p$ : valószínűség értéke (probability);  $P$ : valószínűségi eloszlás függvény

$p_1$  és  $p_2$ : GB-MFM modellben alkalmazott súlyfaktorok;  $p_{uni}$  és  $p_{bi}$ : uni- és bimodális multifraktális modell paramétereinek száma

PFC: prefrontális kéreg (prefrontal cortex), elülső homloklebeny

PSD: teljesítménysűrűség spektrum (frekvenciatartománybeli reprezentáció);  $^{low}PSD_{w,e}$ : Monofraktális PSD-alapú algoritmus, amely ablakolást (windowing) és végpont-párosítást (end-matching) alkalmaz

ROI: a vizsgált régió (region of interest)

RT-: valós idejű, (real-time), pl. real-time DFA=RT-DFA

$q$ : az alkalmazott statisztikai momentum rendje (statistical moment order)

$r$ : keresztkorrelációs együttható (alapértelmezés szerint Pearson szerint számolt),  $r_k$ :  $k$  adatpontnyi távolsághoz tartozó autokorrelációs együttható

$r_\sigma(s)$ : szórás alapján – varianciaprofilból – számolt skálázási függvényből számolt, HbO–HbR-kapcsolatra jellemző skálafüggő keresztkorrelációs együttható

$\sigma$ : sztenderd deviáció, szórás

$s$ : skála (scale);  $s'(q)$ : töréspont-skála

$s_{min}, s_{max}$ : analitikus skálázási tartomány alsó (minimal scale) és felső határa (maximal scale)

$S(q, s)$ : skálázási függvény értéke a  $q$ -adrendű momentum és  $s$  skála esetében;  $S_F(q, s)$ : MF-DFA skálázási függvénye, amely a fluktuációk alapján számolt,  $S_\sigma(q, s)$ : MF-SSC szórás alapján számolt skálázási függvénye,  $q=2$  speciális esetben varianciaprofilként kerül említésre



SOC: önszerveződő kritikalitás (self-organized criticality)

SR: skálázási tartomány (scaling range)

SRD: rövid távú korreláció (short-range dependence)

SSC: „Signal Summation Conversion” módszer

SSE: négyzetes hibaösszeg (sum of squared error)

SSM: spektrális szintézis módszer (spectral synthesis method)

SWV: „Scaled Windowed Variance” módszer

$\tau(q)$ : multiskálázási exponens függvény

$X(i)$ ,  $Y(i)$ : Az  $X(t)$  folyamat diszkretizációjával kapott idősor ( $X$ ), és annak kumulatív szummáltja ( $Y$ ), mely az  $Y(t)$  folyamat diszkrét reprezentációja;  $t$ : idő

$Y'_s(i)$ : A jel  $i$ . adatpontja az  $s$  ablakméretben véghez vitt trendeltávolítást követően

VLFO: nagyon alacsony frekvenciájú oszcilláció (very low frequency oscillation).

### Jelölési konvenciók

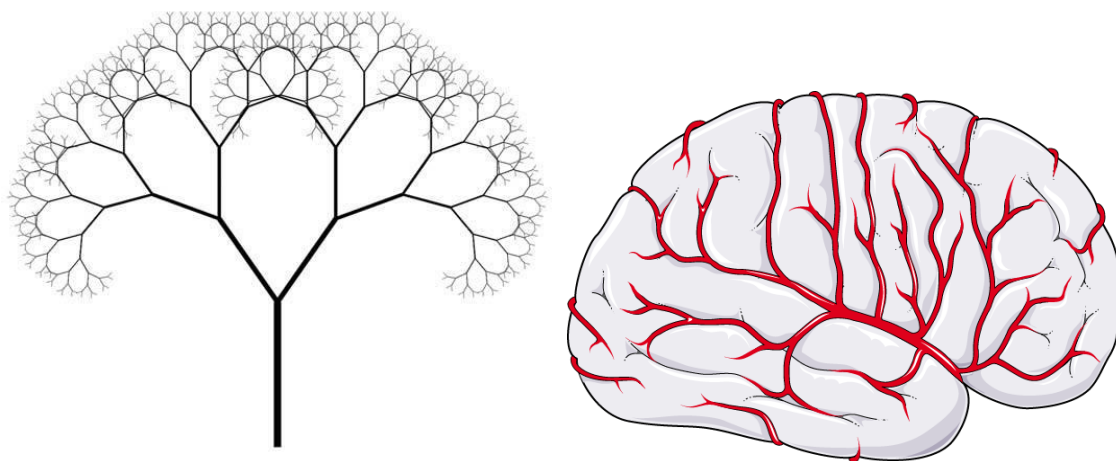
- Bal felső indexben szereplő rövidítések jeltípusra vonatkoznak, NIRS-jelek esetén utalva pl. az egyes hemoglobin-kromofórokra (T – teljes Hb, O – ox-Hb, R – deoxi-Hb). Bimodális skálázási függvény esetén a gyors komponenshez tartozó végpont-paraméterek az <sup>f</sup> (fast) jelöléssel szerepelnek, míg a lassú komponenshez tartozóakra <sup>s</sup> (slow) jelölés utal.
- A háztető írásjel azt fejezi ki, hogy az adott paraméter értéke nem determinisztikusan, hanem *közvetlen becslés* útján határozható meg. Például a lineáris regressziós analízissel kapott  $H(q)$  függvény és fókusz értékei ilyenek.
- Az értekezésben szereplő ábrákra történő hivatkozás félkövérrel szedett, míg egyéb (külső) ábrahivatkozások nem félkövér betűvel szedett módon szerepelnek.
- Alapértelmezés szerint természetes logaritmust használok, amit az ln rövidítéssel fogok jelezni. Más esetben a szokásos módon kiíromm a logaritmus alapját is, pl. általános utalásnál, vagy amikor indokolt a bináris / decimális alap használata.

## Ábrajegyzék

<b>1. ábra.</b> <i>Önhasonló struktúrák és folyamatok sematikus ábrázolása.</i> .....	14
<b>2. ábra.</b> <i>Fraktális (önhasonló) morfológia in vivo.</i> .....	21
<b>3. ábra.</b> <i>Valós idejű fraktális analízis stratégiája.</i> .....	45
<b>4. ábra.</b> <i>Skálázási függvény tulajdonságok bemutatása.</i> .....	53
<b>5. ábra.</b> <i>Az agykéreg optikai tulajdonságai a közeli infravörös tartományban.</i> .....	58
<b>6. ábra.</b> <i>NIRS-jelek különböző reprezentációi.</i> .....	61
<b>7. ábra.</b> <i>Bimodális multifraktális SSC lépései az előző ábra adatai alapján.</i> .....	63
<b>8. ábra.</b> <i>A skálafüggetlen tulajdonság kimutatása és multifraktalitás eredetének vizsgálata.</i> .....	67
<b>9. ábra.</b> <i>Számítási bizonytalanság, és annak megelőzése valós idejű algoritmusok esetében.</i> .....	73
<b>10. ábra.</b> <i>Valós idejű jelosztályozás pontossága.</i> .....	74
<b>11. ábra.</b> <i>Valós idejű és „offline” DFA pontosságának összehasonlítása.</i> .....	75
<b>12. ábra.</b> <i>Valós idejű analízisünk dinamikus viselkedése.</i> .....	76
<b>13. ábra.</b> <i>Fraktalitás változásának követése valós idejű algoritmus segítségével.</i> ..	77
<b>14. ábra.</b> <i>Az MF-DFA és FMF-DFA kimeneteleinek minőségi vizsgálata.</i> .....	79
<b>15. ábra.</b> <i>FMF-DFA- és MF-DFA-módszer viselkedése NIRS-jeleken.</i> .....	81
<b>16. ábra.</b> <i>A multifraktális végpont-paraméterek egyváltozós statisztikai analízise.</i>	84
<b>17. ábra.</b> <i>Az oxi- és deoxihemoglobin dinamikájának kapcsolatát jelző paraméterek korcsoportok közötti eltérései.</i> .....	87
<b>18. ábra.</b> <i>Különböző módszerekkel számolt, HbO–HbR-kapcsolatot jellemző keresztkorrelációs együtthatók összehasonlítása.</i> .....	88
<b>19. ábra.</b> <i>Többszörös regressziós tesztek eredményének szignifikanciája.</i> .....	89
<b>20. ábra.</b> <i>A teljesítménysűrűség-spektrum és a varianciaprofil közötti kapcsolat.</i>	108
<b>21. ábra.</b> <i>A fókusz-alapú multifraktális formalizmus bemeneti és kimeneti pontjain számolt paraméterek korcsoportok és jelkomponensek szerinti bontásban.</i> .....	119

## Táblázatok jegyzéke

1. táblázat. *A valós idejű algoritmus segédváltozói* (48. o.)
  2. táblázat. *A standard multifraktális formalizmus tesztelésekor kapott törött szingularitási spektrumok ezrelékben kifejezett aránya* (81. o.)
  3. táblázat. *Kizárásra került esetek – Alany<sub>ID</sub> (kor)* (83. o.)
  4. táblázat. *Nemek szerinti különbségek p-értékekben kifejezett szignifikanciája* (86. o.)
- 



## 1 Bevezetés

Az élő szervezetben és – tágabb értelemben – a természetben előforduló jelenségek a rendelkezésükre álló teret és időt általában egy egész számú dimenzióval nem kifejezhető mértékben töltik ki. A fenti tételt számos példán keresztül igazolta Mandelbrot híres könyve (1), amelyeket ezen alaki sajátosságokat kifejező tulajdonságuk alapján fraktáloknak nevezte el (*fractus* = törött, töredezett). A különböző biológiai struktúrák, illetve élettani folyamatok fraktális tulajdonságának vizsgálatára az általa közismertté tett, természettudományi paradigmáktól független fraktálgeometriai megközelítés – melynek gyökerei a XIX. század végéig nyúlnak vissza – biztosított megfelelő kereteket. A fraktáleltan későbbi kibontakozásához szükség volt egy olyan eszköztárra is, melynek segítségével e tulajdonságok megbízhatóan kvantifikálhatóakká váltak. A statisztikus fizika fejlődésével egyre több eljárás vált elérhetővé ahhoz, hogy komplex rendszerek számszerűsíthető tulajdonságait meghatározzuk (2-8). Ide tartoznak az értekezésemben ismertetésre kerülő elemző módszerek, melyekkel robusztus és megbízható módon lehetséges az élettani folyamatok fraktális tulajdonságának vizsgálata (9-11).

A fraktáleltan az ön hasonlóságot mutató morfológiával és a skálafüggetlen biológiai folyamatokkal foglalkozik. Ez a terület része a természeti jelenségeket – valamilyen összetettséget kifejező tulajdonsága mentén – vizsgáló, interdiszciplináris jellegű komplexitástudománynak (12). A komplexitást legtágabb értelemben úgy tekintjük, mint egy ún. megjelenő (emerging) tulajdonságot (13) sok, egymással funkcionálisan kapcsolatban lévő elem alkotta rendszerben (14). Alapjait a valószínűségelmélet, a sztochasztikus folyamatok tana, a termodinamika és a statisztikus fizika adják, mivel fogalomrendszerük és szemléletük potenciálisan alkalmas egy sokaság, és az abban megnyilvánuló véletlenszerű jelenségek (mint pl. turbulencia) modellezésére. Felölel olyan területeteket mint pl. a hálózatelmélet (15), a determinisztikus káosz (16), a rendszerbiológia (17, 18) és a fraktáleltan (19, 20). A komplexitástudomány elsődleges célja tehát, hogy a megfigyelt jelenségeket az azokat létrehozó (akár nagyszámú) struktúrák és mechanizmusok egymással kapcsolt rendszeréből vezesse le. Az élő szervezet összetettségének egyik lehetséges megnyilvánulása a fraktalitás, amelynek

kimutatása illetve mértékét befolyásoló változók azonosítása révén részletes képet kaphatunk a vizsgált jelenséget szabályozó élettani tényezőkről.

Az emberi agy kezdetektől fogva a fraktálélettani kutatások középpontjában áll, figyelembe véve hogy nagyságrendileg  $10^{11}$  idegsejt alkotja, melyeket több, mint  $10^{15}$  szinapszis köt össze (21). Ez a komplex neuronális hálózat egyrészt skálafüggetlen, azaz megfeleltethető egy olyan gráfnak, amelynek egyes csúcsaihoz tartozó élek (kapcsolatok) száma hatványfüggvény-eloszlást követ. Ugyanakkor az agy „kisvilág”, amely azt jelenti, hogy két idegsejtet a hálózat méreteihez képest nagyságrendekkel kisebb számú szinaptikus kapcsolat választ el egymástól. E rendszer túlélését a megfelelően szabályozott cerebrovaszkuláris működés biztosítja (22-24), melynek strukturálisan és funkcionálisan igazodnia kell az agy igényeihez; mind az idegsejtek szintjén (mikrocirkuláció), mind az egész szerv szintjén (globális perfúzió). Fiziológias esetben az agykéreg vérellátásának, oxigenációjának és vértartalmának dinamikus változásai ezt tükrözik. Kutatócsoportunk korábban leírta, hogy a humán agykérgi vértartalom komplex fluktuációi is skálafüggetlen mintázatot követnek (25), egy újabb példával gazdagítva a fraktálélettani jelenségek körét.

Az időskorban jellemző fokozott megbetegedési hajlam nagy kihívást jelent elsősorban a fejlett társadalmakban működő egészségügyi és szociális ellátórendszer számára. Különösen jelentősek az életminőséget súlyosan érintő neurodegeneratív és cerebrovaszkuláris kórképek, melyek végleges gyógymódja többnyire nem elérhető. Az értekezésemben bemutatott eredmények – összhangban a jelenség biológiai hátterének elméleteivel – az egészséges idősödés folyamatával kapcsolatos megértésünket gazdagítja, potenciálisan segítve a megelőzést.

## ***1.1 A fraktálok, mint matematikai objektumok***

### **1.1.1 Törtdimenziójú alakzatok**

Az elnevezést először Mandelbrot használta, a fenti értelemben rendkívül összetett és szabálytalan alakzatok leírásához, melyek a geometriában már évtizedek óta ismeretesek voltak. Cantor (26), és őt követve más matematikusok (von Koch (27), Sierpinski (28)) egy végtelenszer ismétlődő iterációval olyan algoritmust írtak le, melyek különleges topológiai és analitikai sajátosságokkal bíró alakzatokat (pl. Cantor-halmaz) hoztak létre.

A fraktálok dimenziója a topológiai és az euklideszi dimenzió közé eső nem feltétlenül egész szám (29). Topológiai dimenzió alatt azt értjük ( $D_T$ ), hogy az alakzat egy pontjának helyzetét hány lineárisan független koordinátával lehet megadni, míg az euklideszi dimenzió azt adja meg, hogy milyen egész dimenziójú objektum foglalja magában a fraktált (20). A matematikai dimenzió fogalom általánosítása (30) alapján ha egy  $d$  dimenziós alakzatot  $k$ -szorosára nagyítunk, akkor mértéke  $M(k)=k^d$ -szeresére nő. Ebből adódóan:

$$d = \log_k M(k) = \frac{\ln M(k)}{\ln(k)}. \quad [1]$$

Az [1] tulajdonképpen az önhasonlósági dimenziót definiálja, melyből származtatható a széles körben használt kapacitásdimenzió ( $D_{cap}$ , ami az ún. Hausdorff-dimenzió (30) egy speciális, a gyakorlatban elterjedt változata). Kiszámításában  $s$  jelöli a skálát, és  $N(s)$  az adott skálán mért tulajdonságot. Ez utóbbi szemléletes jelentése, hogy minden  $s$  skálán  $N(s)$  darab kör (gömb, stb.<sup>1</sup>) szükséges a struktúra lefedéséhez.

$$D_{cap} = - \lim_{s \rightarrow 0} \left( \inf \frac{\ln N(s)}{\ln(s)} \right) \quad [2]$$

### 1.1.2 Önhasonlóság és önaffinitás

A geometriai fraktálok figyelemre méltó tulajdonsága az önhasonlóság, ami az iteratív generálás következménye (**1. ábra**). Amennyiben az alakzat egy része kinagyítva egy adott felbontás alatt egybevágó magával az alakzattal, akkor ez a tulajdonság irányfüggetlenül (izotróp módon) fennáll, ez sok biológiai fraktál esetén szembetűnően jelenik meg. Az önhasonlóság irányfüggőséget megengedő általánosítása az önaffinitás (29). Az anizotrópia a fraktálisan strukturált folyamatok (élettani változók időbeli változása tipikusan ilyen) jellemzője, melyek általában nem rendelkeznek önhasonló karakterrel<sup>2</sup>. Az önaffinitás kimutatásához – mely a fraktális idősor-analízist megelőző fontos lépés – a különböző irányokban (idősor esetén: tengelyek mentén) más-más

---

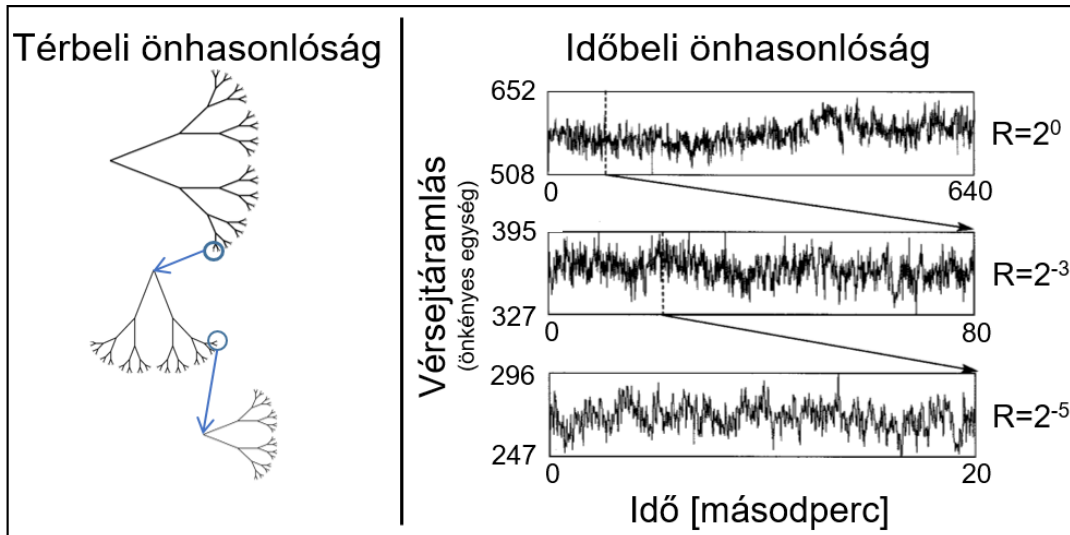
<sup>1</sup> Az objektum lefedéséhez változó méretű négyzethálót (kétdimenziós esetben) is lehet használni, ez az alapja az ún. „box-counting” módszereknek.

<sup>2</sup> Kivételt képeznek az fBm típusú (frakcionális Brown mozgás) folyamatok, melyek önhasonlóak; illetve a Lamperti-kritériumokat teljesítő idősorok, lásd (61)

nagyítási faktor alkalmazása szükséges. Az  $X(t)$  idősor önaffinitását kifejező skálázási törvény (31):

$$X(st) \propto s^H \cdot X(t). \quad [3]$$

A  $H$  az ún. Hurst-exponens, a fraktális idősorokat időtartományban jellemző skálafüggetlen paraméter.



**1. ábra.** Önhasonló struktúrák és folyamatok sematikus ábrázolása. A bal oldalon látható fára hasonlító formájú térbeli fraktál, amelyben a különböző generációjú elágazódások azonos szabály szerint valósulnak meg, a kis skálákon hasonló, kicsinyített alakzatokat hozva létre. Jobb oldalon egy fraktális dinamikájú jel (agykérgi vérsejtperfúzió (32)), melynek fluktuációi a különböző időskálákon statisztikailag önaffinitást mutatnak. Mivel ez azt jelenti hogy az önhasonlóság nem irányfüggő, ezért annak kimutatásához amplitúdótengely átskálázása szükséges. A kompozíciót inspirálta (33) 2. ábrája.

### 1.1.3 Hatványtörvény és skálafüggetlenség

A vizsgált jelek egyes részeinek mérhető jellemzői és a mérés skálája közötti kapcsolatot hatványfüggvény írja le. A fraktálok esetében a különböző skálákon kapott statisztikai mérőszámok ( $\mu^*$  – ennek specifikus esete  $N(s)$ ) a skálázási arányra érvényes hatványtörvénynek megfelelően függenek a skálától (20, 34):

$$\frac{\mu^*(s_2)}{\mu^*(s_1)} = \left(\frac{s_2}{s_1}\right)^\epsilon, \quad [4]$$

ahol  $\mu^*(s_1)$  és  $\mu^*(s_2)$  az  $s_1$  valamint  $s_2$  skálán megfigyelt részlet kvantitatív jellemzője,  $\varepsilon$  pedig a skálázási exponens. Amennyiben a mértéket közvetlenül, geometriai módon értelmezzük, akkor a [4] skálázási törvényben szereplő kitevő maga a fraktáldimenzió.

A hatványfüggvény alakú skálázási összefüggés azt jelenti, hogy a fraktális objektumra kiszámolt, egyes skálafüggő mértékeket a skála függvényében (ezt nevezzük skálázási függvénynek) kettős logaritmikusan ábrázolva, az adatpontokra egy regressziós egyenes illeszthető. Az illeszkedés pontossága matematikai – egzakt – fraktálok esetén a lehető legtokéletesebb, ideális esetben:  $r^2=1$ .

## ***1.2 Statisztikai fraktálok felfedezése a természetben (empirikus fraktalitás)***

A fraktálgeometria ugyan a '60-as években még nem volt önálló tudományterületnek tekinthető, de az egyes függvények iteratív alkalmazásával előállítható, különös geometriai formák egy friss szemléletet nyújtottak a természetben előforduló jelenségek értelmezéséhez. Ezért a komplexitástudomány részeként egyre jelentősebbé vált, mivel az önazonos szerveződést és a skálafüggetlenséget egyre több fizikai, kémiai, biológiai és gazdasági jelenség kapcsán fedezték fel (3, 5, 35-38). Erről Mandelbrot „The Fractal Geometry of Nature” című könyvében így ír (1): „*A felhők nem gömbök, a hegyek nem kúpok, a partvonalak nem körívek, a fakéreg nem sima, és a villám sem terjed egyenes vonalban.*” Az e könyv megjelenése után meginduló kutatások számos természeti forma (térbeli) és folyamat (időbeli) skálafüggetlenségét igazolták, a ferromágneses anyagok Barkhausen-zajától (39) kezdve a genom szerveződésén keresztül (40) egészen a galaxisok eloszlásáig (41). A skálafüggetlenség természetben megfigyelhető általános előfordulására közvetett magyarázatot ad Barabási és mtsai preferált kapcsolódási modellje (42). Biológiai–morfológiai vonatkozásban általános mivoltára a vizsgált szervezet tömegével kapcsolatos, tapasztalt allometrikus összefüggések (43, 44) hatványtörvény jellege utal. A skálafüggetlenség okszerűségét pedig az iteratív generáló algoritmus információtakarékos kódolási lehetősége világítja meg (45).

Az empirikus fraktálok a korábban említett tulajdonságokat statisztikai értelemben hordozzák. Míg az ideális, vagy egzakt fraktáloknak nincs felbontási határunk (46), azok a végtelenségig nagyíthatóak, a skálafüggetlen empirikus adatok fraktális tulajdonsága



nem tökéletes módon, hanem csupán statisztikai értelemben nyilvánul meg egy alulról és felülről korlátos skálázási tartományon belül (scaling range, SR) (47). Ez azt jelenti, hogy a fraktális objektumra felvett  $\log(q) - \log(s)$  összefüggéshez tartozó regressziós egyenes illeszkedése nem tökéletes:  $r^2 < 1$ . Ugyanakkor SR-t mindenképpen behatárolja a megfigyelés véges átfogása és felbontóképessége, valamint a megfigyelt jelenség egészének, illetve legkisebb részletének mérete (48). A skálázási tartomány számszerűsíthető:  $\log_{10}(s_{max}/s_{min})$  dekádnak felel meg, ahol  $s_{min}$  a legkisebb,  $s_{max}$  a legnagyobb jelablak méret. Például az érhálózat jól ismert fraktális arborizációja csak az aorta és a kapillárisok átmérője közötti skálatartományban lehet jelen (49). Valóban, a vaszkulátúra fraktális szerkezetét az aortánál kisebb éredények alakítják ki egészen a kapillárisokig, mint pl. a macskaagykéreg piális erei esetében (50).

Előfordulhat az is, hogy egy megfelelően reprezentált adathalmazban több skálázási tartomány azonosítható eltérő skálázási tulajdonságokkal (8, 34). Vegyük azt az egyszerű esetet, amikor a rendszer belső tulajdonságaiból fakadóan az alsó skálatartományokat átfogó fraktális viselkedés paraméterei markánsan eltérnek az előbbi halmazzal nem átfedő magasabb skálák tartományához tartozóktól. Ezt a továbbiakban *bimodális skálázási viselkedésnek* nevezem, elkülönítendő a legegyszerűbb *unimodális* skálázási viselkedéstől. Ez utóbbi a szintetikus multifraktálokra jellemző elsősorban, míg élettani folyamatok vizsgálata során gyakran derül fény azok bimodális mivoltára.

### 1.2.1 A matematikai koncepció gyakorlati alkalmazhatósága

Fontos kérdés volt a fraktális paraméterek (mint pl. geometriai fraktáldimenzió) meghatározásának helyes módszertana amely a matematikai alapoktól (30) és szemléletformáló alkalmazástól (51) elindulva hosszú, de szükségszerű fejlődésen ment keresztül (34), építve az alkalmazások során szerzett tapasztalatokra. Mandelbrot egy mérnöki probléma megoldása során (adattovábbítás lehetőségei zajos telefonvonalakon keresztül) találkozott először ezekkel a temporális fraktális mintázatokkal (52). Érdeklődését felkeltette, hogy a skálafüggetlen struktúra felismerhető volt egyéb, egészen különböző típusú idősorokban is (pl. gyapotárak tőzsdei ingadozása, Nílus vízállása (53, 54)). Ez utóbbi nem volt ismeretlen Hurst előtt, aki az asszuáni gát tervezése során a Nílus vízállás változásait megfigyelve felismerte, hogy az abból képzett adatsor leírására a hagyományos leíró statisztika nem alkalmas, szemben az általa felismert hatványtörvényt

követő összefüggéssel (55). Az általánosításhoz szükség volt egy sztochasztikus idősorokra alkalmazható modellre, amely szakított a folyamat egyes állapotainak egymástól való függetlenségére vonatkozó leíró statisztikai feltételezéssel (56, 57). Ezen munka elvezetett az egyik legnagyobb jelentőségű közleményhez, amely a Lamperti által leírt szemistabil folyamatokból (57) kiindulva tárgyalja a skálafüggetlenség értelmezésének teret adó, sztochasztikus idősorokra alkalmazható keretrendszert. Ez a frakcionális Gaussi zaj (fGn) / frakcionális Brown mozgás (fBm) kétosztatú modellje (58); mely közvetlen kapcsolatot teremtett a folyamatok skálafüggetlensége, illetve autokorreláltsága között, viszont nem univerzálisan érvényes a fraktális idősorokra (59).

A hatványtörvény összefüggés alkalmazása sikeresnek bizonyult olyan fizikai jelenségek vizsgálatában, mint a turbulencia (60). Kolmogorov azonban később figyelembe vette, hogy az örvények miatt térbeli inhomogenitások keletkeztek az egyes fizikai jellemzők – mint pl. sebességmező – skálafüggetlenségének mértékében (61). Ennek a problémának statisztikus fizikai megközelítésében mérföldkönek bizonyult Rényi komplexitás mérésével foglalkozó cikke (62), mely a később megszülető multifraktális formalizmus egyik előfutárának tekinthető. A turbulens jelenségek modellezésére a Cantor-halmaz általánosításaként felfogható multiplikatív kaszkádfolyamatok (2, 63, 64) alkalmasnak bizonyultak, egyúttal jelentősen hozzájárulva a multifraktális elmélet későbbi kibontakozásához.

### 1.2.2 Multifraktálok elmélete

A turbulencia térbeli inhomogenitásának leírásához új mérőszámokra volt szükség, mint pl. Rényi-entrópia (62). Ugyanakkor a térben és időben komplex dinamikájú jelenség karakterizálása során kiemelt figyelmet kapott a skálafüggetlen tulajdonság *lokális*, pontról pontra változó mértéke. A rendszer térbeli fraktalitását geometriailag tudjuk értelmezni: a vizsgált fraktális alakzat egyes részein az önhasonlóság más és más mértékű. Egy turbulenciát leíró paraméter térbeli eloszlása azonban skalármező (vagy vektormező) jellegű mennyiség: azaz a vizsgált tér minden egyes pontjához rendelt skalár (vagy vektor). Ezek az objektumok a függvénykapcsolat általánosításával definiálhatóak, tekintve hogy itt is egy függvény változójának alaphalmazból vett értékéhez (a tér azon részéhez, amelyben turbulencia lép fel) történő, egyértelmű hozzárendelésről van szó. Ennél fogva a matematikai analízis fogalmait használhatjuk az alapvető multifraktális

tulajdonság számszerűsítéséhez. Egy végtelenszer differenciálható függvény ( $f$ ) értéke az  $x_0$  pont környezetében az  $a_k = (f^{(k)}(x_0)) \cdot (k!)^{-1}$  együtthatók  $f(x_0) = \sum_{k=0}^{\infty} a_k (x - x_0)^k$  Taylor-sorával adható meg. Fraktális tulajdonságú függvények értékei esetén a közelítés nem jól alkalmazható: egyrészt mert a vizsgált függvények általában nem végtelen sokszor differenciálhatóak, másrészt pedig a közelítő sor csupán egész kitevőjű tagokból állhat. Ezt fejezi ki a függvény szinguláris avagy irreguláris viselkedése (65), melynek mértékét a szingularitási (Hölder) exponenssel ( $h$ ) jellemezhetjük (66). Egy adott  $x_0$  pontban a Hölder-exponens a legnagyobb olyan valós (általában nem-egész) hatványkitevő, amely mellett létezik olyan legfeljebb  $n$ -edfokú ( $n < h(x_0)$ ) polinom és pozitív  $C$  konstans, hogy  $x_0$  lokális környezetében teljesüljön (65, 67-70):

$$\left| f(x) - \sum_{k=0}^n b_k (x - x_0)^k \right| \leq C \cdot |x - x_0|^{h(x_0)}. \quad [5]$$

Belátható, hogy  $b_k$  értékeit a Taylor-együtthatóknak ( $a_k$ ) megfelelően megválasztva egy alkalmas polinomot kapunk. A lokális Hölder-exponens végső soron a függvény irregularitását méri: minél alacsonyabb, annál kisebb fokú Taylor-polinom, és egy törtkitevőjű kifejezés összegeként állítható elő (66). Az [5] képlet egy lokális hatványtörvényt fejez ki, egy adott diszkrét  $t$  időpillanat környezetében, mely mono- és multifraktálok esetén egyaránt igaz:  $\mu(t, s) \propto s^{h(t)}$ . Azonban míg monofraktálok esetén a kitevő térben, folyamatok esetén időben állandó (speciális eset), addig multifraktálok esetén a skálafüggetlenség mértéke a térbeli, vagy időbeli pozíció függvényében változik (általános eset), ezért egyetlen skálázási exponenssel nem írhatóak le. Ezzel szemben a multifraktális karakter különböző skálázási exponens függvényekkel ragadható meg illetve a szingularitási spektrum ( $D(h)$ ) segítségével; amely az azonos szingularitású pontok diszjunkt részhalmazainak fraktáldimenziója ( $D$ ) a  $h$  függvényében (71, 72). Az egyes szingularitási komponensek „mérete”  $\propto s^{-D(h)}$ , (70, 73, 74), ahol  $D$  az egyes részhalmazok Hausdorff-dimenziója.

A multifraktalitás természetbeni előfordulásainak kvantitatív vizsgálata megkövetelte a megfelelő elméleti alapokon álló modellek és megbízható módszerek kidolgozását (75). Az empirikus multifraktálok szingularitási spektrumának ( $D(h)$ ) meghatározására több, alapvetően eltérő megközelítést alkalmaztak (75, 76). Egyik

csoportot alkotják azok a *direkt* módszerek (72, 77), melyek a skálafüggetlen tulajdonságot lokálisan vizsgálják, majd a szingularitás eloszlását – hisztogram módszernek megfelelően (72) – a

$$D(h) = D_T + \frac{\ln(\rho(h)/\rho(h_{max}))}{\ln(s_{low})} \quad [6]$$

képlet segítségével fejezik ki. Az egyenletben szereplő  $h_{max}$  a maximális fraktális dimenzióhoz tartozó Hölder-exponens,  $s_{low}$  a Hölder-trajektória meghatározásához felhasználható legkisebb skála, és  $\rho(h)$  a szingularitások előfordulási gyakorisága. A topológiai dimenzió ( $D_T$ ) értéke idősorok esetén 1, ez megadja a lehetséges legnagyobb szingularitási értéket is.

Másik lehetőség az ún. Legendre-formalizmuson alapuló *indirekt* módszerek alkalmazása. A közvetett módszertan fejlődése során mérföldkőnek számít Frisch és Parisi munkássága, melynek középpontjában a turbulens áramlás sebességprofilja állt (71). A megközelítésnek az a lényege, hogy egy megfelelően definiált szerkezetfüggvény segítségével felvehető egy  $D(h)$ -val egyenértékű  $\tau(q)$  függvény, mely a turbulens folyamat generalizált skálázási exponenseinek eloszlását adja meg a használt statisztika  $q$ -adik hatványának függvényében. Ebből a kölcsönösen egyértelmű (azaz bijektív), konkáv függvényekre alkalmazható átalakítással (Legendre-transzformáció) kaphatjuk meg a szingularitási spektrumot, a konkavitás feltételének teljesülése esetén egyértelműen. Ezen eljárás *közvetett*: ugyanis előbb bizonyos globális skálázási tulajdonságot hordozó függvényeket határozunk meg (az idézett példában: szerkezetfüggvény, általában: skálázási függvény), majd kiszámoljuk a skálázási kitevőkre vonatkozó *köztifüggvényeket*, ebből ekvivalens átalakítással adódik  $D(h)$  (71, 72, 78).

A  $\tau(q)$  köztifüggvény további jelentőségét az adja, hogy közvetlen kapcsolatban áll a generalizált dimenziókkal (79):  $D(q) = \tau(q)/(q-1)$ ; illetve szoros párhuzamba állítható az ún. termodinamikai formalizmussal (74, 80). Ez utóbbi fogalom a termodinamika és statisztikus fizika kapcsolatát szemlélteti, amennyiben egy rendszer (sokaság) globális viselkedése (makroállapotának változásai) végső soron az azt alkotó elemek mikroállapotainak eloszlásának megnyilvánulásaképp jön létre (hőmérséklet – részecskék mozgási energiája). A szinguláris viselkedés eloszlásának –  $D(h)$  – Legendre-

transzformációja által leírt makroszkopikus viselkedés tulajdonképpen a  $\tau$ -val analóg szabadenergia  $q$ -val analóg inverz hőmérséklet szerinti függvénye (74). A szakirodalom tekintélyes része a termodinamikai formalizmus (80, 81) és a generalizált dimenziók koncepciója (mely részben az információelméleti munkákra épül (62)) alapján értelmezi a multifraktális tulajdonságokat, ami a vizsgált rendszer sokaságként, illetve egy valamely térbeli ponthalmazként történő leírása alapján viszonylag magától értetődő. A biológiai multifraktálok vizsgálata során azonban az egyszerű és könnyen gyakorlatba ültethető módszerek terjedtek el, melyek az indirekt megközelítésen alapulnak.

### 1.2.3 Bevezetés a fraktálélettanba: mérföldkövek, koncepciók és példák

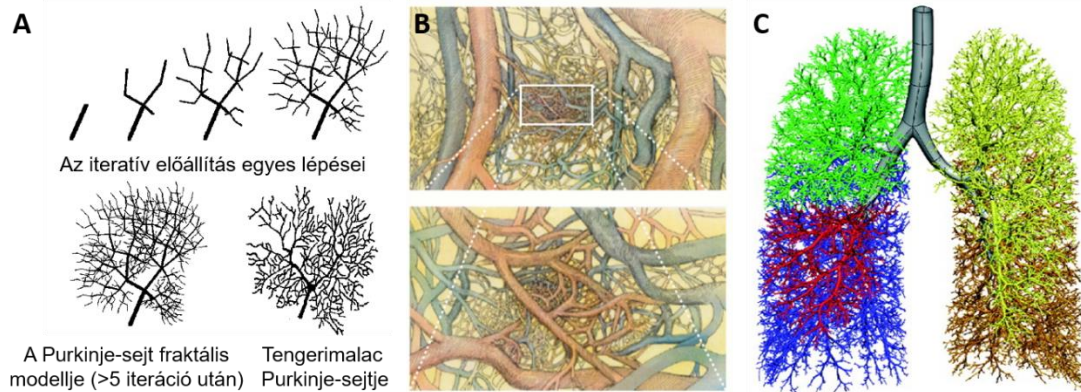
Néhány, a témára nyitott fiziológus Mandelbrot nyomán haladva az önhasonlóság és fraktalitás ugyanolyan megnyilvánulását írta le a különböző transzportrendszerünk gazdagon elágazódó strukturális elemein, mint pl. a vaszkuláris arborizáció (49, 50, 82-84), a légzőrendszer morfológiája (85, 86), de az idegsejtek dendritjei ugyancsak fraktális strukturáltságot mutatnak (87) (**2. ábra**). Az önszerveződés révén a szerkezet itt is szoros kapcsolatban van a funkcióval: egyrészt az anyag- és információátvitel számára szükséges keresztmetszetet biztosítja, másrészt optimális szintű redundanciát alakít ki, ami a *degenerált*<sup>3</sup> működés alapja (88).

A fraktális mintázattal a kiemelt jelentőségű és nagymértékben támogatott Humán Genom Projektben résztvevő kutatók is szembesültek a '90-es években, mikor a teljes humán genetikai állomány szekvenálása volt a cél. Ezen erőfeszítések járulékos hozadéka volt a fraktális eszköztár gazdagodása: az egyik, legelterjedtebb módszert – a „detrended” fluktuáció analízist (DFA) – elsők között a projekt során megismert bázisszekvencia adatokra alkalmazták (89). A módszertan fejlődéséből az ekkortájt kialakuló genomika tudománya is profitált: az egygénes nézetet felváltó, a DNS kódoló régióinak rendszerszintű szemlélete idővel magába fogadta a nem-kódoló részekhez társított funkciókat is. Világossá vált, hogy a nem-kódoló részekben megnyilvánuló fraktális mintázatban egy „nem lineáris” (pontosabban: nem szekvenciális) kódolás rejlik, amely az információt az egymást követő bázisok sorrendjétől eltérő módon tárolja. E degenerált,

---

<sup>3</sup> A degeneráltságot itt most biológiai értelemben használom: eltérő szerkezeti elemek kvázi azonos funkciót látnak el. Ez megnöveli egy rendszer (pl. információ átvitele) hibákkal szembeni tűrőképességét.

multifraktális mintázatok (40) szoros összefüggésben állhatnak ezen régiók transzkripció szabályozásában játszott szerepével, és megjelenhet a transláció során keletkező proteinek magasabb rendű szerkezetében is (90).



**2. ábra.** *Fraktális (önhasonló) morfológia in vivo.* (A) Idegsejt dendritfája (87). (B) Kiserek elágazódásai (19) (C) Légúti arborizáció (86)

Egy adott paraméterben jellemzett élettani folyamat komplex, fluktuáló megjelenése igen gyakran ugyancsak a fraktális szerkezet jegyeit hordozza, ennek alapján beszélhetünk skálafüggetlen dinamikáról. A fraktális idősor-analízis egyik korai, nagy visszhangot kiváltó eredménye a szívfrekvencia-variabilitás megváltozott komplexitásának kimutatása krónikus szívelégtelen betegek esetén (91). Az egészségesekben erőteljes multifraktalitást mutató folyamat elemzéséhez wavelet-alapú módszereket használtak, amelynek lényeges kezdeti lépése a jel idő-frekvencia (wavelet) tartományba történő transzformálása. A jelek transzformálása kiterjesztette a fraktális idősor-analízis eredendően időtartománybeli megközelítését: akár a wavelet-, akár a Fourier-transzformáció lehetővé tette az időben változó statisztikai tulajdonságokat mutató (nem-stacionárius) jelek vizsgálatát. Ez azért fontos, mert míg az élettani folyamatok többnyire (a megfigyelési időablakban) nem-stacionáriusak, az időtartománybeli módszerek megkövetelik a vizsgált folyamat, vagy annak differenciálásával előálló növekményfolyamat stacionárius jellegét. Ezzel együtt az értekezésben alkalmazott elemző módszerek az időtartománybeli analízisek családjába tartoznak. Mérföldkönek tekinthetők munkacsoportunk e témában megjelent közleményei, mely elősegítette a fraktálélettani területen használatos eszköztár konszolidálását (6, 32, 76), illetve a fraktális idősor-analízist helyezte egységes, sztochasztikus folyamatok modelljeiben gyökerező alapokra. A módszertani fejlődéssel

párhuzamosan, számos további élettani folyamat fraktális dinamikája igazolódott: mint pl. a lépésköz (92, 93), az ioncsatornák árama (94), az agyi véráramlás (95, 96).

A fenti példák többségében a komplex működést tükröző bonyolult dinamika fraktális mérőszámai érzékenyek bizonyultak olyan biológiai változókra, mint pl. az életkor (33, 97), a nem (98), valamint kórállapotok (33, 91, 96, 99) fennállása. Az értekezésben ennél fogva a fraktális jellemzők életkorral összefüggő változásait tárgyalom, melynek kereteit az idősödés korszerű elméletei adják. Egy idősödő szervezetben az élettani állapotok által „kifeszített” homeodinamikai (állapot)tér jellemzően zsugorodik (100), ami az adaptációs tartalék beszűkülését jelenti (33). Ezzel párhuzamosan a szabályozási körök és visszacsatolások hatékonysága fokozatosan csökken (101). Példaképp tekintve a kardiovaszkuláris rendszert, a szívritmus-variabilitás (102, 103) jellegzetesen változik, mely az egyre mérsékeltebb autonóm moduláció következménye (97, 104-106). Más szerzők az öregedést a gyermekkori fejlődéssel ellentétes dedifferenciációnak tekintik (107), illetve a csökkenő komplexitás megnyilvánulásának tartják (108). Azonban az eddigi megfigyelések egyrészt rávilágítottak arra, hogy a fraktalitás mérőszámai nem feltétlenül változnak, másrészt az e paraméterekben tapasztalható eltérések önmagukban nem árulnak el semmit az ok-okozati kapcsolatról. A véletlen egybeesés (koincidencia) vizsgálatán túl célszerű tehát a lehetséges mértékben feltárni az idősödés által érintett szerkezeti és működést érintő változások kapcsolatát a vizsgált fraktális paraméterekkel. A megváltozott komplexitás aktuális teóriája a kórélettani és involúciós folyamatokat ezen az okszerű alapon szemléli; ennek megfelelően tárgyalom az eredményeimet is.

### ***1.3 A humán agyi hemodinamika nem-invazív vizsgálatának lehetőségei***

Az idegi tevékenységtől függő jel regisztrálható különböző nem-invazív elektrofiziológiai technikákkal (pl. EEG és MEG) (109-111), míg más módszerek a keringési és hemodinamikai paraméterek mérésén keresztül ítélik meg a vizsgált terület (pl. agyszövet) működését (112, 113). Az akusztikus jelet detektáló transzkraniális Doppler az agyalapi gyűrű artériáiban áramló vér lineáris sebességét tudja meghatározni. Ennél fogva a cerebrovaszkuláris működés épségének globális szintű megítélésére képes (114), jelentős az agyi keringészavarok – mint pl. időskorban gyakori hipoperfúziós állapotok (115) – kórismezéséhez.

A vörösvértestekben lévő hemoglobin (Hb) megtalálható oxi- és deoxihemoglobin formájában. Mágneses tulajdonságai alapján az oxigént kötő Hb-molekula diamagnetikus (nincs párosítatlan elektronja), míg a deoxi-Hb mágneses térben paramágnesként viselkedik (116). Ogawa és mtsai erre a különbségre építve fejlesztették ki a funkcionális agyi képalkotás Isidor Isaac Rabi által felfedezett magmágneses rezonancia (MR) jelenségén alapuló módszerét (117). MR képek kísérletes körülmények között készített sorozatában az egy voxelre eső oxi-Hb- és deoxi-Hb-változások függvényében detektálható egy, a vér oxigénszintjétől függő (BOLD – blood oxygen level dependent) jel, ami tulajdonképpen a lokális mágneses kontrasztnak felel meg. Az fMRI a BOLD széles körben elterjedt a funkcionális hyperaemia tanulmányozására (113) non-radioaktív alternatívát kínálva az addig egyeduralkodó (relatív jó tér- és időbeli felbontóképességű) pozitron emissziós tomográfias (PET) képalkotás mellé<sup>4</sup>.

Ennek a módszernek a segítségével mutatták ki (emberi) önkéntes alanyokon először (118) a neuronális aktivitás által kiváltott hemodinamikai választ – melynek kapcsolatát már Mosso (119) is megfigyelte illetve később Roy és Sherrington (120) feltételezte lokális keringésszabályozási szerepét – és szétkapcsolódását (121). A neurovaszkuláris csatolás (NVC) tehát a funkcionális hyperaemia egy speciális, agyra jellemző mechanizmusa (122-131). Ennek szétkapcsolását igazolja az a lényeges megfigyelés (118), hogy az idegi aktivitás fokozódása következtében a véráramlás fokozódásának mértéke jelentősen meghaladja a glukózfelhasználás mértékét, ami – más szövetektől eltérően – az oxi-Hb szint emelkedéséhez vezet. Ez az alapja a BOLD-jel detektálhatóságának, illetve az fMRI technológia funkcionális vizsgálatokban történő alkalmazhatóságának (132). Ezen eljárás számára korlátozást jelent az, hogy az idegi aktivitás által kiváltott hemodinamikai válasz regionális különbségeket mutat (133); illetve az, hogy a BOLD-jel élettani eredete nem teljesen tisztázott.

Az optikai módszerek ma már önállóan is teljes értékű eszköztárat kínálnak a humán élettani kutatások számára (113, 132, 134). A 700-1000 nm-es hullámhossz tartományban

---

<sup>4</sup> A radioaktív ( $\beta$ -bomló) izotópot használó PET módszerrel agyi regionális véráramlást ( $H_2^{15}O$  izotóppal) és metabolizmust (flourin-deoxi-glukóz izotóppal) lehetett mérni, mely 30-40 percet igényelt és a rövid felezési idő miatt nem lehetett ismételni.



jó szöveti penetrációt mutató fény alkalmasnak bizonyult a patológiás elváltozások (135), mikrocirkuláció és szöveti anyagcsere tanulmányozására. A közeli infravörös (near-infrared, NIR) fény segítségével Jöbsis *in vivo* mérte az oxigenáció változását (136). Ez a megközelítés (t.i. optikai) különösen alkalmasnak bizonyult az agykérgi mikrocirkuláció és anyagcsere tanulmányozására (112, 137), mivel a piális artériák az agykéreg felszínén futnak, és az általuk perfundált parenchyma gazdagon vaszkularizált.

### 1.3.1 Közeli infravörös spektroszkópia (NIRS)

Az optikai megközelítésekre minden esetben igaz, hogy az alkalmazott fény élő szövettel való kölcsönhatása során detektálható attenuáció következik be, melynek összetevői: szóródási (rugalmas, rugalmatlan) és elnyelési (abszorpciós) veszteség. A NIRS eredendően az abszorberek koncentrációjának (illetve annak változásának) monitorozására képes módszer (138), bár a technológiai fejlődés révén ma már jóval összetettebb alkalmazásokat is lehetővé tett (113, 139, 140). A kísérletes élettanban alkalmazott NIR-ablakban (700-1000 nm) jellemző a szövetek nagyfokú optikai transzparenciája a fő abszorberek (nagy koncentrációban van jelen: víz, hem-tartalmú fehérjék: citokrómok, Hb), viszonylag alacsony specifikus elnyelési tényezője miatt (141).

A non-invazív és nem ionizáló NIRS segítségével lehetővé vált az eltérő abszorpciós tulajdonságú oxo- (HbO) és deoxi-Hb (HbR) független monitorozása. Az élettani szabályozás megértése szempontjából jelentős a nyugalmi körülmények (resting-state) között végzett mérés. Ugyanakkor, olcsó és hordozható, flexibilis eszközökre építve funkcionális alkalmazások (fNIRS) nyertek létjogosultságot emlőben, izom- és agyszövetben zajló keringési és anyagcsere-folyamatok tanulmányozására (139, 141-144). Ez azt jelenti, hogy egy perturbációnak, specifikus stimulációs paradigmának megfelelő szöveti aktivitás változás (pl. funkcionális hyperaemia) vizsgálható, ami kísérheti pl. az aktív izommunkát, vagy éppen a kognitív/affektív folyamatokat (113, 139).

A szöveti fényterjedés jellemzői miatt a fényforrás-detektor megfelelő távolsága esetén (145) az eszköz által érzékelt fotonok közvetlenül főleg az agykéregben zajló folyamatokról tájékoztatnak. Tehát a NIRS által nyújtható térbeli információ erősen limitált, és elmarad az fMRI-hez képest, ami nagyobb felbontóképességet nyújt a teljes

agy vonatkozásában (113, 146). A többcsatornás NIRS mérésekből ugyanakkor – akár a teljes agykéregre kiterjedően is (147, 148) – leképezhető az agyi funkcionális konnektivitás (149), melynek alapját a működés során dinamikusan változó agyi hálózatok alkotják (150, 151), de megfelelő fényforrás-detektor elrendezéssel tomográfiás képalkotásra is alkalmas (113). A NIRS egyik legnagyobb előnye a jobb időbeli felbontóképessége: a legtöbb esetben 1–10 Hz közötti (113, 146), de akár 25 Hz-es mintavételi frekvencia is elérhető (152).

A fentiek alapján a NIRS egyik legelterjedtebb felhasználási területe a humán funkcionális agyi képalkotás (139). Az ehhez szükséges eszközök ma már valós alternatívát jelentve jól kiegészítik az fMRI-vel történő mérések eszköztárát (132). A klinikumban létjogosultságot kivívó, oximetriás alkalmazások számára elegendő egy csatorna is: ezen keresztül részletesebb adatokat kaphatunk az átvilágított térfogatba eső szövet működéséről (153, 154). Az értekezésben bemutatott tanulmány (11) adatai szintén egycsatornás mérőeszközből származnak, melyek egy adott agykérgi régióban bekövetkező – a viszonylag nagy forrás-detektor távolság miatt kellőképpen specifikus – hemodinamikai és oxigenációs változásokat tükrözik.

### **1.3.2 A hemoglobin-fluktuációk információtartalma – élettani háttér**

Eke és Hermán nyugalmi és aktivált állapotban végzett agyi NIRS-mérések során detektált intenzitások komplex fluktuációs mintázatát írták le (155). Később a szerzők a frekvenciák széles tartományában jelen levő fraktális dinamikát a Fourier-tartományra adaptált monofraktális analízis (teljesítménysűrűség-spektrum=power spectral density, PSD-módszer (25)) segítségével vizsgálták. Egy másik tanulmány multifraktális analízist alkalmazva kimutatta a NIRS-jelek lokális skálafüggetlen jellegét (156).

Az idősorban jelen lévő biológiai eredetű dinamika háttérében nem a citokrómszintű változások a meghatározóak – melyek elsősorban a vizsgált területet érintő kritikus oxigenációs folyamatokban fordulnak elő – hanem a hemoglobinhoz kötődőek (157). Így a mért Hb-jeleket befolyásolják a különböző élettani hatások, mint pl. a szívciklus, a bőr véráramlása, a Traube-Hering-Mayer-hullámok (158, 159) és az idegi aktivitás (lásd fent). A szisztémás eredetű oszcillációkat spektrális analízissel lehet karakterizálni (160), mely egyben lehetőséget nyújt eltávolításukra is. Erre akkor van szükség, amikor az idegi aktivitás által dominált frekvencia-tartomány megtartása mellett (<0,1 Hz-es alacsony

frekvenciás oszcillációk, (161)) a szívveréshez (1–1,7 Hz) és légzéshez köthető (0,15–0,4 Hz) sávokat (162, 163) szűrjük ki, mely előkezelés történhet adaptív módon is (164). A mozgási artefaktok szintén szisztémás perturbációként jelentkeznek a regisztrátumban, melyek kezelésére kidolgozott technikákat Scholkmann és mtsai tekintették át (159).

A neurovaszkuláris kapcsolás a funkcionális hyperaemia egy sajátos formája (122-131), mely az agyban asztrociták és endothelialis mechanizmusok által modulált hemodinamikai választ eredményez (163). A helyi véráramlás fokozódása tipikusan 1-2 másodperc késéssel indul meg, 4-6 másodperc után tetőzik majd további 5-10 másodperc múlva cseng le. Ennek során – sajátos módon – a HbO emelkedése és HbR csökkenése figyelhető meg *in vivo*<sup>5</sup>, különösen a csúcsot követően (elnyújtott időablakban). Ezért a neuronális aktivitáshoz köthető hemodinamikai fluktuáció kiemelésére – egyben a mozgási műtermékek hatásának csillapítására – adódó robusztus módszer a HbO és HbR sajátos antikorrelált kapcsolatára építő előkezelés (165). Nyugalmi állapotban folytonos hullámhosszú eszközzel nyert adatokra az egyik legegyszerűbb módszer a korreláció alapú előkezelés (correlation-based signal improvement, CBSI (165)). Bizonyos feltételek mellett – melyek méréseink esetében megközelítőleg teljesülnek – a lokális, idegi eredetű hatások tehát antikorrelált HbO–HbR-dinamikát alakítanak ki, míg a szisztémás hatások korrelált módon befolyásolják a két komponens fluktuációját.

A teljes szöveti hemoglobin fluktuációja általában nem-stacionárius (25), ami felveti, hogy az összetevőire (HbO, HbR) sem idő-invariáns dinamika jellemző. Ennélfogva, kapcsolatukat közvetlen módon célszerű nem-stacionárius idősorokra is alkalmazható mérőszámmal jellemezni, mint pl. a HbO, HbR és HbT jelek skálázási függvényeiből számolt fraktális keresztkorrelációs együttható (8, 11). A multifraktális analízis skálázási függvényét a jelablakokban számolt mértékekből nemcsak egy adott jelre lehet meghatározni, hanem a kovariancia alapján egy jelpárra is. Ez alapján új módszerként mutatom be az ún. multifraktális kovariancia analízist, mely tehát egy kétváltozós algoritmus, és az alkalmazott mértéktől eltekintve nagyon hasonlatos közelmúltban

---

<sup>5</sup> Ez összhangban van az eredetileg BOLD-jelek értelmezésére leírt viszkoelasztikus modellből származó HbO és HbR dinamikával *in silico*.

publikált módszerekhez (8, 166). Jelen adaptációja a HbO és HbR kapcsolt dinamikájának skálázási tulajdonságainak multifraktális (azaz lineáris és nem-lineáris) jellemzését teszi lehetővé.

#### ***1.4 Fraktális tulajdonságok meghatározásának módszerei empirikus adatokon***

A fraktalitás vizsgálatához nagy felbontású és átfogású (tér- és/vagy időbeli skálák széles tartományában) mérő- illetve képalkotó eszközökre van szükség, hogy az általuk nyert adatok kellőképpen reprezentatívak legyenek (lásd előző alfejezet). Lényeges a megfelelő modell megválasztása, mivel az megszabja a határait a választandó algoritmus alkalmazhatóságnak; illetve keretet ad az analízis eredményének értelmezéséhez. A fraktális idősor-analízis modelljei ugyanakkor a teszteléshez is szükségesek. Mérés útján nyert adatokon történő alkalmazás előtt ugyanis ezen – akár a „valós idejű”, akár az „offline” – algoritmusok megbízhatóságát validálni; pontosságukat szintetizált, ismert fraktális tulajdonságú jeleken karakterizálni szükséges.

##### **1.4.1 A fraktális idősorok modelljei**

A komplexitás kvantitatív leírására az empirikus fraktálok különböző paradigmákat átfogó elméletei, valamint megfelelő matematikai modelljei nyújtanak lehetőséget. E modellek keretein belül a változó komplexitás élettani értelmezése, pl. a negatív visszacsatolási mechanizmusok tükrében. A fraktálélettani alkalmazások számos szembetűnő hasonlóságot tártak fel egymástól látszólag távol eső biológiai folyamatok között, amelyek ugyanakkor más valós fraktálokkal is rokon jegyeket mutatnak.

A skálafüggetlen jelek a sztochasztikus folyamatoknak egy olyan osztályát képezik melynek – önszervező – kialakításáért sok, egymással gyengén kapcsolt tényező felelős. A komplexitás tudományának egy másik megkülönböztetendő területe a determinisztikus káosz (16), melynek vizsgálódási tárgyai a kisszámú paraméterrel és differenciálegyenlettel leírható, ugyanakkor aperiodikus és valós körülmények között megjósolhatatlanul bonyolult folyamatok (167), disszipatív (nem konzervatív)

rendszerekben (168). Az állapotváltozást egy ún. fázistérben vizsgálva<sup>6</sup> azt tapasztaljuk, hogy a jelet egy önhasznó struktúrájú *különös attraktor* jellemzi („vonzó” állapotsor, melyet egy idő után a rendszer elér vagy közelít), szemléltetve a fraktálgeometria és kaotikus dinamika szoros kapcsolatát. Feltételezem, hogy az általam vizsgált jelenségek nem a determinisztikus káosz körébe esnek; a szakirodalom mellett a munkacsoportunk korábbi ez irányú tanulmányaira is építkeztem (t.i. a vizsgált hemodinamikai folyamat nem kaotikus, (25)). Azaz: az értekezésemben szereplő élettani folyamatok az előzetes teszteléssel vizsgált fraktális tulajdonságát számszerűsítettem.

Egy sztochasztikus folyamatot (melyet tehát nagymértékben véletlenszerűen ható tényezők is alakítanak) mintavételezve és digitalizálva a folyamat diszkrét reprezentációját, egy idősort kapunk. Alapvetően megkülönböztetünk zajszerű, stacionárius illetve sodródó, nem-stacionárius folyamatokat. Ez az elkülönítés bizonyos, ún. jelosztályspecifikus módszerek alkalmazása esetén kulcsfontosságú (6). Megjegyzendő, hogy stacionáriusnak tekintjük az idősort az ún. gyenge stacionaritás kritériumainak teljesülése esetén: az idő függvényében a szórás, az átlag, a variációs koefficiens és az egyéb leíró statisztikák csak hibahatáron belül változnak. A nem-stacionárius idősorokra ezek a statisztikai tulajdonságok nem jellemzőek. A fraktális idősor-analízis szempontjából lényeges körülmény az önaffinitás (illetve a hatványtörvény összefüggés, ami a fraktális idősor eloszlására is jól illeszkedik) és stacionaritás egzakt kapcsolata (57).

Osztályozhatjuk az idősorokat továbbá annak alapján is, hogy teljesítik-e a linearitás kritériumait (mint pl. additivitás). A nem-lineáris tulajdonságokkal rendelkező idősorokban az egyes minták diszkrét állapotaihoz tartozó eloszlása tulajdonképpen nem-gaussi, statisztikai tulajdonságainak vizsgálata pedig eltérő eredményre vezet másodrendű és nem-másodrendű statisztikák alkalmazásakor. Az időtartományban számolt variancia másodrendű statisztika, és lineárisan viselkedik, ugyanakkor ennek eltérő momentumainak alkalmazása egy nem-lineáris típusú jel esetében a skálázási

---

<sup>6</sup> Ehhez a rendszer megfelelő számú, egymáshoz képest időben eltolt – a rendszer állapotát jellemző – paraméter értékeiből képzett állapotvektor trajektóriáját határozzuk meg.

törvény kvantitatíve más és más alakot ölt. A multifraktalitás – lényegében előbb vázolt jellemzése – felfogható úgy, mint egy nem-lineáris dinamikai analízis.

Végül nemcsak az idősor modellezhető, hanem a fraktális analízis egyes lépései során kapott skálafüggő mennyiségek (8), illetve köztfüggvények is. A skálázási viselkedés alapján gyakorlati jelentősége van a bimodalitásnak, ami az unimodalitástól abban tér el, hogy eltérő hatványkitevő jellemző az alacsony, illetve magas időskálákra.

#### 1.4.1.1 *Függetlenség és autokorreláció*

Egy sztochasztikus folyamat eseményei nem determinisztikusan kapcsolódnak egymáshoz: egy állapot az azt követőbe 0-nál nagyobb és 1-nél kisebb valószínűséggel mehet át. Az  $L$  hosszúságú  $y_i$  diszkrét idősor által reprezentált folyamat eseményei közötti statisztikai kapcsolat diszkrét esetben az autokorrelációs együtthatók ( $r_k$ ) sorozatával írható le ( $k=1, 2, \dots$ ), melyek egyúttal stacionárius fGn-jelek esetén szoros összefüggést mutatnak a Hurst-exponenssel (6):

$$r_k = \frac{\frac{1}{L-k} \sum_{i=k+1}^L (y_i - \bar{y})(y_{i-k} - \bar{y})}{\frac{1}{L} \sum_{i=1}^L (y_i - \bar{y})^2} = \frac{1}{2} (|k+1|^{2H} - 2|k|^H + |k-1|^{2H}). \quad [7]$$

Ez tulajdonképpen egy folyamat „emlékezetére” utaló, folytonos esetre alkalmazható autokorrelációs függvény diszkrét változata. Ennek alapján megkülönböztethetőek a rövid távú memóriájú (SRD = short-range dependence,  $0 < H \leq 0,5$ ) és hosszú távú memóriájú stacionárius folyamatok (LRD = long-range dependence,  $0,5 < H < 1$ ). A nem-stacionárius jeleket is figyelembe véve, ha  $\sum_{k=0}^{\infty} r_k < \infty$ , akkor rövid távú memóriáról beszélünk (az autokorrelációs együtthatók exponenciális függvénnyel közelíthető lecsengést mutatnak); ellenkező esetben hosszú távúról. Ezen utóbbiakat tehát nevezhetjük hosszú távú korrelációt (long-range correlation, LRC) mutató folyamatoknak is, melyeket nem-stacionárius (antiperzisztens / perzisztens) jelek leírására is fogok használni. A folytonos esetre érvényes autokorrelációs függvény és a hagyományosan értelmezett Hurst-exponens segítségével megfogalmazott kritérium azonban közvetlenül csak a stacionárius fGn folyamatok esetén alkalmazható, ugyanis itt értékük definíció szerint nem függenek az idősorban elfoglalt helyüktől. Ezzel szemben fBm folyamatokra csak statisztikai értelemben használható, vagy pedig azok differenciáltjára (ami egy fGn

típusú növekményfolyamat): ennél fogva a nem-stacionárius folyamat perzisztenciájáról ad felvilágosítást<sup>7</sup>.

#### 1.4.1.2 Frekvenciatartomány

A teljesítményspektrum a frekvencia-tartományban jellemzi a jelben található, különböző frekvenciájú komponensek eloszlását. Előállítására Fourier-transzformációval történik, mely feltételezi az egyes frekvenciakomponensek függetlenségét. Stacionárius jel esetén a  $k$ -adik komponens teljesítményével arányos  $A_k^2$  kiszámolható annak autokorrelációs együtthatóiból:  $A_k^2 = \sum_{j=-\infty}^{+\infty} r_j \cdot e^{-ijk}$ . Általában véve, a fraktális jelkomponensek teljesítménye a frekvencia ( $f$ ) hatványfüggvényével arányos:

$$A_k^2 \propto f_k^{-\beta}, \quad [8]$$

melyben  $\beta$  a spektrális indexet jelöli. Ez a paraméter a PSD-módszer segítségével egyaránt becsülhető fGn- és fBm-jelekre, mint a spektrum meredekségének negatív értéke. A spektrális szintézis módszerével (SSM) ismert  $\beta$ -jú jelek állíthatóak elő fraktális idősoselemző módszerek vizsgálatára céljából.

#### 1.4.1.3 Frakcionális zaj (fGn-jel) és frakcionális bolyongás (fBm-jel)

A sztochasztikus folyamatoknak egy fontos osztályát képezi a véletlen bolyongás, mely esetben a vizsgált valószínűségi változó a bolyongó részecske kiindulási ponttól való távolsága. Ennek a folyamatnak a fizikai analógiája maga a diffúzió (Brown-mozgás, (169)). Diszkrét esetben a folyamat  $n+1$ . állapotát (a bolyongó részecske helyzete az  $n+1$ . időpillanatban) az  $n$ . állapottól egy lépés választja el, melynek nagysága és iránya véletlenszerű. Az egy lépéshez tartozó helyváltoztatások sorozata képezi a növekményfolyamatot. Ha a helyváltoztatások eloszlásfüggvénye  $n$ -től (az időtényezőtől) független, akkor – és csak akkor – a növekményfolyamat stacionárius. A Brown-mozgás (Bm) növekményfolyamata, vagyis a véletlen bolyongás állapotváltozásai egymástól függetlenek, azaz fehérzajként viselkedik. A

---

<sup>7</sup> Ezen megfontolások figyelembevételével beszélhetünk egy perzisztens folyamat korrelációjáról; ami tehát sem az ebben az esetben nem definiálható autokorrelációs függvénnyel, sem a két jel kapcsolatára utaló keresztkorrelációval nem keverendő össze.

növekményfolyamat ugyanakkor gaussi is (Gn), mert egyes állapotai Brown-mozgás esetén normális eloszlást mutatnak.

Amennyiben a véletlen bolyongás növekményfolyamatának állapotai korrelált kapcsolatban állnak egymással, akkor a skálafüggetlen folyamatok egyparaméteres általánosítását kapjuk: a frakcionális bolyongást (fBm), és annak frakcionális zaj (fGn) típusú növekményfolyamatát magában foglaló fGn/fBm-jelosztályok dichotóm modelljét (6, 58). A skálafüggetlenséget kifejező [3] összefüggés alapján kiszámolható a folyamat Hurst-exponense. Ez a  $H$  érték kifejezi a növekményfolyamat állapotainak korreláltságát, így az ennek segítségével definiált fBm folyamat autokovariancia függvénye (mely tükrözi a nem-stacionárius jelleget):

$$E\{B_H(t)B_H(u)\} = \frac{\sigma^2}{2} (|t|^{2H} + |u|^{2H} - |t - u|^{2H}). \quad [9]$$

A folyamat  $t$  időpillanatbeli állapota Riemann-Liouville integrál segítségével definiálható, melynek növekményfolyamata nem-stacionárius (59). Az alkalmazás szempontjából praktikusabb stacionárius növekményfolyamattal dolgozni, így a szűkebb értelemben vett frakcionális Brown-folyamat állapota a  $t$  időpillanatban egy ún. Weyl-féle integrállal adható meg, lásd az idézett összefoglaló (58) 4.4 egyenletét.

Az ön hasonlóság és a stacionárius növekményfolyamat mellett az fBm-jelek hosszú távú függőséget (LRD) mutatnak, valamint az egyparaméteres modell alapján történő definíciójuk miatt a Hurst-exponens és a fraktális dimenzió kapcsolata közvetlenül meghatározott:  $D=2-H$  (vagyis idősorok esetén  $0 < H < 1$ ) (29). Megjegyzendő, hogy ezen kapcsolat a skálafüggetlenségi paraméterek és a geometriai fraktalitás között szigorúan véve csak monofraktálokra érvényes. Az ön hasonlóság ugyanakkor az fBm-jelek sajátossága, melynek Hurst-exponense tulajdonképpen a jel ön hasonlósági paramétere tükrözve annak „szőrösségét”, irregularitását. A Hurst-exponens  $D$ -hez köthető definíciója sztochasztikus idősorok leírására kevésbé alkalmas, mert az egyes módszerek által meghatározott paraméterek többnyire hordozzák a jelosztályra vonatkozó információt. Kézenfekvő lenne az autokorrelációs függvény alapján definiálni a Hurst-exponenst, mely azonban csak stacionárius jelekre alkalmazható. Ezzel teljesen kompatibilis a PSD alkalmazása, mely a Wiener–Khinchin-tétel értelmében az



autokorrelációs együtthatók Fourier-transzformáltja (170). Ugyanakkor értelmezhető fBm-jelekre is, és ezen az alapon terjesztjük ki  $H$  definícióját. A (kör)frekvencia ( $\omega=2\pi f$ ) hatványfüggvénye az [8]-nak megfelelően követi az  $1/f^\beta$  modellt:

$$A_k^2(w_k) = \frac{\sigma_H^2}{|w_k|^{2H-1}} \quad [10]$$

A [3] alapján definiált  $H$  esetében a [10] csak fGn-jelekre érvényes, fBm-jelek esetében a nevezőben szereplő kitevő helyére  $2H+1$ -et kellene írni (112, 171). Figyelembe véve az autokorrelációs együtthatók sorának Fourier-transzformáltját, a skálázási kitevők között a következő összefüggés érvényes:  $\beta = 2H - 1$  illetve  $H(2) = (\beta + 1)/2$  (6, 171) A definícióban már kiterjesztett módon értelmezett Hurst-exponens már osztályspecifikus: azaz értéke  $0 < H < 1$  fGn-jelekre, valamint  $1 < H < 2$  fBm-jelekre. Az egyes jelosztályok közötti kapcsolatot diszkrét esetben a kumulatív szummáció, illetve differenciáció teremti meg (folytonos eset: integrálás / differenciálás), mely konverziók során a  $H$  értéke eggyel, a  $\beta$  értéke kettővel változik (6, 171). Konkrétan az összetartozó fGn / fBm-jelpárokra vonatkoztatva:  $H_{fBm} = H_{fGn} + 1$  (6, 171). Ez a konvenció már összhangban van az időtartománybeli osztályfüggetlen módszerek – mint pl. a később részletezett DFA – által becsült paraméterekkel.

A fraktális analízis eredményeinek értelmezéséhez az egyparaméterű robusztus és egyszerűen kezelhető fGn / fBm dichotómiára támaszkodtam. Említésre méltó, hogy az élő szervezetben a legtöbb folyamat jól közelíthető egy fBm típusú, nem-stacionárius idősorral, melynek érdekes tulajdonsága, hogy nem csak önaffinitással rendelkezik, hanem egyben önhasznó is (tehát egy igazi fraktál, geometriai értelemben is) (29). Ismeretesek egyéb sztochasztikus folyamatok is (59), melyek modellezik az önaffinitást, vagy akár a lokális skálafüggetlenséget is. Ilyen pl. az ún. Lévy-folyamat, vagy a két paraméterű generalizált Cauchy-, vagy az Orstein-Uhlenbeck-folyamat, melyek mind gaussi típusúak. Az előbbiekkal ellentétben nem-gaussi fraktális folyamatok közé tartoznak az ún. alpha-stabil sztochasztikus jelek (59). Multifraktális idősorok modellezése céljából pedig a már említett, lokálisan eltérő rekurziót alkalmazó iteratív leképezéssel előállított multiplikatív kaszkádfolyamatok (63, 64, 172) említendőek meg, melyeket a tesztelés során felhasználtam.

### 1.4.2 Valós idejű fraktális analízis

A fraktális idősor-analízis hagyományosan a mintavételezés után, „offline” történik. Az implementáció során a jel teljes hosszában a memóriában található, mely szükségszerű a skálánként ismételt skálafüggő paraméter számításához, melyekhez tehát az algoritmus az összes adatpontot újra és újra be kell, hogy olvassa.

Erre a megközelítésre a valós idejű jelfeldolgozásnál nem lehet építeni, hiszen itt a cél az időben általában ingadozó skálafüggetlen paraméter értékének nyomon követése, azaz aktuális értékének megfelelő időléptékben (frekvenciával) történő újbóli meghatározása. Az időbeli ingadozás oka a fraktális paramétert alakító rendszer dinamikája, ezekben az esetekben a monitorozás és előrejelzés szempontjából a valós idejű algoritmusok előnyt élveznek akkor, amikor a rendszer aktuális állapotán és változásain alapuló döntéseknek kell születniük. Orvosi gyakorlatban ez előnyös lehet intenzív terápia során, de az algoritmus felhasználható pénzügyi folyamatok kapcsán is.

A robusztus, időtartományban működő<sup>8</sup> DFA módszer (89) egyaránt alkalmazható stacionárius és nem-stacionárius jelekre (6, 9, 32, 89, 173, 174), amely ezen tulajdonságai miatt széles körben elterjedt. Ezen fraktális idősor-elemző módszer további előnye, hogy rövid idősorokra is megbízhatóan alkalmazható, a jelhossz csökkenésével – egy bizonyos határig – viszonylag kevésbé csökken a becslés pontossága (175).

### 1.4.3 A standard, közvetett multifraktális formalizmus általános jellemzői

A multifraktális formalizmus (2, 4, 71, 74) egy matematikai keretrendszer, mely nem-determinisztikus (regressziós lépések) és determinisztikus komponensekből épül fel. A továbbiakban a numerikusan instabil, direkt megközelítéshez képest (77) csupán a lokális skálafüggetlenség eloszlásának becslésére alkalmas közvetett formalizmust ismertetem. Az időtartománybeli elemzőmódszerek a monofraktális idősor-analizáló algoritmusok momentumok mentén történő általánosításaként tekinthetőek. A legelterjedtebb módszer a multifraktális DFA (MF-DFA) (176, 177) az egyszerűsége és korábban említett előnyös

---

<sup>8</sup> a jelet előzetesen nem alakítjuk át más doménbe, mint pl. Fourier-transzformáció, vagy a wavelet transzformáció esetén

tulajdonságai miatt. A „detrended” és centrált mozgóátlag módszer (178, 179) multifraktális változatai szintén előnyösnek bizonyultak egyes alkalmazásokban. Ezekben és az MF-DFA-ban közös, hogy egyaránt fluktuációt számolnak: előbbi esetben a trendvonalhoz, utóbbi esetben a mozgóátlaghoz képest. Általunk is gyakran használt mérték a szórás, amely szintén jól használható a fraktalitás számításakor. Ezt a megközelítést – scaled window variance, (SWV) néven – Mandelbrot először monofraktálokra alkalmazta (29). Munkacsoportunk az SWV-módszert eredetileg az fGn/fBm-dichotómia mentén történő jelosztályozásra fejlesztette tovább. Későbbi módosítások eredményeképpen megszületett a szélesebb körben alkalmazható „signal summation conversion” (SSC) módszer (6), valamint annak valós idejű és multifraktális változata.

A korai szerkezeti függvény-alapú módszerek (71, 180) és a multifraktális „box-counting” módszer (74, 180) (mely csak stacionárius jeleket tudott kezelni) korlátainak leküzdésére idő-frekvencia tartománybeli – wavelet-transzformációt alkalmazó – algoritmusokat fejlesztettek ki (2, 70, 78, 80, 181-185). A skálafüggő mérték számítása előtt jellemzően eltávolítjuk a teljes jel átlagát, bizonyos esetekben további előkezelés (pl. kumuláció) történik. A mérték ( $\mu$ ) egy skálafüggő statisztika, ami idősoroknál lehet pl. szórás, vagy fluktuáció, bináris (szkeletonizált) kép esetében pedig az objektum lefedéséhez szükséges négyzetek száma. A fraktális elemző módszerek elsősorban az általuk alkalmazott különböző mérték alapján térnek el.

A mérték segítségével egy skálafüggő mennyiség konstrukciója történik. Az itt alkalmazásra kerülő multifraktális idősor-elemző algoritmusok a közti függvényekkel dolgozó indirekt megközelítésnek felelnek meg, melyek **közös jellemzője**, hogy egyik lépésükben **skálázási függvényt** számolnak (10, 76). Ezt  $S(q,s)$  jelöli, és egy adott legkisebb és legnagyobb időskála között a módszerspecifikus mérték különböző rendű ( $q$ ) momentumainak különböző skálákra kiszámolt értékei alkotják:

$$S(q, s) = \left[ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \mu^q(v, s) \right]^{1/q} . \quad [11]$$

Az  $L$  hosszúságú jel így  $N_s = \text{int}(L/s)$  nem átfedő időbeli ablakokra van osztva (index:  $v = 1, 2, \dots, N_s$ ). Az egyes ablakokban számolt mérték  $q$ -adik hatványát a jel mentén összegezve az ún. partíciós függvényt kapjuk (2), míg ezek középértéke – a mértékek  $q$ -adrendű momentuma – meghatározza a szerkezet-függvényt (71). Mindkét mennyiség közelíthető a skálának valamilyen hatványfüggvényével: az előbbi esetben a kitevő a már korábban ismertetett  $\tau(q)$ , míg utóbbi esetben  $\zeta(q) = \tau(q) - 1$  az ablakok számával történő osztás miatt ( $D_T = 1$ , idősorokat egydimenziós jelablakokkal tudjuk lefedni). A [11] egyenlet alapján  $S(q, s)$  értékét egy  $q$ -adrendű gyökvonás után kapjuk, ez érinti a hatványkitevőt is (176).

$$S(q, s) \propto s^{H(q)} \quad [12]$$

Az skálázási függvény és a mérték skálája közötti kapcsolatot hatványfüggvény írja le, melynek kitevőit – lásd [12], momentumonként külön-külön – a logaritmikus értékeik közötti lineáris regresszióval becsüljük. Az illesztett trendvonalak meredekségei alkotják a generalizált Hurst-exponens ( $H(q)$ ) függvényt (186, 187).  $H(q)$  a fentiek értelmében szoros kapcsolatban áll a  $\tau(q)$  köztifüggvénnyel:

$$\tau(q) = q \cdot H(q) - 1 \quad [13]$$

A másodrendű momentumhoz ( $q=2$ ) tartozó  $H(q)$ -érték megegyezik a monofraktális Hurst-exponenssel (176, 187). Az indirekt megközelítés során alkalmazott regresszióval [12]-ből eljutunk  $H(q)$ -hoz (pontosabban becsült értékéhez), ami már determinisztikus lépésekben vezet el a multifraktális spektrumhoz ([13], majd Legendre-transzformáció):

$$h(q) = \frac{d\tau(q)}{dq}, \quad [14]$$

$$D(h) = \inf_q (qh(q) - \tau(q)). \quad [15]$$

A momentumok adott rendjei által kijelölt infimum (a zárójeles kifejezés által megadott halmaz legnagyobb alsó korlátja) figyelembevételével biztosítható az explicit függvénykapcsolat, azaz hogy egy  $h$  értékhez egy  $D(h)$  érték tartozzon.

#### 1.4.4 A skálázási függvény inhomogenitásának problémája

Széles körben tesztelték a mono- (6, 9, 32) és multifraktális (75, 179, 183, 184, 188, 189) analitikai eszközök teljesítményét. Ezek során olyan körülményekre derült fény, amely kvantitatív vagy kvalitatív jellegű hibákhoz vezettek, különösen empirikus jelek értékelése során. A multifraktális paraméterek tendenciózus torzulása (spurious multifractality) szintetikus monofraktális folyamatok esetén is előfordult (189), melynek háttérében – fő oki tényezőként – a jel véges hosszúságának és diszkrét jellegének szerepét feltételezték. Az analízis eme statisztikai bizonytalanságát véges méret hatásnak (finite size effect) nevezzük (75, 189). A korrelált zaj és trend jelenléte könnyen manifesztálódhat torzult/szennyezett szingularitási spektrumban (184, 188) (kvantitatív hibaforrás). Nagyobb problémát jelent az a nem ritka eset, amikor az analízis eredményeképpen egy törött/invertált multifraktális spektrumot kapunk (lásd (179) 7. ábra). Lényege, hogy a  $h$  és  $D(h)$  között nem áll fenn egyértelmű függvénykapcsolat. Mivel ez az analízis minőségi problémája, annak eredménye multifraktalitás szempontjából nem értelmezhető.

Mint látni fogjuk, ez a jelenség az indirekt formalizmusban alkalmazott Legendre-transzformáció ([14-15]) feltételeinek sérüléséből következik, nevezetesen hogy a bemeneti függvény nem konkáv. Ezen analitikus tulajdonság hiánya ugyanakkor szorosan kötődik a skálázási függvény ún. *inhomogenitásának* problémájához. Kulcsfontosságú, hogy a standard formalizmusban a regresszió minden egyes  $q$  értékre külön történik, tulajdonképpen monofraktális analízisek sorozataként. Ez az eljárás implicit módon feltételezi a skálázási függvény *homogenitását*, ami szükséges ahhoz, hogy az analízis megbízható eredményre vezessen. Ez a feltétel azt jelenti, hogy a  $\log(S(q, s)) - re^9 \log(s)$  szerint illesztett egyenesek meredekségei monoton rendben kell hogy kövessék egymást, amennyiben a [11] által kifejezett konvergencia – az  $s=L$  helyen felvett érték elvileg  $q$ -független – a regressziós analízis során is megmarad. Az illesztett egyenesek meredekségei által alkotott  $\hat{H}(q)$ -t ezt követően determinisztikus lépéseken keresztül lehet

---

<sup>9</sup> Itt általános értelemben, és nem módszerspecifikusan utalok a skálázási függvényre tetszőleges alapú logaritmusára..

szingularitási spektrummá alakítani. Maga a  $D(h)$  jellemzően egy konkáv és a  $[q=+\infty$  és  $q=-\infty]$  által kijelölt Hölder-exponensek korlátos értéktartományán értelmezett parabolaszerű függvény. Mivel  $H(q)$  és  $D(h)$  információtartalom szempontjából egyenértékű a fentiek értelmében, a szingularitási spektrum „patologikus” megjelenéséről már a Hurst-exponens függvény is árulkodik. Feltételezésem szerint a homogenitás  $H(q)$ -ra vonatkozó feltétele a monoton csökkenő tendencia, ahogy  $q \rightarrow +\infty$ . Valódi jelek esetében azonban gyakran nem teljesül ez a kritérium. Az alkalmazások során kifejezett igény mutatkozott a skálázási függvény inhomogenitásaira érzéketlen, de a multifraktális modelleknek maradéktalanul megfelelő robusztus algoritmusra; ami a  $H(q)$  szintjén megelőzi a kvalitatív problémákat, így nem manifesztálódik törött/invertált  $D(h)$ .

#### 1.4.5 Élettani jelek fraktális analízisének buktatói

Ismeretlen generáló mechanizmussal létrejövő valós (pl. élettani) folyamatok vizsgálata során a fraktális tulajdonságok kvantifikálásához a Shannon-tételnek megfelelő mintavételezésre van szükség, ami a vizsgált dinamikát kellő időbeli átfogással képes reprezentálni (76). Az egyik legkritikusabb aspektus ugyanis az adatok definiáltsága: a mintavételezés időtartama és gyakorisága meghatározza a jelben előforduló dinamikus tartományt, azaz a regisztrátum legnagyobb (lásd Nyquist-határ) és legkisebb frekvenciájú összetevőit (8, 76). Kutatásaink során önkéntes kísérleti alanyok bevonásával NIRS-módszert alkalmaztunk, mely nem-invazív módon megfelelő időbeli felbontással képes a humán prefrontális kéreg hemodinamikáját és oxigenációját monitorozni.

Ezt követően végeztük el a fraktális analízist, melynek során a paramétereket az egész jelre (globálisan), és értelemszerűen „offline” módon becsültük meg. A fraktális analízis egyik fő célja a skálafüggetlen paraméter (pl. dimenzió), illetve annak generalizált eloszlásának becslése (79). A gyakorlat szempontjából a valós (pl. élettani) adatokra adott becslése függ a választott módszertől, amelyek egyik lényeges megkülönböztető tulajdonsága az alkalmazott leíró statisztikai mérték (pl.  $N(s)$ ). Az algoritmusok pontossága egyrészt jelhosszfüggő, másrészt a választott mérték és az általában használt becslési módszer is eredendően torzít. A paraméterbecsléshez mégis a torzított becslést adó *legkisebb négyzetek módszerét* használjuk, mivel az a *legnagyobb valószínűség elvén alapú becsléshez* (190) képest lényegesen robusztusabban és gyorsabban működik (kevésbé számítás igényes). Fontos megjegyezni, hogy a

jelosztálynak nem megfelelő módszer választása súlyos tévedés lehetőségét hordozza magában (6). Éppen ezért szükséges a fraktális idősorokat leíró modellek adekvát alkalmazása, ami pl. jelentheti a jelosztályok közötti szükséges konverziót. Az eredmények kritikus értelmezését a modell belső logikája lehetővé teszi, melynek során annak érvényességét is vizsgálni kell: a teljes körű analízis része a multifraktalitás minőségi kontrollja, azaz a valódi multifraktális folyamatok azonosítása statisztikai módszerekkel (76, 151, 189).

Végül az indirekt formalizmus esetében szintén kvalitatív jellegű hibaforrás – mely a témában régebben megjelent közlemények áttekintése alapján igen gyakorinak tartok – ha az alkalmazás során nem teljesülnek a Legendre-formalizmus feltételei. Ennek ellenőrzésének hiányában hamis végpont-paramétereket kapunk, amire a „törött” multifraktális spektrum hívhatja fel a figyelmet. A disszertációnak egyik központi eleme az ebből származó hibalehetőséget elimináló számítási sémát alkalmazó módszertani fejlesztés, a fókusz-alapú multifraktális formalizmus (FMF).

## 2 Célkitűzések

### *2.1 Valós idejű fraktális idősor-elemző algoritmusok fejlesztése és tesztelése*

Az orvosi gyakorlatban használt monitorozó eszközök esetén azonban előnyös, vagy akár szükséges lehet egy potenciálisan értékes biomarker valós idejű meghatározásának lehetősége. Munkám célja egy valós idejű időtartománybeli fraktális idősor-elemző módszer (DFA) továbbfejlesztése volt, mellyel megbízhatóan lehet a mérésel párhuzamosan követni a fraktális paraméter változásait. Ehhez szükség volt a módszer szintetikus jeleken történő tesztelésére. Ennek keretében megvizsgáltam a módszer pontosságát, stabilitását és dinamikus érzékenységét. A tovavezető cél pedig az algoritmus valós mérési adatokon történő alkalmazhatóságának demonstrálása volt. A hagyományos (offline) DFA- és SSC-módszer ismertetését (89) követően részletezem annak valós idejű változatát. A szintetikus jeleket a valós idejű DFA-val analizálva megállapítható a módszer pontossága, numerikus stabilitása az offline változathoz képest. Az alkalmazást olyan intraoperatív körülmények között nyert regisztrátumon mutatom be, ahol a gyors elemzés alapvető szempont a sebészi–aneszteziológiai döntéshozatalban.

### *2.2 Empirikus jeleken robusztus és megbízható multifraktális formalizmus implementálása és összehasonlítása a standard módszerekkel*

Egy működő, valós idejű fraktális elemző algoritmussal lehetséges lenne az időben változó fraktális paraméter monitorozása. Ez abból a szempontból is releváns, hogy a fraktális tulajdonság általában nem egyetlen paraméterrel, hanem – multifraktális analízis segítségével – annak eloszlásával kvantifikálható. A standard multifraktális analízis valós jeleken történő alkalmazása olyan feltételekhez kötött, melyek sérülése a paraméterbecslés szisztematikus torzításához vezetve értelmezhetetlenné tenné az agykéregből származó NIRS-jelekre kapható eredményeket.

Célom a standard multifraktális formalizmus továbbfejlesztett változatának kvalitatív vizsgálata volt. Az FMF-re építő módszereinket elsősorban robusztusság szempontjából teszteltem, azaz hogy a multifraktális analízis akkor is értékelhető eredményre vezet-e, amikor a standard formalizmus feltételei nem teljesülnek.



Megmutatom, hogy az FMF-módszerek miért alkalmasak a probléma kezelésére, és miért kínálnak megfelelő eszközt a valós élettani jelek megbízható multifraktális analíziséhez.

### ***2.3 Egészséges önkénteseken az életkor hatásának vizsgálata az in vivo agyi hemodinamikai adatok multifraktális jellemzőire***

Számos élettani rendszer esetében fény derült a jelenlévő komplexitás mérőszámainak életkor függvényében történő változására. Ismert, hogy az idősödés egy lényeges aspektusa ragadható meg a fraktálélettanban használatos paraméterek felhasználásával (33). Ezen paraméterek információtartalma azonban kulcsfontosságú annak megértésében, hogy mit jelent annak életkor mentén esetlegesen mutatkozó különbsége. Ebben a témában megjelent tanulmányunkban (11) nemcsak azt kívántuk vizsgálni, hogy a fraktális tulajdonság eloszlása különböző-e egészséges fiatal és idős alanyok agykérgi vértartalmának fluktuációiban, hanem ennek háttérében milyen korfüggő élettani változások állhatnak. Ennek alapján egészséges önkéntesekben nyugalmi körülmények között regisztrált agyi hemodinamikai (NIRS) jelek vizsgálata során a következő kérdéseket kívántam tisztázni:

- A multifraktális modell alkalmazható-e ezekre az adatokra?
- A multifraktális analízis kimeneti paraméterei különböznek-e korcsoportok között?
- Hogyan tudjuk jellemezni az oxi- és deoxihemoglobin fluktuációinak kapcsolatának skálafüggő és nem-lineáris dinamikáját?
- Az oxi- és deoxihemoglobin fluktuációk kapcsoltságának dinamikája magyarázza-e az életkor-függő eltéréseket?
- A fiatal és idős csoport közötti különbségek háttérében milyen élettani tényezők megváltozását lehet valószínűsíteni?

### 3 Módszerek

#### 3.1 A fraktális idősor-elemző módszerek tesztelése

##### 3.1.1 Monofraktális jelek előállítása

A valós idejű fraktális idősor-elemző módszert szintetizált fGn- és fBm-jeleken kellett tesztelni, a munkacsoport korábbi közleményekben leírtaknak megfelelő módon (6, 32, 173, 174, 191). Előre definiált autokorrelációs struktúra – lásd [7] egyenlet – alapján létrehozhatóak ismert tulajdonságú fraktális jelek Davies és Harte módszere (DHM) szerint (192). Az időtartománybeli DHM által generált sztochasztikus jelek – melyek tehát elméletileg monofraktálok – autokorrelációs együtthatói egy fGn-jelének megfelelőek, amiket a szintézishez beállított Hurst-exponenssel ( $H_{valós}$ ) lehet beállítani. A nem-stacionárius fBm-jeleket a megfelelő fGn-jel kumulatív szummálásával állítottam elő.

A frekvenciatartományban működő spektrum szintézis módszer (SSM) (193) olyan jelet állít elő, melynek teljesítménysűrűség-spektruma megfelel a fraktális  $1/f^\beta$  modellnek (lásd [8] egyenlet). Ehhez először a spektrumot szintetizálja a modellnek megfelelően, amiből maga az idősor inverz Fourier-transzformációval állítható elő. Az SSM-jeleket az élettani folyamatok regisztrálása során kapott idősorokban hatványtörvény alakú skálázási összefüggés ellenőrzésére használtuk.

##### 3.1.2 Multifraktális jelek előállítása

A multifraktális algoritmusok tesztelése céljából ismert tulajdonságú egzakt multifraktálok szintetizáltunk a Schumann és munkatársai által bevezetett generalizált binomiális multifraktál modell (GB-MFM) segítségével (179). A binomiális multiplikatív kaszkád determinisztikus előállítása során minden egyes lépésben a fennmaradó (első lépésben: a teljes  $[0, 1]$ ) intervallum két részre oszlik. Az intervallum aktuális súlyát a bal oldali rész esetében  $p_1$ -gyel, a jobb oldali rész esetében  $p_2$ -vel szorozzuk; mely súlyfaktorokra teljesül hogy  $p_1+p_2=1$  és  $p_1>0,5$ . Az iteráció addig folytatódik, amíg a kívánt jelhossz elő nem áll; ebben az esetben az intervallumok száma megegyezik az adatpontok számával. A kapott binomiális kaszkádjel nem más, mint az egyes

intervallumokhoz rendelt eredő súlyfaktorok sorozata. Az  $L$  hosszúságú (tesztjeinkben 2 valamely hatványa, azaz diadikus) és  $p_1$  paraméterű determinisztikus binomális kaszkád

$$X(i) = p_1^{(\log_2 L) - CS[(i-1)_2]} \cdot p_2^{CS[(i-1)_2]}, \quad [16]$$

ahol a CS az ellenőrző-összeg (checksum) operátor  $(i-1)_2$  pedig  $(i-1)$  kettes számrendszerbeli alakját jelenti. Például:  $CS[(13)_2] = CS[1101] = 3$ . A sztochasztikus modell abban tér el, hogy a súlytényező véletlenszerűen van hozzárendelve a bal- és jobb oldali részintervallumhoz. Így az azonos generáló paraméterekkel létrehozott sztochasztikus jel minden realizációja eltérő az adatpontok szintjén, míg a jel egészére vonatkozó multifraktális tulajdonságok – pl. a  $H(q)$  – közel azonosak. A sztochasztikus és determinisztikus GB-MFM-hez tartozó elméleti generalizált Hurst-exponens függvény megközelítőleg egyforma, és a modellparaméterből számolható:

$$H(q) = \frac{1}{q} [1 - \log_2(p_1^q + p_2^q)], \quad [17a]$$

$$H(0) = \frac{-1}{2} [\log_2 p_1 + \log_2 p_2]. \quad [17b]$$

A generalizált Hurst-exponens függvénnyel kifejezhető a jel hosszú távú korrelációjának mértéke:  $H(2) = \frac{1}{2} [1 - \log_2(p_1^2 + p_2^2)]$ . Másrészt a multifraktalitás erősségét számszerűsítő  $H(-\infty) - H(+\infty)$  értéket közelíthetjük a  $\Delta H_{15} = H(-15) - H(15)$  paraméterrel. Választásunk azért a  $\Delta H_{15}$ -re esett, mert korábbi tanulmányokban (189, 194, 195) ez alapján különítették el a monofraktálok pszeudomultifraktális zaját a valódi multifraktáloktól. A fenti [17] egyenlet alapján a  $p_1$  modell paraméter egyaránt meghatározza a  $H(2)$ -t és  $\Delta H_{15}$ -öt. A korreláció és multifraktalitás mértékének egymástól független hangolása az eddig leírt modell generalizálásával lehetséges a következőképpen. Fourier szűréssel (Fourier Filtering Method – FFM) önkényesen változtatható az LRC mértéke egy előzőleg generált binomális kaszkádjelben (196). Ennek részeként először Fourier-transzformációt (Fast Fourier Transformation – FFT) hajtunk végre, majd a kapott spektrális együtthatókat megszorozzuk egy alkalmas  $f^{\Delta\beta/2}$  faktoriall. Végül ennek eredményét inverz FFT-vel visszaalakítjuk az időtartományba, így áll elő a GB-MFM-nek megfelelő jel. A  $\Delta\beta$  paraméter azon spektrális indexek

különbségéből származik, amelyek az eredeti (*kezdet*) és az előállítani kívánt (*valós*) sztochasztikus binomiális kaszkád teljesítménysűrűség-spektrumát jellemzik az  $f^{-\beta}$  modell alapján (179):  $\Delta\beta = \beta_{valós} - \beta_{kezdet} = 2H_{valós}(2) + \log_2(p_1^2 + p_2^2) - 1$ . A GB-MFM-nek megfelelő multifraktális jel előállításának egyes lépéseit foglalja össze (179) 2. ábrája.

### 3.2 Valós idejű fraktális idősor-elemző módszerek

#### 3.2.1 Trendeltávolítás

A legtöbb sztochasztikus idősorban –  $X(i)$  – jelenlévő sodródás eltávolítása céljából a jelablakban illesztett – leggyakrabban polinomiális – trendet kivonjuk a kumulált szummálással előállított  $Y(i)$  jelből (173, 197, 198). Ezen lépések biztosítják azt, hogy a fraktális idősor-analízissel stacionárius (fGn) és nem-stacionárius (fBm) jeleket is lehessen megbízhatóan értékelni. Az általánosan elterjedt eljárás a lineáris (elsőfokú polinomiális) trendeltávolítás:

$$y = m \cdot i + b, \quad [18a]$$

$$Y'(i) = Y(i) - y(i), \quad [18b]$$

ahol az  $i$ . jelablakban illesztett trendvonal meredeksége  $m$ , tengelymetszetének értéke  $b$ . A lineáris regressziós alapú trendeltávolítás során a legkisebb négyzetek módszere alapján illesztett trendvonalat vonjuk ki, melynek eredménye  $Y'(i)$ . Ennek megfelelően egy  $s$  szélességű jelablakban a lineáris trendeltávolítás (linear detrending,  $ld$ ) paraméterei a következők:

$$m_{ld} = \frac{n \cdot \sum_{i=1}^s X(i) \cdot i - \sum_{i=1}^s X(i) \cdot \sum_{i=1}^s i}{s \cdot \sum_{i=1}^s i^2 - (\sum_{i=1}^s i)}, \quad [19a]$$

$$b_{ld} = \frac{\sum_{i=1}^s X(i) - m_{ld} \cdot \sum_{i=1}^s i}{s}. \quad [19b]$$

#### 3.2.2 A monofraktális „detrended” fluktuációs analízis (DFA)

A DFA-módszer (89) által használt skálafüggő statisztika a  $\nu$ . pozícióban lévő jelablakban a lineáris trendvonalhoz képest számolt fluktuáció négyzetes közepe:

$$F(v, s) = \sqrt{\frac{1}{s} \cdot \sum_{i=1}^s (Y'_v(i))^2} \propto s^\alpha. \quad [20]$$

$$\ln(F(v, s)) = \textit{konstans} + \alpha \cdot \ln(s). \quad [21]$$

A DFA-módszer alkalmazása során a regressziós egyenest az ablakok szélességének logaritmusának függvényében felvett fluktuációs mértékek logaritmusára illesztjük, melynek meredeksége  $\alpha$ . Ez a paraméter egyben a DFA által adott becslés a [3] által definiált (azaz kiterjesztett módon értelmezett, lásd még (9)) Hurst-exponensre:  $\alpha = \hat{H}$  (32).

### 3.2.3 A monofraktális „signal summation conversion” (SSC) módszer

Az SWV módszer kumulatív szummálással létrehozott változata (SSC) (6) nagyon hasonlít a DFA-ra. Ez az algoritmus viszont hídrend-eltávolítást alkalmaz (bridge-detrended,  $bd$ ), ami a jelablak első és utolsó adatpontjára illesztett egyenes kumulált  $Y(i) -$  jelből történő kivonását jelenti.

$$m_{bd} = \frac{Y(1) - Y(s)}{s - 1}, \quad [22a]$$

$$b_{bd} = Y(1) - m_{bd}. \quad [22b]$$

Az így előkezelt jelablakban varianciát számítunk, amihez le kell vonni a trendmentesített, kumulált jelből annak átlagát ( $\langle Y'_v \rangle$ -t):

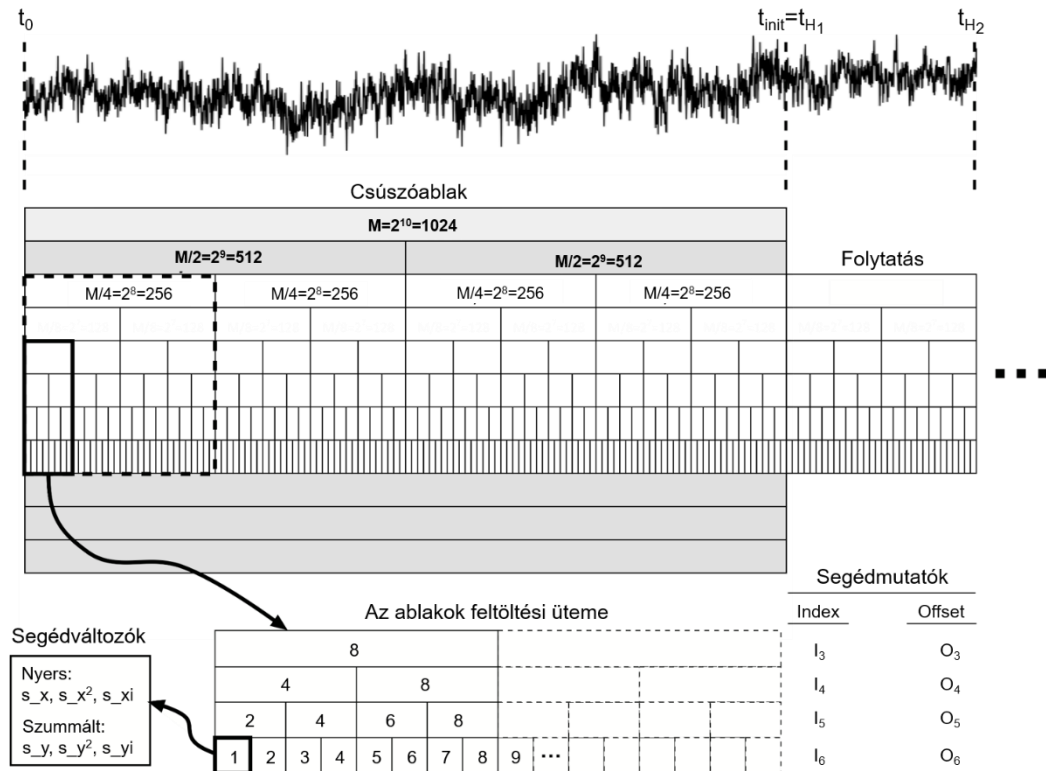
$$\sigma(v, s) = \sqrt{\frac{1}{s} \cdot \sum_{i=1}^s (Y'_v(i) - \langle Y'_v \rangle)^2} \propto s^H. \quad [23]$$

Ennek a teljes jelre képzett statisztikája elvileg az időskálával ekvivalens ablakszélesség hatványfüggvénye szerint változik [23], azaz a logaritmusuk közötti kapcsolat lineáris [24]:

$$\ln(\sigma(v, s)) = \textit{konstans} + H \cdot \ln(s). \quad [24]$$

### 3.2.4 A valós idejű jelfeldolgozás stratégiája

A tesztelés ismertetése a DFA-módszer valós idejű és hagyományos változatainak összehasonlítására terjed ki. Az SSC módszer tárgyalását az teszi szükségessé, hogy a valós idejű jelosztályozást célszerűen ennek – az eredendően fGn/fBm klasszifikálásra használt – módszernek a kiterjesztett változatával érdemes végezni.



**3. ábra.** Valós idejű fraktális analízis stratégiája. A memória allokálása a diadikus ablakméreteknek megfelelően történik. Az ablakok a valós idejű jel (felső panel) adatpontjaival való feltöltése az ábra alsó paneljén ábrázolt sémát követi. Egy-egy ablak feltöltésekor az  $s_x, s_x^2, s_{xi}$  és  $s_y, s_y^2, s_{yi}$  segédváltozók frissített értékükkel tárolásra kerülnek. Ily módon a jelben egy adott  $t$ -értéknél megjelenő adat csak egyszer kerül feldolgozásra. Amint megtörténik a legnagyobb ablak feltöltése ( $M=L$ ),  $H$  segédváltozókából adódó becslült értéke megjelenik a kimeneten először  $t_{init}$ , majd pedig  $t_{Hi}=t_{H2}-t_{H1}$  időnként. Az *offset* az *index*-hez tartozó ablakon belül az adatpont relatív pozícióját tárolja. A statisztikai bizonytalanság miatt az analitikus skálázási tartomány nem tartalmazta a szürke árnyalattal jelzett ablakokat, Peng és mtsai (89) és Cannon és mtsai (199) javaslata alapján.

A valós idejű algoritmusunk által alkalmazott csúszóablak megközelítést a **3. ábra** mutatja. A csúszóablakon belül különböző, diadikus szélességű analizáló jelablakokat definiálunk, ezen ablakokban határozzuk meg az idősor aktuális trendjét, és a

fluktuációjának mértékét. Az elemzés inicializációs fázisában a csúszóablakokban definiált jelablakok feltöltődnek az idősor értékeivel. Az algoritmus először  $t_{init} = M \cdot \Delta t$  idő eltelte után tud becslést adni, mivel egy  $\Delta t$  periódusidővel mintavételezett jel ennyi idő után ad  $M$  diszkrét értéket ( $M$  a csúszóablak mérete). A használt analizáló jelablakok méretei különböző diadikus értékek (2 egész kitevőjű hatványai) és a csúszóablak – szintén diadikus – szélességétől függően változnak. Az  $s_{min}$  és  $s_{max}$  által átfogott intervallum az ún. *analitikus* skálázási tartomány. Minden egyes beállított  $M$ -értékhez előzetesen meghatároztuk legkisebb négyzetek módszer segítségével azokat a hatványkitevőket, amik megadják  $s_{min}$  és  $s_{max}$  értékét. Az analitikus SR ezen meghatározására azért van szükség, mert a szélsőséges skálák – lásd **3. ábra** satírozott rész – esetén a számítás statisztikailag bizonytalan, ezért ezeket ki kell zárni (89, 199). Kis szélességű jelablakokban a számolt mérték pontatlansága ahhoz vezet, hogy a fraktális paraméter becsléséhez felhasznált regressziós egyenes illeszkedésének hibája (sum of squared error: négyzetes hibaösszeg, SSE) viszonylag nagy lesz. A csúszóablak méretét közelítő skálákhoz tartozó skálafüggő statisztikák –  $\hat{H}$  becslésének hibájából eredő – SSE értéke a számításához felhasznált kevés jelablak miatt nő meg.

Az analízis menetének követése miatt szükséges ún. index-változók és offset-változók deklarációja. Előbbiek (nyers jel: index1, szummált jel: index2) az aktuális analizáló jelablakok pozícióját tárolják, míg utóbbiak (nyers jel: offset1, szummált jel: offset2) az adott analizáló jelablakon belül az idősor aktuális értékeinek ablak kezdetéhez képesti helyzetét jelöli (adatpontok számában kifejezve). A további segédváltozókat (**1. táblázat**) úgy definiáltuk, hogy kiszámításuk új adatpont beolvasásakor frissíthető legyen, valamint segítségükkel  $H$  becsülhető legyen, amikor az összes analizáló jelablak telítődött ( $t_{Hi}$ , azaz egy csúszóablaknyi idősorérték beolvasásra került). Az idősoron minden egyes jelablak-méretre végigfutó offline módszerekkel szemben a valós idejű módszerek a trendtávolításhoz és a statisztikai mértékek számításához szükséges adatpontok értékét ezen segédváltozóban akumulálva tárolják, így az algoritmus az egyszeri beolvasás végén becslést tud adni a  $H$ -ra.

Az elemzés további, elongációs periódusában az analizáló jelablakok cirkuláris módon lépnek be, illetve ki az elemzésből: bármelyik jelablak-szélesség mellett vett utolsó jelablakot az időben legkorábbi követi (**3. ábra**).

**1. táblázat.** A valós idejű algoritmus segédváltozói

<i>Nyers idősor</i>	<i>Szummált idősor</i>
$s_x = \sum_{i=1}^s X(i)$	$s_y = \sum_{i=1}^s Y(i)$
$s_{x^2} = \sum_{i=1}^s X^2(i)$	$s_{y^2} = \sum_{i=1}^s Y^2(i)$
$s_{xi} = \sum_{i=1}^s X(i) \cdot i$	$s_{yi} = \sum_{i=1}^s Y(i) \cdot i$

A hídrend esetében a trendvonal valós időben is egyszerűen eltávolítható a [22] egyenletek alkalmazásával. A lineáris regresszióknak megfelelő trendvonal ( $l_d$ ) paramétereit ( $m$  és  $b$ ) egy némileg módosított eljárással számolhatjuk valós időben. Ennek algoritmusára három változóra épül ( $s_y$ ,  $s_{y^2}$ ,  $s_{yi}$ ) melyek értéke minden egyes újabb adatpont beolvasásakor frissül: akkumulált módon tárolja a skálafüggő  $F(v, s)$  mérték kiszámolásához szükséges részösszegeket.

$$m_{ld} = -\frac{6(-2 \sum_{i=1}^s i \cdot Y(i) + (s+1) \cdot \sum_{i=1}^s Y(i))}{s \cdot (s^2 - 1)}, \quad [25a]$$

$$b_{ld} = \frac{\sum_{i=1}^s Y(i)}{s} - \frac{m_{ld} \cdot (s+1)}{2}. \quad [25b]$$

### 3.2.5 A mértékek kiszámítása

Felhasználva az illesztett trend paramétereit, a fluktuáció átlagos négyzetes közepe előáll az alábbi alakban:

$$F(v, s) = \sqrt{\frac{1}{s} \cdot \sum_{i=1}^s (Y_v(i) - m_{ld} \cdot i - b_{ld})^2}, \quad [26]$$

a gyök alatti összegképlet kifejezhető a segédváltozókkal ( $s_y$ ,  $s_{y^2}$ ,  $s_{yi}$ ), illetve az  $m_{ld}$ ,  $b_{ld}$  és  $s$  paraméterekkel, mint konstansokkal. A behelyettesítések elvégzése után



kapjuk a valós idejű DFA elvégzéséhez szükséges képletet, mely matematikailag formális következménye a [20], [25] és [26] egyenleteknek.

$$F(v, s) =$$

$$\sqrt{\frac{m^2 \cdot s^2}{3} + \frac{m^2 \cdot s}{2} + \frac{m^2}{6} + m \cdot b \cdot s + m \cdot b + b^2 + \frac{1}{s} \cdot \sum_{i=1}^s K_F(i)} \quad [27a]$$

$$K_F(i) = Y^2(i) - 2m \cdot Y(i) \cdot i - 2b \cdot Y(i) \quad [27b]$$

A formulák SSC-re adaptált változatához hasonlóképpen jutunk el a [22-23] egyenletekből kiindulva. A valós idejű változat kiszámításához a hagyományos képleteket olyan alakra hozzuk, hogy a  $s_y$ ,  $s_y^2$ ,  $s_y i$  segédváltozók és az  $m_{bd}$  paraméter segítségével (de a  $b_{bd}$  nem szükséges!) kifejezhető legyen. A végső képletek közötti (lásd (9) 11-13. egyenleteit), különbség egyedül az SSC és DFA által alkalmazott eltérő trendeltávolítási módszerek tulajdonítható.

### 3.2.6 A módszerek jellemzése

A valós idejű fraktális idősor-elemző módszert szintetizált DHM szerint előállított fGn és fBm fraktális jeleken teszteltük.

#### 3.2.6.1 Numerikus stabilitás

A mértékszámítás véges reprezentációjú lebegőpontos kalkulációk sorozatából áll, mely kis kerekítési hibákhoz vezet (200, 201). Ez a *numerikus instabilitási* jelenség ugyan csak a legutolsó (legkevésbé szignifikáns) bitet érinti, az analízis előrehaladtával felhalmozódó hibák összessége azonban már drámai módon meghamisíthatják annak végkimenetelét.

A numerikus stabilitás vizsgálata Kahan és Darcy módszere alapján történt (200): a lebegőpontos aritmetika során irányított kerekítést alkalmazva – ugyanabban a tesztkörnyezetben – változik-e a valós idejű (real-time, RT-)DFA viselkedése? Figyelembe véve, hogy amikor több nagyságrenddel eltérő számokat adunk össze, a bitek törlődnek (200, 202); az összeállított tesztjel populációban az egyes jelek szintjén az átlagot és szórást egymástól függetlenül kellett kontrollálni, hogy az esetleges számítási bizonytalanságot mutató paraméterter bejárásra kerüljön. A tesztjeleket a szórásuk és

átlaguk hányadosaként előálló variációs koefficienssel ( $CV=SD/\text{átlag}$ ) jellemeztem, a kombinációk lehetőségét továbbnövelő összeadás után a CV függvényében fejeztem ki a stabilitást. Meghatároztam azokat a CV értékekre vonatkozó korlátokat, melyeket figyelembe kellett venni ahhoz, hogy az algoritmus megőrizze a stabilitását.

A stacionaritás miatt a CV fGn-jelek esetében konstans, ezért a numerikus instabilitás jelensége (kis kerekítési hibák) itt csak alacsony CV értékek mellett realizálód(hat)nak. A nem-stacionárius fBm-jelek esetén a CV időben változik: perzisztens idősorokra ( $H>1,5$ , a növekményfolyamat korrelált) egyre növekvő tendenciájú; ez a másik lehetősége az instabilitás kialakulásának. A két jelosztály eltérő viselkedése aláhúzza a jelosztályozás fontosságát. Az fGn/fBm valós idejű klasszifikációja kritikus feladat, hogy a  $H$  becslés hibáját ne terhelje a számítási bizonytalanságból származó tényező.

### 3.2.6.2 Valós idejű jelosztályozás

Alapja a nyers és szummált jelek  $\hat{H}$  értékének viszonya. Az analízis során szummált jelekre az  $\alpha<1$  és  $\hat{H}_{SSC}<1$  kritérium teljesülése fGn folyamatra utal. Ha pedig az ismeretlen jel amit szummálunk fBm osztályú, akkor a következő relációk érvényesek:  $\alpha>1$ ,  $\hat{H}_{SSC}>1$ . Ebben az utóbbi esetben a  $\hat{H}$  értékét korrigáljuk: a nyers jelekből szummálás nélkül számolunk  $\alpha$ -t, majd a kapott értéket eggyel növeljük meg, így  $\hat{H}=\alpha+1$ . Az fBm-jelet szummálás nélkül analizálva a  $\hat{H}$  elvileg megegyezik a hozzátartozó fGn növekményfolyamatának  $\alpha$  értékével. A valós idejű számításokat ez esetben viszont nem terheli az fBm perzisztenciájából eredő instabilitás és hibalehetőség; a szummálás hatásának elmaradását pedig a skálafüggetlen együttható szintjén (egyet hozzáadva) korrigáljuk (6, 9, 171).

### 3.2.6.3 Pontosság

Mivel a módszer pontossága függ az analizáló ablakok méretétől, azaz a felhasznált skáláktól(199), ezért azok megválasztását minden egyes csúzóablak-méretre ( $M=L$ , megegyezik a jelhosszal) az illeszkedés hibája alapján optimalizáltuk.

A fraktális elemzőmódszerek jellemzésének korábban közölt módszerét követve (32), meghatároztam azon  $\hat{H}_{RT}$ -értékek százalékos arányát, amelyek eleget tettek egy előzetesen definiált pontossági kritériumnak. A paraméterterben változtattam a csúzóablak méretét ( $2^8 \leq M \leq 2^{14}$ ), valamint a generált jel kiterjesztett Hurst-exponensét

( $0 < H_{valós} < 2$ ). A pontossági kritérium a becslés torzítása volt a  $H_{valós}$  értékhez képest (szigorú:  $|\hat{H}_{RT} - H_{valós}| < 0,05$ ; megengedőbb:  $|\hat{H}_{RT} - H_{valós}| < 0,2$ ).

#### 3.2.6.4 Dinamikai érzékenység

Ha hirtelen megváltozik a folyamat  $H$  értéke, annak valós idejű detektálása bizonyos időt vesz igénybe. Hogy megvizsgáljam ennek mértékét, két különböző  $H$ -jú fGn folyamatot fűztem össze, amelyeket különböző  $H_{valós}$  mellett állítottam elő. A dinamikus érzékenységet  $H_{valós}$  lépcsőugrásszerű csökkenésére, illetve emelkedésére  $\hat{H}$ -ben kifejezett válasz jellemezte.

#### 3.2.6.5 In vivo alkalmazás

A valós idejű DFA módszert a Szívsebészeti Klinikán (Semmelweis Egyetem, Budapest, Városmajor) nyitott szívűtét során készült regisztrátumon teszteltem. A méréseket a Semmelweis Egyetem Regonális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta, melyhez a vizsgálatba bevont betegek önkéntes és tájékozott beleegyezésüket adták. Ezt követően a műtéti és aneszteziológiai protokollokhoz illeszkedve az altatott beteg agyi hemodinamikai változásait a non-invazív közeli infravörös spektroszkópiás technológiát alkalmazó eszközzel (203) monitoroztam a szívűtét folyamán<sup>10</sup>. Az eszköz a prefrontális agykéreg meghatározott régióiban a szöveti hemoglobin-koncentráció változásait három hullámhossz mellett detektált attenuáció változásokból számolta ki a módosított Beer–Lambert-törvény segítségével (138). A disszertációban egy mérés során egy kiválasztott régióhoz tartozó HbT-jel, azaz  $\Delta HbT$  (kiinduláshoz képesti szöveti koncentráció megváltozása) idősor vizsgálata szerepel a cikknek megfelelően (9).

#### 3.2.7 Fraktális elemző kód fejlesztése és tesztelése – „Disclosure”

A valós idejű algoritmusok eredeti verzióját Hartmann András<sup>11</sup>, Kocsis László, Hermán Péter és Eke András fejlesztették. Az RT-DFA algoritmust az eredeti szoftver MATLAB környezetben történt nyílt forráskódú implementációján vizsgáltam. A disszertációban

---

<sup>10</sup> Prof. Britton Chance szívességéből, Philadelphiai Egyetem, Egyesült Államok

<sup>11</sup> Az eredeti algoritmust Hartmann András implementálta GNU Linux környezetben (fordító: gcc/g++) mely szabadon terjeszthető a nyílt forráskódú GPL licensznek megfelelően.

bemutatott valós idejű osztályozáshoz szükséges fejlesztés, a numerikus tesztelesek és demonstráció a szerző munkáján alapulnak a referenciaközlemény alapján (9).

### 3.3 A fókusz-alapú multifraktális formalizmus implementációja

#### 3.3.1 A multifraktális algoritmusok

Az analízis kiindulópontja a vizsgált folyamatból diszkrét mintavételezéssel képzett, vagy szintetizáló módszerrel generált idősor:  $X(i)$ ; ahol  $i=1, 2, \dots, L$ . A bemutatott módszerek az időtartományban működnek.

##### 3.3.1.1 Multifraktális DFA

Mindkét módszer esetében az első lépés az, hogy kivonjuk az  $X(i)$  átlagát ( $\langle X(i) \rangle$ ) majd kumulatív szummációval ún.  $Y(j)$  jelprofilt képzünk:

$$Y(j) = \sum_{i=1}^j X(i) - \langle X(i) \rangle. \quad [28]$$

Az így kapott adatsort ezután  $N_s = \text{int}(L/s)$  számú nem-átfedő,  $s$  szélességű ablakra osztjuk fel. A DFA alkalmazása során az összes ( $v=1, 2, \dots, N_s$ ) ablakban eltávolításra kerül az  $y_v$  lineáris sodródás. Ezt követően a [20] egyenlet alapján kiszámoljuk a jelablakokhoz tartozó mértéket, azaz fluktuációt. Behelyettesítve  $\mu=F(v,s)$ -t ([18] és [20] képlet alapján) a [11] egyenletbe, a kapott

$$S_F(q, s) = \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \left\{ \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \{Y[(v-1)s + i] - y_v(i)\}^2 \right\}^{q/2} \right\}^{1/q} \quad [29]$$

összefüggés megadja a DFA skálázási függvényének képletét.

##### 3.3.1.2 Multifraktális SSC

Az SSC-módszer által alkalmazott mérték a szórás, amelynek számolása a jelablak sodródásának lineáris (híd) jellegű eltávolítását követően történik. A skálázási függvénye a [23] egyenlet behelyettesítésével adódik:

$$S_{\sigma}(q, s) = \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \left\{ \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \{Y'[(v-1)s+i] - \langle Y'_v \rangle\}^2 \right\}^{q/2} \right\}^{1/q}, \quad [30]$$

melynek segítségével először írtuk le az SSC-módszer multifraktális kiterjesztését (a standard regressziós sémát követő MF-SSC-t). Az MF-SSC és annak fókusz-alapú változata (FMF-SSC) nem kerül alább kifejtésre, a módszertani részletekért lásd (10). Az FMF-SSC empirikus multifraktálokra adaptált, bimodális verzióját az agyi hemodinamikai jelek értékelése során használtam, leírása a 3.4.5 alfejezetben található.

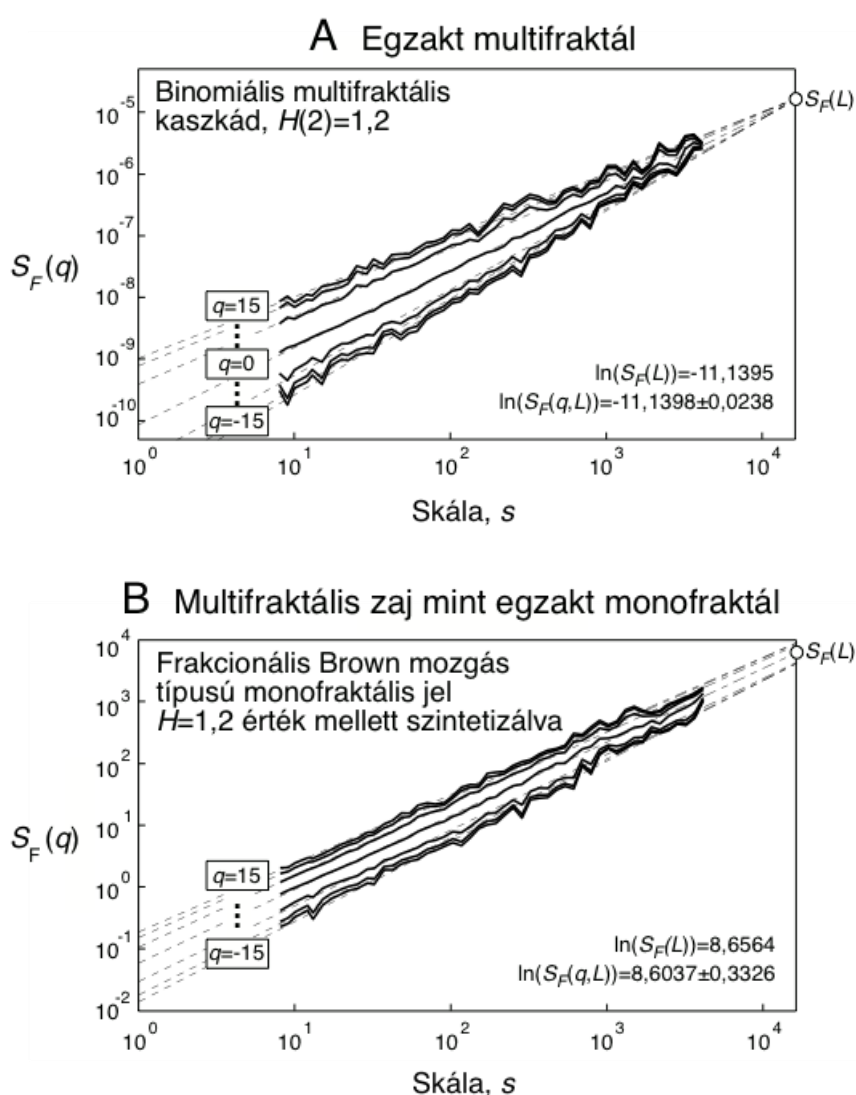
### 3.3.2 A fókusz-alapú regressziós séma

A közvetett multifraktális formalizmus nem-determinisztikus részének alkalmazása függ a skálázási függvény kiszámításához használt mértéktől, és a közti függvény meghatározásának módjától (76). A skálafüggő mennyiség gyakran nem a [11] egyenletnek megfelelő alakot ölt, viszont a különböző módszereket ezen mennyiségen keresztül lehet közös nevezőre hozni. Így minden esetben az elsődlegesen számolt közti függvény a  $H(q)$ , nem pedig  $\tau(q)$  vagy  $\vartheta(q) = q \cdot H(q)$ . A generalizált Hurst-exponensek meghatározásának természetes velejárója a paraméterbecslés torzításból és statisztikai bizonytalanságból adódó hibája. Ennek oka az ún. véges méret hatás, mely a  $H(q)$  függvény viselkedését akár jelentősen is befolyásolhatja; továbbá az ezt követő lépések determinisztikus jellege miatt a  $D(h)$  függvény analitikai tulajdonságaira is hatást gyakorolhat. Ezért a megbízható multifraktális analízisnek az alapja a  $H(q)$  köztifüggvény robusztus becslése, amihez célszerű a homogén skálázási függvény geometriai tulajdonságait mint a regresszió peremfeltételeit figyelembe venni (lásd alább).

A fókusz-alapú regressziós sémának lényeges eleme a különböző momentumokhoz tartozó skálázási függvény-profilok konvergenciája, ahogy az időskála értéke tart a szintetizált jel hosszához. A teljes jelhosszra számított mérték egy  $q$ -tól független skálázási függvényérték, melyet a [11] egyenletbe helyettesített  $s=L$  ad meg:

$$S(q, L) = \left\{ \frac{1}{N_L} \sum_{v=1}^{N_L} \mu(v, L)^q \right\}^{1/q} = \{\mu(v, L)^q\}^{1/q} = \mu(v, L). \quad [31]$$

A skálázási függvénnyel való viszonya alapján ennek a mennyiségnek a logaritmusát *fókusz*nak ( $\ln(\hat{S}(L))$ ), vizuális megjelenését pedig *fókuszpont*nak neveztük el (**4. ábra**). Kiszámításához értelemszerűen csak egy időablakot kell figyelembe venni ( $N_L = 1$ ), ezért [31] a teljes jelre számolt mérték  $q$ -adik hatvány értékének  $q$ -adik gyökét (kitevő:  $1/q$ ) fejezi ki. Következésképpen a momentum-függő skálázási függvény-profiloknak  $q$ -tól függetlenül konvergálnia kell  $\mu(v, L)$ -hoz ( $v=1$ ), ahogy  $s \rightarrow L$ . A fókuszt, mint a skálázási függvény egyik lényeges paraméterét ismertük fel, amely az  $S(q, s)$ -t definiáló egyenlet alapján közvetlenül lehet értelmezni.



**4. ábra.** Skálázási függvény tulajdonságok bemutatása. A közös geometriai tulajdonságokat egy egzakt multifraktál (binomiális kaszkád) és egy egzakt monofraktál (fBm-jel) fluktuációs profiljai szemléltetik, melyeket egy ugyanolyan módon megválasztott  $H(2)=1,2$  érték (élettani jeleknél tipikus) mellett állítottunk elő.

A skálázási függvényértékek hatványtörvény összefüggést követnek, ezen felül a skálák jelhossz felé tartásával konvergálnak az  $S_F(L)$ -hez. A jelhossz mellett számolt értéket illusztrálja a vizuális „fókuszpont”, mely multifraktálok esetében jól definiált, míg monofraktálok esetében „elmosódott”, amit az egyes momentumokhoz tartozó  $\ln(S_F(q, L))$  értékek egy nagyságrenddel nagyobb szórása jelez. Megjegyzendő, hogy  $q > 2$  esetben a fluktuációs profilok kevésbé meredek lefutást mutatnak, míg  $q < 2$  esetben nagyobb meredekség figyelhető meg, amelyet a  $H(q)$  közti függvény fejez ki.

A fókusz segítségével definiálható egy homogén multifraktális modellnek megfelelő módosított regressziós séma, amelyben  $\ln(S(L))$  mint referenciapont szerepel. A homogenitás tehát nem feltételezett, hanem a modell illesztésével biztosított tulajdonság; és azt jelenti, hogy a momentum-függő skálázási profilokra illeszthető egyeneseknek  $s=L$  pontban ugyanazt az értéket kell felvenniük. A lineáris regresszió során a konvergencia peremfeltételének teljesülnie kell, de úgy, hogy  $H(q)$  és  $\ln(S(L))$  becslése egy lépésben történjen (nyilvánvalóan pontosabb előre számolt  $\ln(\hat{S}(L))$ -hez meghatározni a  $\hat{H}(q)$ -t). Ez a megközelítés egy valóban multifraktális modellt alkalmaz, szemben a standard formalizmussal amelynek a  $-q$ -ként alkalmazott monofraktális – regressziós sémája figyelmen kívül hagyja, hogy a mérték különböző momentumaihoz tartozó statisztikák elméletileg egymástól nem lehetnek teljesen függetlenek.

A fókusz-alapú regressziós séma grafikus alkalmazását úgy képzelhetjük el, mintha a homogén multifraktális modellnek megfelelő „legyezőszerű” struktúrát illesztenénk a log-log ábrázolt skálázási függvényre. Ez egyrészt megfelel  $S(q, s)$  és  $H(q)$  [12] egyenlet által kifejezett kapcsolatának, másrészt tartalmazza a  $\ln(\hat{S}(L))$ -t is, amely mint fókuszpont jelenik meg a regressziós modell illesztésének ábrázolása során.

$$\ln(S(q, s)) = \hat{H}(q) \cdot (\ln(s) - \ln(L)) + \ln(\hat{S}(L)) \quad [32]$$

A fókusz alkalmazása köti össze a különböző momentumoknak megfelelő skálázási függvényprofil ( $S_q(s)$ , rögzített  $q$ -ra) regressziós analíziseit, ami tehát a standard multifraktális formalizmustól eltérően nem  $q$  szerint külön-külön történik. A legjobb homogén multifraktális modell megtalálásához a legkisebb négyzetek módszerén alapuló numerikus iterációt alkalmazzuk, melynek lényege a modellnek megfelelő skálázási függvény, valamint a tényleges  $S(q, s)$  eltéréséből adódó hiba (SSE) minimalizálása. Az illesztéshez tartozó SSE-függvény minimumhelye kijelöli a homogén multifraktális modellhez tartozó  $H(q)$  és  $\ln(S(L))$  „legjobb” (lásd 1.4.5. alfejezet) becslését is.

$$SSE = \sum_q SSE(q), \quad [33]$$

ahol egy adott  $q$ -rendű statisztikai momentumhoz tartozó  $SSE(q)$  érték az  $\ln S(q, s)$  illetve az  $\ln \hat{S}(L)$  és  $\hat{H}(q)$  által definiált trendvonal eltéréséből adódik:

$$SSE(q) = \sum_s [\ln(S(q, s)) - \hat{H}(q) \cdot (\ln(s) - \ln(L)) - \ln(\hat{S}(L))]^2. \quad [34]$$

Végső soron a fókusz-alapú regressziós séma a multifraktális elemzés közvetett módszereinek nem-determinisztikus részét érinti. Ez tartalmazza ugyanis a skálázási analízist (módszer-specifikus skálázási függvény számítást), valamint az információvesztéssel járó,  $\hat{H}(q)$ -t eredményező regressziós analízist, amely a standard multifraktális formalizmus alapján momentumonként függetlenül történik. Az ezt követő lépések alkotják a multifraktális elemzés determinisztikus részét (szingularitási analízis), melynek bemenete a  $\hat{H}(q)$ , kimenete pedig a  $D(h)$  a [13-15] képleteknek megfelelően. Áttekintő képet ad erről (10) 3. ábrája, illetve később az agyi hemodinamikai adatokra történő alkalmazást bemutató **6.** és **7. ábra**.

A fókusz-alapú formalizmus beépíthető bármely közvetett megközelítést alkalmazó multifraktális elemzésbe, kézenfekvő továbbfejlesztési lehetőséget teremtve a fentebb részletesen ismertetett standard idő- és idő-frekvenciatartománybeli analízis számára. A standard módszerek fókusz-alapú variánsai (FMF-módszerek: FMF-DFA, stb.) a skálázási függvény számítás módjában különböznek, az ezt követő lépések – melynek elméleti hátterét a skálázási függvény univerzális viselkedése adja, lásd **4. ábra** – a formalizmus determinisztikus részét alkotják, módszertől függetlenül ugyanúgy.

### 3.3.3 A fókusz-alapú multifraktális analízis tesztelése

Tesztelési keretrendszerünket a monofraktális elemzőmódszerek vizsgálatának elvei alapján terveztük meg. Az ehhez szükséges jeleket GB-MFM módszerrel állítottuk elő, melyeknek  $H(q)$  függvénye ismert. A kiterjedt teszteléshez a generátor-paramétereket széles tartományon belül variáltuk. A sztochasztikus binomiális kaszkádokat a multifraktalitás kívánt mértékének megfelelő  $p_1$  modell paraméterrel generáltuk ( $\Delta H_{15} \in \{0,2; 0,3; \dots 0,9\}$ ), amelynek korrelációját FFM-módszerrel módosítottuk a beállított  $H(2) \in \{0,1; 0,2; \dots 1,9\}$  értéknek megfelelően. Az adatpontok számának hatásának



megítéléséhez a tesztelés két különböző jelhossz mellett történt:  $L_1=1024$  és  $L_2=16384$ . A statisztikai analízishez szükséges populációkhoz minden egyes  $(\Delta H_{15}, H(2))$  értékpárhoz és jelhosszanként 50 egyazon  $H(q)$ -val rendelkező realizációt szintetizáltunk, melyek egyediségét a véletlenszerű lépést alkalmazó jelgenerálás biztosítja.

A GB-MFM-nek megfelelően előállított jeleket multifraktális analízisnek vetettük alá, melyhez a DFA algoritmusok standard, illetve fókusz-alapú regressziós sémát alkalmazó változatait egyaránt alkalmaztuk. Minden algoritmus esetében a [11] által definiált skálázási függvény értékeit számoltuk ki a módszerspecifikus mértékek alapján diadikus skálák mentén. A skálázási tartomány megválasztása során figyelembe kell venni, hogy a legkisebb skálánál az analizáló ablakba eső adatpontok kis száma, míg a legnagyobb skálánál az ablakok kis száma okozhat statisztikai bizonytalanságot (32, 199). Ezért az egy skálázási tartománnyal rendelkező szintetizált multifraktálokat az  $s_{\min}=8$ ,  $s_{\max}=L/4$  skálák közötti analitikus skálázási tartományban elemeztük. Általában a felhasznált momentumok rendje:  $\{\forall q \in Z \mid -15 \leq q \leq +15\}$ ; külön jelölve csak azokat az eseteket amikor  $q$  értékeit ettől eltérően választom meg. Bár a momentum rendje akár  $|q|=15$  is lehet, ami numerikusan igen extrém eredményekhez is vezethet és pl. megnyilvánulhat a szingularitási spektrum jobb szárának linearizációjában (75); de a végpont-paraméterek számítása, és a közölt eredményekkel való összehasonlítás indokolja végső soron az általunk alkalmazott  $q$ -tartományt.

A tesztelés során értékeltük a módszerek pontosságát a  $H(2)$ -re és  $\Delta H_{15}$ -re kapott becslések alapján, a kvantitatív vizsgálatok eredményeit lásd (10). Tekintve hogy a multifraktális spektrum számítása során jelentkező numerikus hibák értékelhetetlenné tehetik az analízis eredményét (179), szükség volt kvalitatív jellegű végpontot definiálni. Ennél fogva meghatároztam az invertált („törött”) spektrumok arányát is a szintézis során beállított paraméterek függvényében a standard és FMF módszerek esetében, mely az alkalmazás szempontjából megkerülhetetlen kérdés.

### 3.3.3.1 Illeszkedési pontosság vizsgálata

A fókusz-alapú regressziós séma alapján illesztett homogén multifraktális modell nagyobb hibaösszeget eredményez, mivel a fókusz bevonása merevebbé teszi az eljárást. A modell illesztés statisztikai bizonytalanságát SSE-vel jellemeztük. A fókuszpontot a

standard regressziós séma alapján a skálázási függvény-profilokra momentumonként szabadon illesztett egyenesek extrapolálásával a jelhossznak megfelelő skálán meghatározva különböző  $\hat{S}(q, L)$  eredményt kapunk a különböző momentumokra. Másképp fogalmazva, a skálázási függvény inhomogenitása miatt a „fókuszpont elhomályosodott”, ami hozzájárul az FMF-modell illeszkedésének hibájához.

Ez a robusztusság „ára”, viszont az SSE egy alkalmas indikátora lehet az inhomogenitásnak. Az ideális multifraktálok egy szélsőséges esetet képviselnek ( $SSE \approx 0$ ), ehhez képest kevésbé homogén empirikus jelekre  $SSE \gg 0$ . Az inhomogenitás és SSE összefüggésének megismerése céljából különböző inhomogenitású skálázási tulajdonságot mutató tesztjeleket hasonlítottunk össze. Ehhez a tesztjel populáción bináris logisztikus regressziót végeztem, külön a rövid ( $L_1$ ) és hosszú ( $L_2$ ) jelekre. Az egyik regresszor a fókusz-alapú módszerekhez tartozó négyzetes hibaösszeg (FMF-SSE), valamint ennek aránya a standard regressziós séma illesztésekor kapott MF-SSE értékéhez képest. A függő változó a szingularitási spektrum alakjára utalva annak kvalitását jellemezte: „parabolikus” és „inverz”(=törött) állapotokat jelöl.

Megjegyzendő, hogy átlagos négyzetes hibát (MSE – mean squared error) is számolhatunk. Ha az FMF-SSE értékét az analízis során felhasznált skálák számával osztjuk el, akkor az átlagos négyzetes hiba momentum-függését kapjuk meg. Bár ennek momentumonkénti átlagolásával kapott MSE érték az analízis során felhasznált skálák és momentumok számától független; az iteratív minimumkeresés által azonosított szélsőérték helyét, és így a paraméterbecslést nem befolyásolja.

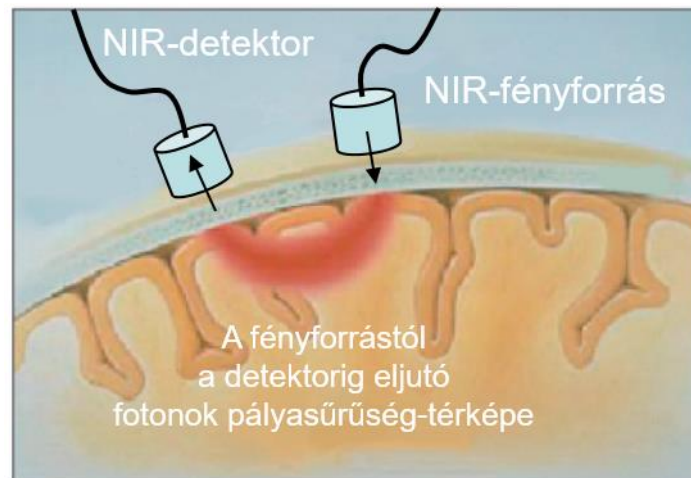
### 3.3.4 Alkalmazott szoftverek

A multifraktális elemzőprogramok fejlesztését és tesztelését, valamint az adatok kiértékelését MATLAB 2012a környezetben végeztem (The MathWorks, Inc., Natick, MA, U.S.A.). Az FMF-alapú eszköztár Nagy Zoltánnal és Eke Andrással közös munka eredményeként született meg (6, 8, 10, 76). A humán NIRS-adatok kiértékeléséhez monofraktális SSC-módszer bimodális skálázási tartomány-adaptív regressziós séma alapján továbbfejlesztett változatát használtam, mely része a „MultiFractool” névre hallgató eszköztárunknak (8, 10, 151). A tanulmányokban a statisztikai analízisekhez minden esetben a Statsoft Statistica 13.2-es programot használtam.

### 3.4 Az életkor hatásának vizsgálata agyi hemodinamikai fluktuációk multifraktalitására

#### 3.4.1 Folytonos hullámú (cw) közeli infravörös spektroszkópia (cwNIRS)

A cwNIRS elvének megfelelően (136) a szóródás révén detektálásra került intenzitások időbeli változásait követi a Hamamatsu NIRO 500 Cerebral Oxygen Monitor készülék (Hamamatsu Photonics, Hersching, Germany). Az eszköz egycsatornás monitorozásra képes (5. ábra) a következő hullámhosszakon: 775 nm, 830 nm, 849 nm és 907 nm. A módosított Beer–Lambert-törvény segítségével (138) meghatározhatóak az oxi- és deoxihemoglobin (valamint ezek összegeként a teljes hemoglobin) kiinduláshoz képesti szöveti koncentrációinak változásai (relatív értékek). A regisztrált HbT fluktuációk az agyi vértartalom (cerebral blood volume, CBV) változásainak dinamikáját követik, míg a HbO és HbR kromofórok dinamikája az oxigenáció hatásait tükrözi.



**5. ábra.** Az agykéreg optikai tulajdonságai a közeli infravörös tartományban (141) alapján. A biológiai szövetek a NIR-hullámhossz tartományban viszonylag transzparensnek, időben változó abszorpciójukért döntő mértékben a hemoglobin felelős. A szöveti szóródás teszi lehetővé a NIR-fotonok topografikus detektálását, melynek mértéke elsősorban a kromofór koncentráció változástól függ. Az eltérő hullámhossz-függő optikai tulajdonság miatt a szöveti elnyelés változásaiból következtetni lehet a relatív oxi- és deoxihemoglobin szintre.

#### 3.4.2 Adatgyűjtés

Az életkor hatását bemutató multifraktális analízishez a munkacsoport egy korábbi tanulmányának NIRS-adatait használtam fel (25). A fényforrás és a detektor egy tömör gumiburkolatban foglalnak helyet, melyek együttese alkotja a mérés során a homlokra (a szemöldök- és hajvonal közé) felhelyezett optódot. A 4 cm-es forrás-detektor távolság kb. 2 cm-es penetrációs mélységet biztosított (204), ezért a regisztrált jel dinamikáját az agykéregben zajló folyamatok alakították. A nyugalmi mérésekben résztvevő személyek egy kényelmes karosszékben foglaltak helyet, az optódot fénykizáró árnyékolással láttuk el. A NIRS-jelek egy kellően hosszú – kb. 2,5 órás – megfigyelési időablakon belül jellemző prefrontális agykérgi hemodinamikát tükrözték ( $L=2^{14}$  adatpont, **6.A ábra**), amely a bimodális fraktális analízis szempontjából elégséges reprezentációt biztosított (8). Érzelmileg semleges hatású és mentálisan nem megterhelő olvasás/videónézés engedélyezett volt az éber állapot fenntartása érdekében. A nyugalmi mérések során a mintavételi frekvencia  $f_s=2$  Hz volt<sup>12</sup> ( $f_s$ : sampling frequency), amely a viszonylag lassú hemodinamikai választ megfelelően reprezentálta. Minden vizsgálatban résztvevő személy esetében egy mérés történt, melynek végén a HbO, HbR és HbT meghatározott koncentráció-változásai egy tabulált szövegfájlban kerültek eltárolásra,. Az eszköz zaját ún. „mock brain” mérés segítségével lehet megállapítani, amelyhez az optódot az alany helyett egy az agyszövet abszorpciós és szórási ( $\mu_a=0,099$  mm<sup>-1</sup>,  $\mu_s=10,96$  mm<sup>-1</sup>) tulajdonságaival megegyező optikai karakterisztikájú gumikocsonyára<sup>13</sup> kellett elhelyezni. A műszeres zaj teljesítménye elhanyagolhatónak bizonyult az *in vivo* mérésből származó nyugalmi hemodinamikai fluktuációkhoz képest (25).

### 3.4.3 A vizsgált személyek

Munkacsoportunk 52 egészséges önkéntest (28 nő, 24 férfi) vont be a Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága által jóváhagyott tanulmányba (25). A résztvevők tájékoztatást és állapotfelmérést követően tájékozott beleegyező nyilatkozatot adtak a mérés előtt, amely elvégzésének feltétele volt a neurológiailag negatív kórelőzmény, és hogy a vizsgálat időpontjában ne álljon fenn ismert és nem

---

<sup>12</sup> A nyitott szívű mérések során egy másik, 16-csatornás eszközt használtam, ott a mintavételi frekvencia 3,3 Hz volt.

<sup>13</sup> Prof. Britton Chance (University of Pennsylvania, Philadelphia, U.S.A.) szívességéből

megfelelően kezelt betegség. Az életkor és a nem hatásának tisztázása céljából a résztvevőket az alábbi csoportokba soroltuk: fiatal nők ( $Y_F$ ,  $n=9$ , életkor $<45$  év), fiatal férfiak ( $Y_M$ ,  $n=14$ , életkor $<45$  év) idős, azaz posztmenopauzális korba lépett nők ( $E_F$ ,  $n=19$ , életkor $\geq 45$  év) és idős férfiak ( $E_M$ ,  $n=10$ , életkor $\geq 45$  év). A korhatár megállapítása tehát az aktuális ösztrogénhatás jelenléte alapján történt nők esetében, a férfi csoportok pedig életkor szerint egyeztetettek voltak.

### 3.4.4 NIRS-jelek előkezelése: CBSI

A multifraktális elemzéseket egyaránt elvégeztük a nyers valamint CBSI-vel előkezelt NIRS-jeleken. Ez a kétosztatúság jellemző volt a teljes hátralevő kiértékelési folyamatra. A korreláció alapú előkezelés (159, 165) célja a hemodinamikát korreláló szisztémás hatások (mint pl. fejmozgás) csillapítása illetve eltávolítása. A CBSI-előkezelt jelek kiszámításához a HbO és HbR szóránhányadosára van szükség:  $^{CBSI}HbT = \frac{1}{2} \cdot (HbR - (^O\sigma(N)/^R\sigma(N)) \cdot HbR) + \frac{1}{2} \cdot (HbO - (^R\sigma(N)/^O\sigma(N)) \cdot HbO)$ . Az így kapott, előkezelt HbT-jelek tekinthetők az antikorreáló lokális hemodinamika és a neuronális aktivitást kísérő oxigénfogyasztás által dominált folyamat lenyomatának.

### 3.4.5 A NIRS-jelek multifraktális analízise

#### 3.4.5.1 HbT varianciaprofiljainak meghatározása, HbO és HbR komponensek

Az agyi hemodinamikai jelek multifraktális analízisét multifraktális SSC-módszer segítségével végeztem el, vagyis felhasználva a [30] által definiált skálázási függvényt. Az analitikus skálázási tartomány alsó határa  $s_{min}=16$  adatpont volt, vagyis a gyors és bizonyos karakterisztikus frekvenciájú folyamatok (pl. szívverés) által uralt kis ablakméreteket az analízisből kizártam, melyek gyenge autokorreálója nem fraktális eredetű volt (25). Ezek a gyors szisztémás hatások ugyanakkor a HbO–HbR-korreálót növelték. A fraktális autokorreálót mutató lassú dinamika megragadása viszont a lehető legnagyobb skálaátfogást kívánta meg (8), amit  $s_{max}=8192$  biztosított. Az  $S_\sigma(2, s)$  kiszámítása összesen 60, egymást mértani sorban követő skálaértékek mellett történt a kumulált idősor nem-átfedő időablakainak szórása alapján. Az SSC-módszer által használt mérték alapján a  $q=2$  mellett meghatározott skálázási függvény értékek alkotják a mért hemodinamikai jelek linearitás szabályait követő varianciaprofilját (**6.B ábra**),

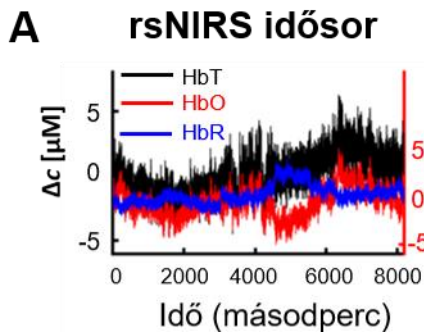
míg a  $q \neq 2$  esetében kapott értékek – lásd a multifraktális analízisről szóló következő alfejezetet – a rendszer dinamikájának nem-linearitásait tükrözik (194, 195).

Mivel  $HbT = HbO + HbR$ , ezért varianciájuk között<sup>14</sup> –  ${}^T S_\sigma(2, s)$ ,  ${}^O S_\sigma(2, s)$  és  ${}^R S_\sigma(2, s)$  – explicit kapcsolat van, amelyet a Bienaymé-formulával lehet leírni (8):

$${}^T S_\sigma(2, s)^2 = {}^O S_\sigma(2, s)^2 + {}^R S_\sigma(2, s)^2 + 2r_\sigma(s) \cdot {}^O S_\sigma(2, s) \cdot {}^R S_\sigma(2, s). \quad [35]$$

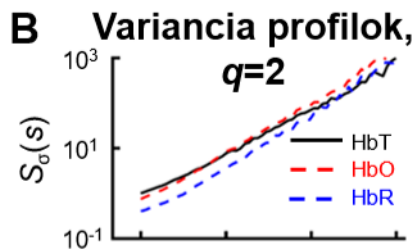
Az egyenletben szereplő új változó a skálafüggő fraktális keresztkorrelációs együttható,  $r_\sigma(s)$  (6.D ábra). Ezt átrendezés után kifejezve:

$$r_\sigma(s) = \frac{{}^T S_\sigma(2, s)^2 - {}^O S_\sigma(2, s)^2 - {}^R S_\sigma(2, s)^2}{2 \cdot {}^O S_\sigma(2, s) \cdot {}^R S_\sigma(2, s)}. \quad [36]$$



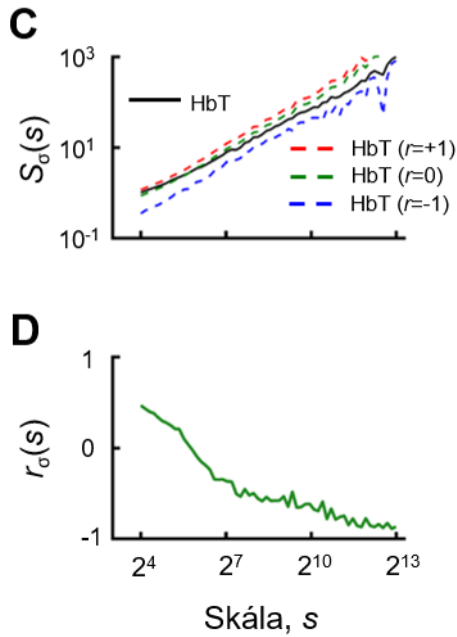
**6. ábra.** NIRS-jelek különböző reprezentációi (←).

(A) Nyugalmi állapotban NIRS-méréssel regisztrált kromofór koncentráció változások az idő függvényében (30 éves női alany).



(B) A különböző komponensek varianciaprofilja *in vivo* (ugyanahhoz a személyhez tartozik mint az A panelen látható idősor).

<sup>14</sup> A jeltípusokat bal felső indexben jelzem (T – HbT; O – HbO; R – HbR; OR – oxo- és deoxihemoglobin kapcsolata).



(C) Elméleti HbT varianciaprofilok különböző mértékű skálafüggő keresztkorreláció esetén, ahol a HbO és HbR varianciaprofil megegyezik a B panelen láthatóval.

(D) A mért HbO és HbR között számolt keresztkorrelációs együttható a skála függvényében. Az  $S_\sigma(s)$  rövidítés a  $q=2$  esetet jelzi, ahol  $\sigma$  alsó index a választott multifraktális módszer (SSC) által használt mértékre utal.

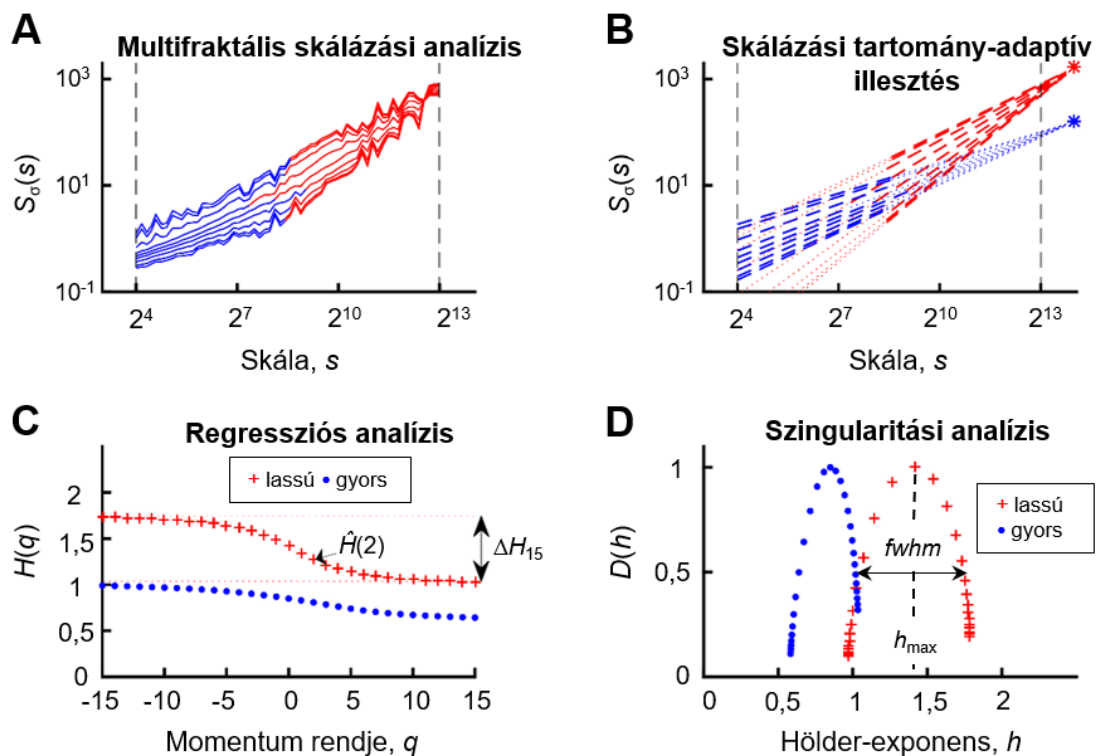
### 3.4.5.2 Fókusz-alapú és bimodális regressziós modell

A multifraktális analízis a korábban megadott  $q$ -értékek mellett történt (-15 és +15 között). A negatív  $q$  értékek a kis amplitúdójú (nagy frekvenciájú), míg a pozitív  $q$  értékek a nagy amplitúdójú (kis frekvenciájú) folyamatokat emelik ki (10, 189). A szingularitási spektrum meghatározásához a [13-15] által alkotott formalizmust követtük, melyhez előzetesen figyelembe vettük az SSC skálázási függvényének ([30]) konvergenciáját. Vagyis a regressziós analízis a fókuszpont figyelembevételével történt ([32]), amely így a multifraktális elemzés robusztusságát biztosította (10). Továbbá, a jelenség általában bimodális természete (25) miatt skálázási tartomány-adaptív bimodális analízis elvégzésére volt szükség. A kétosztatúság spektrális reprezentációjában a nagyobb frekvenciákat átfogó tartományban kevésbé korrelált teljesítmények mellett a kisebb frekvenciákon korreláltabb teljesítmények jelentek meg, egyaránt skálafüggetlen szerveződést mutatva (25). Az alkalmazott módszer által azonosított momentum-függő töréspontok ( $s'(q)$ ) (8) választották el a jel dinamikai tartományait: egy gyors (általában kevésbé korrelált) komponenst, amely az alacsony időskálákat; és egy lassú (általában erősen autokorrelált) komponenst, ami a magasabb időskálákat uralja (7.A ábra). A módszer lényege a bimodális regressziós sémát alkalmazó modell illesztése a legkisebb négyzetek módszere alapján. Numerikus szempontból tehát a minimalizálandó célfüggvény az SSE, a szélsőérték helyét – ezáltal a becsülni kívánt paraméterek értékét

– pedig egy *belsőpontos* algoritmus (205) keresi meg (MATLAB: Optimization toolbox / fmincon függvény – 'interior-point'). Ez a numerikus módszer az egyes iterációkban az elvárt peremfeltételek (pl. monoton csökkenő  $\hat{H}(q)$ ) teljesülését is ellenőrzi. Az algoritmus végső soron a skálázási tartományok legjobb adaptív meghatározását tette lehetővé, mivel iteratív módon minimalizálta a modell illeszkedésének hibáját:

$$SSE(s'(q)) = \sum_{q=-15}^{15} \left[ \sum_{s=s_{min}}^{s'(q)} \left( {}^f\hat{H}(q) \cdot (\ln s - \ln L) + \ln {}^f\hat{S}_\sigma(L) - \ln S_\sigma(q, s) \right)^2 + \left( {}^s\hat{H}(q) \cdot (\ln s - \ln L) + \ln {}^s\hat{S}_\sigma(L) - \ln S_\sigma(q, s) \right)^2 \right], \quad [37]$$

ahol  $\ln({}^f\hat{S}_\sigma(L))$  és  $\ln({}^s\hat{S}_\sigma(L))$  a gyors és lassú komponenshez tartozó fókuszok (7.B ábra). A modellben két közti függvény illesztés történik ( ${}^f\hat{H}(q)$  és  ${}^s\hat{H}(q)$ ), ami a regressziós egyenesek meredekségeinek momentum-függését mutatja, (7.C ábra) amelyekből származtatható a gyors és lassú komponens multifraktális spektruma (7.D ábra).



**7. ábra.** Bimodális multifraktális SSC lépései az előző ábra adatai alapján. (A) A multifraktális SSC módszer lényege a varianciaprofilok momentumok mentén történő általánosítása. Az egyes jelkomponenseket kék (gyors) és piros (lassú) színnel jelöltem. (B) A fókusz-alapú modellt követő hatványfüggvény-sereg illesztése a két komponens esetében külön-külön történt. (C) A generalizált Hurst-exponens függvényeket ( $H(q)$ )



a momentum rendjének függvényében ( $q$ ) ábrázoltam. A numerikus iterációval azonosított legkisebb illeszkedési hibájú ( $s'(q)$  törésponthoz a [37] egyenlet szerint tartozó  $SSE(s'(q))$ ) modell adja a komponensekhez ( $f$  – gyors,  $s$  – lassú) tartozó fókuszpontok (\*) és  $H(q)$  függvények legjobb becsléseit:  $\ln({}^f\hat{S}_\sigma(L))$ ,  $\ln({}^s\hat{S}_\sigma(L))$ ,  ${}^f\hat{H}(q)$  és  ${}^s\hat{H}(q)$ . **(D)** Szingularitási spektrumok. *Multifraktális végpont-paraméterek*: a legnagyobb szingularitási erősséghez ( $D=1$ ) tartozó maximális Hölder-exponens ( $h_{\max}$ ) jelentése nagymértékű átfedést mutat a globális LRC mértékét kifejező  $H(2)$  paraméterrel. A lokális skálafüggetlen tulajdonság eloszlását fejezik ki a  $H(q)$ -hoz tartozó  $\Delta H_{15}$  és a  $D(h)$ -hoz rendelhető  $fwhm$  (full width at half maximum) paraméterek.

Az LRC mértékét maximális Hölder-exponens ( $h_{\max}$ ) és monofraktális Hurst-exponens ( $\hat{H}(2)$ ) segítségével jellemeztük. A multifraktalitás erősségét a  $\Delta H_{15}=H(-15)-H(15)$  és a  $D(h)$  csúcsertékének 50%-ához ( $0,5 \cdot D_T=0,5$ ) tartozó spektrális szélesség ( $fwhm$ ) paraméterekben adtuk meg (189, 206). Az agyi hemodinamika ezen multifraktális végpont-paramétereit tüntetik fel az **7. ábra** alsó paneljei.

### 3.4.6 A HbO–HbR-kapcsolat vizsgálata

#### 3.4.6.1 Skálafüggő keresztkorrelációs együttható

Az HbO és HbR varianciaprofiljából [36] alapján számolható paraméter, mely kifejezi azt, hogy az adott időskálához tartozó HbO- és HbR-fluktuációk egymás hatását erősítik ( $r_\sigma(s)>0$ ), vagy gyengítik ( $r_\sigma(s)<0$ ), vagy esetleg nem befolyásolják ( $r_\sigma(s)=0$ ). Az  $r_\sigma(s)$ -t eredményező fraktális keresztkorrelációs analízis az alkalmazott számítási lépések és sorrendjük tekintetében nagyon hasonló az ún. detrended keresztkorrelációs analízishez (166); egyedül az alkalmazott mértékben mutatkozik eltérés. A hivatkozott cikk szerzői a trendeltávolítást követően a jelablakokhoz tartozó fluktuációt számolták, míg a mi megközelítésünk a hídrend-eltávolítást követő szórás számításán alapszik. A standard módszerekkel – Pearson, illetve Spearman szerint – számolt korrelációs paraméterekkel szemben a skálafüggő keresztkorrelációs együtthatók nem csak a stacionárius jelek kapcsolatának erősségét képesek mérni. További eltérés a jel mentén átlagolt Pearson-féle korrelációs együtthatóhoz viszonyítva a számítási lépések eltérő sorrendje: a skálafüggő keresztkorreláció esetében az ablakok átlagolását követi a korreláció számítása. Megjegyzendő, hogy előbbi paramétert szokásos a lineáris kapcsolat erősségét jelző mérőszámnak tekinteni, míg a Spearman-féle korrelációs együttható ennél kiterjedtebben értelmezhető, mivel azt nem-lineáris kapcsolatokat is befolyásolják (207).

#### 3.4.6.2 Multifraktális kovariancia analízis

Az FMF–SSC-módszer kétváltozós kiterjesztésével a hosszú távú keresztkorreláció skálázási tulajdonságai vizsgálhatóak. A HbO és HbR között számolt skála- és momentumfüggő kovariancia ( $Cov$ ) segítségével elemezhető az oxi- és deoxihemoglobin kapcsolt fluktuációiból származó multifraktalitás. Ennek skálázási függését leíró hatványfüggvényében a kétváltozós generalizált Hurst-exponens függvény,  ${}^{OR}H(q)$  szerepel:

$${}^{OR}S_{Cov}(q, s) = \left[ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} {}^{OR}|Cov|^q(v, s) \right]^{1/q} \propto s^{{}^{OR}H(q)}. \quad [38]$$

A bimodális skálázási tulajdonság miatt a gyors és lassú komponensekhez külön  ${}^{OR}H(q)$  függvényt a HbO–HbR kovarianciaprofilok skálázási-tartomány adaptív regressziós analízisével becsültük meg. Természetesen a [13-15] egyenleteket alkalmazva számolhatóak a HbO–HbR-kapcsolathoz tartozó szingularitási spektrum és multifraktális végpontok. A kovariancia esetében a valódi skálafüggetlenség feltétele, hogy az  ${}^{OR}\hat{H}(q)$  függvény jelentős különbséget mutasson az  ${}^R\hat{H}(q)$  és  ${}^O\hat{H}(q)$  átlagához képest. A megfelelő  $\hat{H}(q)$  függvények birtokában tehát szükségeszerű ennek az összehasonlításnak az elvégzése.

### 3.4.7 Az empirikus adatok valódi multifraktalitásának tesztelése

#### 3.4.7.1 Valódi multifraktalitás és bimodalitás vizsgálata

A robusztus multifraktális algoritmusok – mint pl. az FMF-SSC – hajlamosak realisztikus  $D(h)$ -t eredményezni, még valódi multifraktalitás hiányában is (176, 189, 208). Ennek a felismerésnek megfelelően el kell végezni az empirikus adatok kvalitatív vizsgálatát, amelyet mi a következő alfejezetekben leírt szempontok szerint hajtottunk végre. A további analízisből kizárásra került minden idősor, amelyről kiderül, hogy nem tekinthető a tesztek alapján valódi korrelációs típusú multifraktálnak (azaz nem illik rá az a sztochasztikus modell amit előzőleg feltételeztünk a mért hemodinamikai jelekről).

#### 3.4.7.2 Skálázási tulajdonság (hatványfüggvény) kimutatása

A fraktalitás a frekvenciatartományban a teljesítménysűrűség-spektrum fraktális szerveződése alapján azonosítható. Ezt az  $f^\beta$  modell fejez ki (lásd **8. ábra** és (6, 32)), melynek megléte ellenőrizendő a fraktális analízis előtt a jel skálázási tartományán belül;

ehhez Clauset és mtsainak ajánlásait követtük (208). Az idősorok spektrális indexét  $^{\text{low}}\text{PSD}_{w,e}$  módszerrel becsültük (6), majd  $n=100$  helyettes idősort állítottunk elő SSM segítségével, ugyanolyan jelhossz és  $\beta$  mellett (193). A tesztelés során meghatározott  $p$ -érték azon helyettes idősorok aránya, melyben az egyedi frekvenciákhoz tartozó teljesítmények eloszlása a Kolmogorov–Smirnov-statisztika alapján az eredeti idősornál kevésbé közelíthető hatványtörvény összefüggéssel. Ez a megközelítés bármilyen eredetű skálafüggetlen adatra használható (lásd pl. (209-211)).

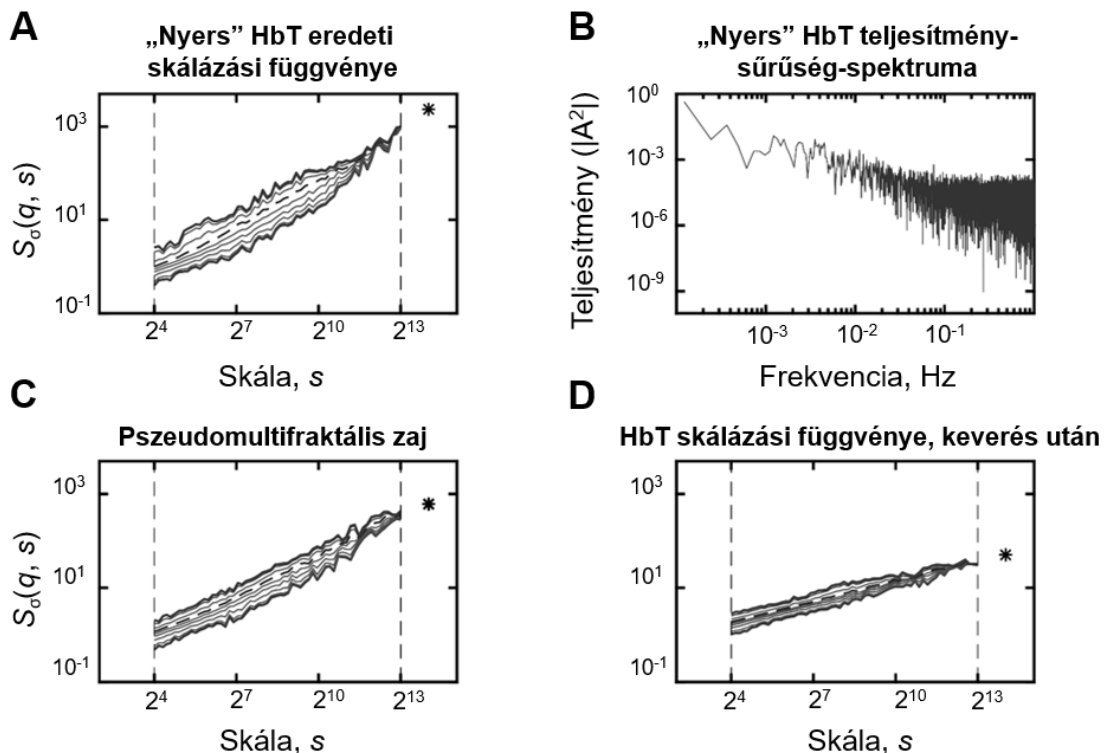
### 3.4.7.3 *Pszeudomultifraktális zaj elkülönítése*

A multifraktális zaj (189) elkülönítendő a valódi multifraktalitástól, melyet különböző véletlenszerű keverést alkalmazó technikák segítségével lehet megtenni, mint amelyet pl. a csapadékmennyiség változásaira (212) vagy a pszichológiai reakció időkre (213) alkalmaztak. A pszeudomultifraktalitást a Hölder-exponensek  $D(h)$ -hoz tartozó korlátos értéktartományának mint véges intervallumnak a szélessége alapján is meg lehet ítélni, amit pl. elektroencefalogramok esetében mutattak meg (195, 214). Jelen esetben a mono- és multifraktalitás elkülönítésére egy adaptív tesztelést alkalmaztunk, amely szemléletében rokonságot mutat néhány korábbi tanulmányban ismertetett módszerrel (179, 189). A monofraktálokhoz tartozó multifraktalitás Grech és Pamuła által ismertetett mértéke ténylegesen jóval keskenyebb spektrumot jelez, mint ami a valódi multifraktálok jellemzi (179, 189). Tekintettel a  $H(q)$  és  $D(h)$  közötti determinisztikus kapcsolatra, a mi változatunk analóg módon  $\hat{H}(q)$  értékkészletének tartományára (szélességére) épül. A mono- és multifraktalitás elkülönítésének alapja az hogy a pszeudomultifraktalitás esetében a regressziós egyenesek meredeksége jelentősen kevésbé széttartó a valódi multifraktálokéhoz képest (**8.C ábra** és (151)). Ez alapján minden idősorhoz 100 azonos hosszúságú és  $H(2)$  értékű DHM-jelet állítottunk elő (192), melyet FMF–SSC-módszerrel elemeztünk. Ezt követően a normális eloszlás megléte alapján egymintás t-próbával vagy Wilcoxon-tesztelést vizsgáltuk, hogy a generált monofraktálokhoz tartozó  $\Delta H_{15}$  minta középértéke szignifikánsan kisebb-e (egyoldalas összehasonlítás,  $\alpha_s=0,05$  küszöb), mint az eredeti idősorra számolt  $\Delta H_{15}$  érték. Egy valódi multifraktál esetében ez várható, mert a monofraktális generáló algoritmus nem tudja reprodukálni a lokális szinguláris viselkedést. Valójában minél inkább széttartóak a  $\hat{H}(q)$ -nak megfelelően a momentum-függő skálázási függvény profilokra illesztett,

fókuszpontba konvergáló egyenesek (melyet a nagyobb  $\Delta H_{15}$  jelez), annál nagyobb valószínűséggel tudunk „igazi” multifraktált azonosítani.

#### 3.4.7.4 Korreláció és eloszlás-típusú multifraktalitás elkülönítése

A multifraktalitás hamis látszatát keltheti a jel értékeinek kiszélesedett és hatványtörvény szerint lecsengő valószínűségi sűrűségfüggvénye, amelyet el kell különíteni a tisztán LRC eredetű mutató esetektől (76, 176). Ennek érdekében minden valós idősorból 100 véletlenszerű permutációval tesztidősorokat állítottunk elő, amelyek az eljárás során elvesztették LRC tulajdonságaikat, viszont eloszlásuk nem változott (**8.D ábra**). A tesztidősorokat multifraktális analízisnek vetettük alá és a  $q=2$ -höz tartozó  $\hat{H}(2)$  értékeket (ez jellemzi az LRC mértékét) hasonlítottuk össze az eredeti idősorhoz tartozó  $\hat{H}(2)$ -vel. A statisztikai vizsgálat egymintás t-próba volt normális eloszlás esetén, egyébként Wilcoxon-tesztet használtam. Egy idősort LRC-multifraktálnak tekintettünk, ha a permutáció után kapott  $\hat{H}(2)$  értékek szignifikánsan kisebbnek bizonyultak a valós esethez képest.



**8. ábra.** A skálafüggetlen tulajdonság kimutatása és multifraktalitás eredetének vizsgálata – pseudomultifraktális zaj és eloszlási típusú multifraktalitás eseteinek elkülönítése. (A) HbT-jel skálázási függvénye,  $S_\sigma(q, s)$ ;  $q$ : momentum rendje,  $\sigma$ : SSC

módszer. **(B)** HbT teljesítménysűrűség-spektruma. **A:** amplitúdó. **(C)** Ugyanolyan hosszúságú ( $L$ ) és  $H(2)$  paraméterű monofraktális jel „pszeudomultifraktalitása”. Míg Grech és Pamuła empirikus  $\Delta H_{15}$  küszöböt használt a mono- és multifraktalitás elkülönítésére (pl.  $L=2^{14}$  esetben 0,12), az általunk alkalmazott megközelítés azonos jelhossz mellett  $H(2)$ -függő küszöböt definiált a statisztikailag szignifikáns különbség alapján (mivel a monofraktálokhoz tartozó  $\Delta H_{15}$ -küszöb függ a jelhossztól és a Hurst-exponenstól). **(D)** Permutált HbT-idősor skálázási függvénye. Valós jelek multifraktalitása eredete lehet disztribúciós és/vagy korrelációs típusú. Egy tisztán LRC-típusú multifraktál a keverés után a fehér zajéhoz hasonló skálázási függvényt ad, a valós idősorhoz képest általában jelentősen kisebb, 0,5-höz közeli  $\hat{H}(2)$  értékkel. A gyakorlatban mindkét eredet jelen van, viszont a permutáció csak a hosszú távú korrelációt eliminálja. Ezért egy döntően korrelációs típusú multifraktál esetében a keverés utáni  $\hat{H}(2)$  megközelíti, de nem éri el a korrelálatlan jelek Hurst-exponensére elméletileg jellemző 0,5-ös értéket.

### 3.4.7.5 NIRS-jelek bimodalitásának kimutatása

A bimodalitás vizsgálatához minden alany esetében F-tesztet végeztem el az unimodális és bimodális modell becslés SSE által kifejezett hibájának szabadsági fokok számával normalizált arányára

$$F = \frac{\left( \frac{SSE_{uni} - SSE_2}{p_{bi} - p_{uni}} \right)}{\left( \frac{SSE_2}{n_{S(q,s)} - p_{bi} - 1} \right)}, \quad [39]$$

ahol az „uni” alsó index az unimodális illeszkedésre vonatkozik (ami kisebb számú paramétert jelent, „töréspont” nincs), míg a „bi” alsó index a skálázási tartomány adaptív bimodális módszerre vonatkozik („töréspont” van, nagyobb számú paraméter). Ennek megfelelően  $p_{uni}$  az unimodális regressziós sémához tartozó modell paraméterek számára (egy fókusz és  $p_{uni}$  a felhasznált momentumok száma:  $p_{uni}=32$ ), míg  $p_2$  a bimodális regressziós sémához tartozó modellre vonatkozik ( $p_{bi}=2p_{uni}=64$ ). Figyelembe véve a 31 különböző statisztikai momentumot és 60 különböző skálát, az egyes modelleket összesen  $n_{S(q,s)}=31 \cdot 60=1860$  skálázási függvényértékre illesztettem.

### 3.4.8 In silico végzett vizsgálatok

Az eredmények értelmezését segítő egyszerű koncentrált paraméterű modellek részletes leírásától terjedelmi és didaktikai okokból eltekintek. Alábbiakban a módszertant kivonatos formában ismertetem, az eredmények és a megbeszélések vonatkozásában a

neuro- és hemodinamikai modellezés élettani szempontból lényeges eredményeit és konklúzióját írom le. Részleteket lásd (11) függelékében.

#### **3.4.8.1 Neurodinamikai szimuláció – „homokdűne”-modell**

A neurovaszkuláris csatolás miatt az rsNIRS-jeleinkben rögzülnek az idegi tevékenységhez köthető hemodinamikai fluktuációk is. Ezek eredete a mérési térfogatba vetülő axonális kapcsolatok (111) által a neuronok dendritikus bemenetén (ioncsatornák szintjén) létrejövő ún. bejövő aktivitás, amelynek autokorrelált (skálafüggetlen) jellege a neuronális integráció és az NVC során keletkező hemodinamikai jelben is megmutatkozik (215). Ezzel összhangban a bejövő aktivitást reprezentáló hálózat integrált kimeneti válaszát az önszerveződő kritikalitás (self-organized criticality, SOC) „homokdűne”-modellje alapján szimuláltuk (216). Ez egy nyitott nem-egyensúlyi dinamikájú rendszer, melynek perturbációját a véletlenszerűen kiválasztott bemenetére érkező homokszem képezi. A SOC állapotú rendszerekben a kis (egyedi) perturbációkra a rendszer hajlamos lavinaszerű (térbeli skálákat átfogó) relaxációs választ adni. Az eredeti publikációban (216) a hálózat különböző méretű négyzetrácsokat jelentett, melynek csúcsait az egyes rácspontok adták. Az aktuális szimulációkhoz az agyra jellemző skálafüggetlen topológiát jobban reprezentáló „kisvilágság” tulajdonságú gráfokat állítottunk elő Watts és Strogatz közleménye alapján (217). Ez egy alacsony átlagos úthossz mellett magas csoportterösségi együtttható<sup>15</sup> hálózatot ír le, amelynek csúcsain (mint bemeneti pontokon) a szimuláció során egy adott küszöbértékig halmozódtak a véletlenszerűen beérkező homokszemek.

#### **3.4.8.2 Hemodinamikai szimuláció – ballon-modell**

Tekintve, hogy kifejezetten kértük alanyainkat, hogy tartózkodjanak a fejmozgásoktól; a nyers NIRS-regisztrátumok döntően szisztémás szív- és érrendszeri eredetű, valamint lokális vaszkuláris és neuronális eredetű hatások keverékét tükrözik. Az oxi- (HbO) és a deoxihemoglobin (HbR) kapcsolatának dinamikáját ezek a tényezők korrelált vagy antikorrelált módon alakítják. A korreláció-alapú előkezelés (CBSI) egy olyan

---

<sup>15</sup> Klaszteresedést mutató hálózat, melyben az egyes csúcsokat élszomszédjának élszomszédjához általában közvetlen él is összeköti, vagyis a „barátom barátja a barátom”; matematikailag leírható.

jelfeldolgozási lépés, amelynek célja a neurogén és vazogén fluktuációk tisztább elkülönítése a HbO–HbR-kapcsolatra kifejtett eltérő hatásuk alapján. Ezt a kapcsolatot időben változó és eltérő mértékben befolyásolják a neuronális aktivitáshoz rendelhető oxigén extrakció, valamint lokális és szisztémás vaszkuláris események. Annak érdekében hogy tisztázzuk ezen hatások szerepét, a funkcionális hyperaemiának megfelelő perturbációt *in silico*, a szimulált HbO és HbR jelek keresztkorrelációján keresztül vizsgáltuk.

A Buxton és mtsai által leírt ballon-modell (218) az agykérget perforáló artériához tartozó kiserek egy koncentrált paraméterű biofizikai modellje. Eszerint a regionális vaszkuláris kompartment viselkedését annak viszkoelasztikus tulajdonságai határozzák meg. A ballon aktuális térfogata az artériás vérbeáramlás és a vénás vér kiáramlás viszonyától függ. Állandó agyi oxigénfogyasztás mellett az utóbbi tényező dominálja – a ballanon belüli vér oxigéntartalma révén – az oxigenizációtól függő mérhető paraméterek időbeli lefolyását, mint pl. BOLD (218) vagy HbO- és HbR-jeleket. Ez a modell széles körben alkalmazott az fMRI-vel és fNIRS-sel detektálható agyi aktiváció által kiváltott tranzienst áramlásfokozódás hemodinamikai értelmezésére. Cui és mtsai (165) ezen modell segítségével adtak magyarázatot a fejmozgást kísérő tranzienst hemodinamikai perturbációk során a NIRS-sel mérhető HbO( $t$ ) és HbR( $t$ ) jelek közötti mozgó keresztkorrelációjának (Pearson szerint, időablak:  $t=5$  s) változásaira (+1 irányba történő tolódás). Jelen munkában az élettani értelmezés, különös tekintettel HbO–HbR-kapcsolatra vonatkozó eredmények interpretálása érdekében végeztem szimulációkat.

### 3.4.9 Leíró statisztikai analízis

A független minták normális eloszlását Shapiro–Wilk-próbával ellenőriztük, az eredmény függvényében a hasonlítottuk össze a medián-, vagy átlagértékeket, illetve a normalitás a lineáris regresszióknak is feltétele volt. A varianciák homogenitásáról Levene-teszttel győződünk meg a paraméteres próbák alkalmazása előtt. A szignifikancia küszöbértéke  $\alpha_s=0,05$  volt, vagyis a statisztikai analízis eredményét konvencionálisan  $p<0,05$  esetben tartottuk szignifikánsnak. Ezen tipikus küszöbérték érvényes az értekezésben bemutatott legtöbb statisztikai vizsgálatra is; ahol ettől eltértek, azt külön jelzem.

#### 3.4.9.1 Az életkor és a nem hatásának vizsgálata

A legtöbb esetben egyváltozós két szempontú ANOVA teszttel hasonlítottuk össze a multifraktális végpont-paramétereket és  $r_\sigma(s)$ -t külön-külön mint függő változókat, megengedve az életkor és a nem (ANOVA faktorai) közötti interakciót is. A szignifikáns eredményeket Tukey-féle post-hoc teszttel ellenőriztük. Amennyiben az ANOVA feltételei nem teljesültek, a csoportátlagokat Welch-próbával kell összehasonlítani (ami a t-próba inhomogén varianciákra korrigált változata). Ha normális eloszlás feltétele nem teljesült, akkor a mediánokat Mann–Whitney-próbával vetettük össze.

Többszörös ANOVA (MANOVA) segítségével detektáltuk a regressziós analízissel közvetlenül becsült paraméterek ( ${}^s\hat{H}(2)$ ,  ${}^f\hat{H}(2)$ ,  $\ln({}^s\hat{S}_\sigma(L))$ ,  $\ln({}^f\hat{S}_\sigma(L))$ ) életkor- és nem-függő különbségeit. Az egybeesések véletlenszerűségét vizsgálandó bevontuk az  $r_\sigma(s)$  értékeket (ezen belül külön a lassú komponenshez tartozó  $s=4344$ ,  $4828$ ,  $5367$  és  $5965$  skálákat). A Wilks-próba megmutatja, hogy a csoportok közötti különbségekre ugyanazon alanyok felelősek-e. A függő változók  $r^2$ -értékkel kifejezett korrelációja pedig a multifraktalitási végpont-paraméterek csoportok közötti különbsége szempontjából releváns paramétereket azonosítja.

### 3.4.9.2 *HbT varianciaprofilok magyarázata*

A multifraktális végpont-paraméterek és a skálafüggő fraktális keresztkorreláció közötti kapcsolat azonosítása céljából, az  $r_\sigma(s)$  mint független változó hatását vizsgáltuk a  ${}^T S_\sigma(2, s)^2$  változóra az általánosított lineáris modell (GLM – general linear model) segítségével. A Bienaymé-formula ([35]) determinisztikus lineáris kapcsolatot ír le a  ${}^T S_\sigma(2, s)^2$  valamint a HbO, HbR skálázási függvény értékei és az  $r_\sigma(s)$  között. Az összefüggés statisztikai vizsgálatára közvetlenül a (többszörös) lineáris regresszió nyújt lehetőséget (ha a feltételei teljesülnek), melyben a  ${}^T S_\sigma(2, s)^2$  variabilitását az  $r_\sigma(s)$  mint regresszor segítségével elemeztem külön minden egyes időskála esetén.

Ennek a tesztnek a kiterjesztése az életkor és a nem hatását kategorikus változóként figyelembe vevő skálánként elvégzett kovariancia analízis (AnCova), melynek terminológiája szerint az  $r_\sigma(s)$  mint kovariáns szerepelnek. Amennyiben az AnCova inhomogenitás miatt nem bizonyult alkalmazható modellnek („homogeneity-of-slopes” teszt szerint), úgy a kategorikus változók és kovariánsok közötti interakciókat is tartalmazó – ún. „separate-slopes” – modellel dolgoztunk.



## 4 Eredmények

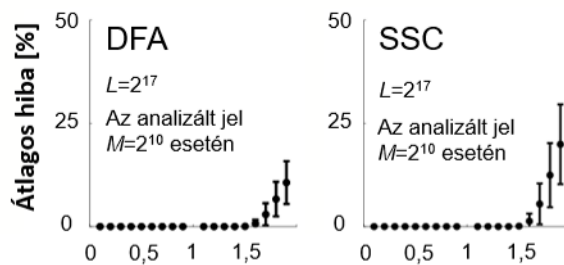
### 4.1 Valós idejű fraktális analízis teljesítménye

#### 4.1.1 Numerikus stabilitás

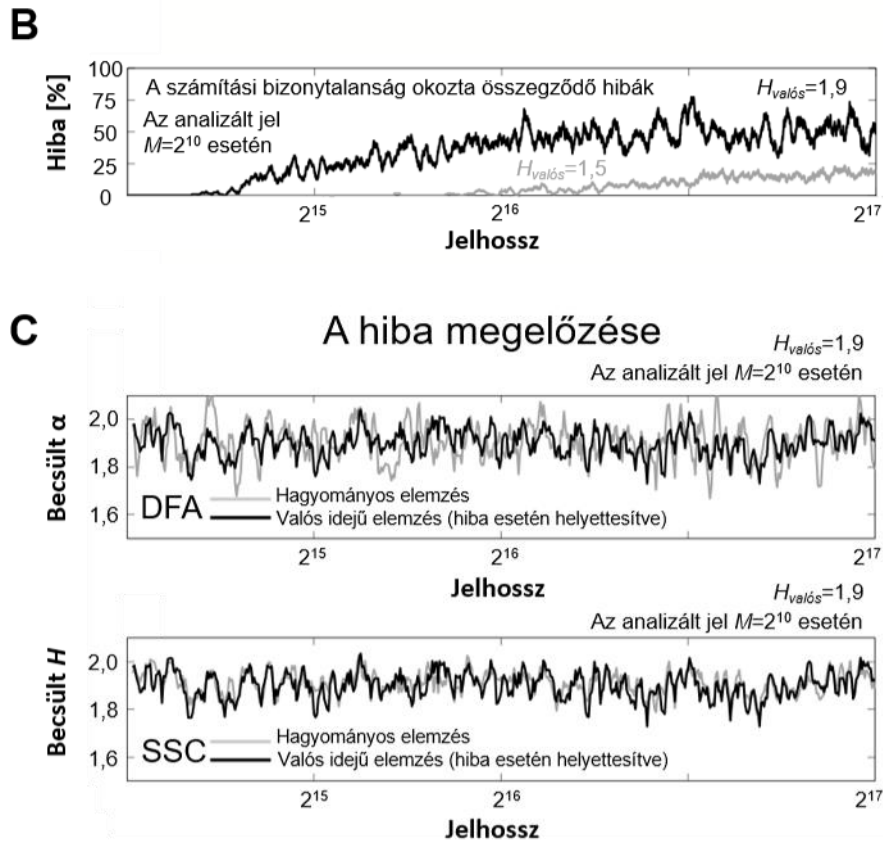
A magasabb (korreláltabb jelnek megfelelő)  $H_{\text{valós}}$  értékkel szintetizált, egyező variációs koefficiensű fGn-jelek analízise numerikusan stabilabbnak bizonyult. Ezért a számítási bizonytalanság megítéléséhez erősen antikorreált ( $H_{\text{valós}}=0,05$ ),  $L=2^{17}$  adatpont hosszúságú jelekkel vettem próba alá az RT-DFA (és RT-SSC) algoritmust. A tesztek során meg lehetett határozni a CV alsó toleranciaküszöbét: ldDFA esetén  $10^{-3}$ , bdSSC esetén  $10^{-5}$ .

Az erősen sodródó fBm-jelek is numerikus instabilitást mutattak. Ha a perzisztencia mértéke meghaladott egy kritikus szintet, akkor a kerekítési hibák miatt a  $\hat{H}$  értéke jelentősen torzítottá vált (lásd **9.A ábra**). Ez a típusú hiba az idő előrehaladtával felhalmozódott a jel perzisztenciájának mértékétől függően (**9.B ábra**), mely azonban valós idejű klasszifikációval megelőzhető / kiküszöbölhető volt (lásd **9.C ábra**).

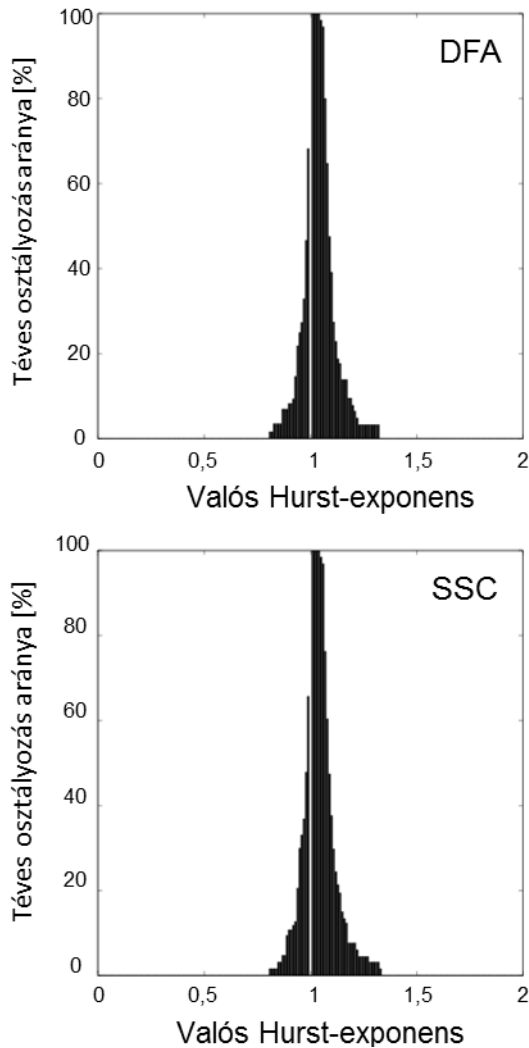
#### A A numerikus bizonytalanság okozta hiba



— a **9. ábra** folytatása a következő oldalon —



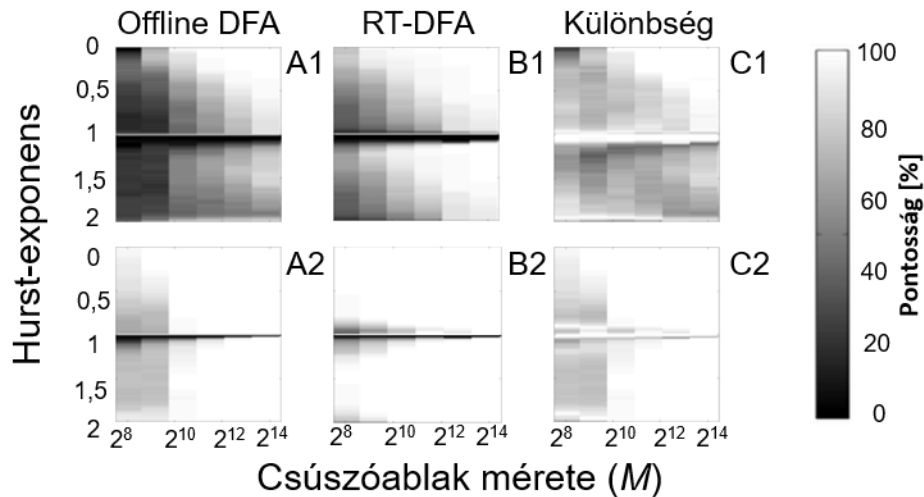
**9. ábra.** Számítási bizonytalanság, és annak megelőzése valós idejű algoritmusok esetében. (A) Egy  $H_{valós}$  érték alapján perzisztens fBm kritikus mértéket meghaladó sodródása a  $H$  becslését az idő előrehaladtával egyre pontatlanabbá teszi. Az átlagos hibát a  $2^{17}$  hosszú jel analíziséhez használt jelablakok (jelen esetben 32 256) %-ában fejeztük ki, a csúszóablak mérete  $M=2^{10}$  volt. (B) Numerikus instabilitás miatt bekövetkező hiba valós idejű DFA esetében. (C) A hiba megelőzése céljából alkalmazott, valós idejű osztályozás eredményesnek bizonyult DFA- és SSC-módszer esetében egyaránt, amit alátámaszt a korrigált valós idejű algoritmusok által adott, offline módszerhez képest hasonló  $\hat{H}(t)$ .



**10. ábra.** Valós idejű jelosztályozás pontossága. A DFA- és SSC-módszerek valós idejű változatát teszteltük DHM algoritmussal generált monofraktálokön. Minden egyes jelhossz ( $L: 2^8 \leq L \leq 2^{14}$  közé eső diadikus érték) mellett 19800 tesztelet állítottunk elő, melyek  $H_{\text{valós}}$  értékét 0,01-es léptékben változtattuk és  $0 < H_{\text{valós}} < 2$ . A csúszóablak mérete:  $M=L$ . A jelosztály tévesztésének aránya a  $H_{\text{valós}}$  függvényében látható, függetlenül a jelhosszaktól. A téves osztályozás arányát nem befolyásolta  $M$  változtatása, ezért a különböző jelhosszakra kapott eredmények átlaga szerepel az ábrán.

#### 4.1.2 Valós idejű osztályozás

Az RT-DFA- és RT-SSC-módszer nagymértékű hasonlóságot mutatott (**10. ábra**): a téves osztályozás éles csúcsot mutatott az  $1/f$  határ közelében 1,044-nél ( $\pm 0,015$ ) illetve 1,045-nél ( $\pm 0,015$ ). Egyértelmű, hogy a két módszerre kapott eloszlások nagyobb része az fBm-nek megfelelő  $H$ -tartományba esik, viszont egymástól nem különböznek szignifikánsan ( $p > 0,05$ ).



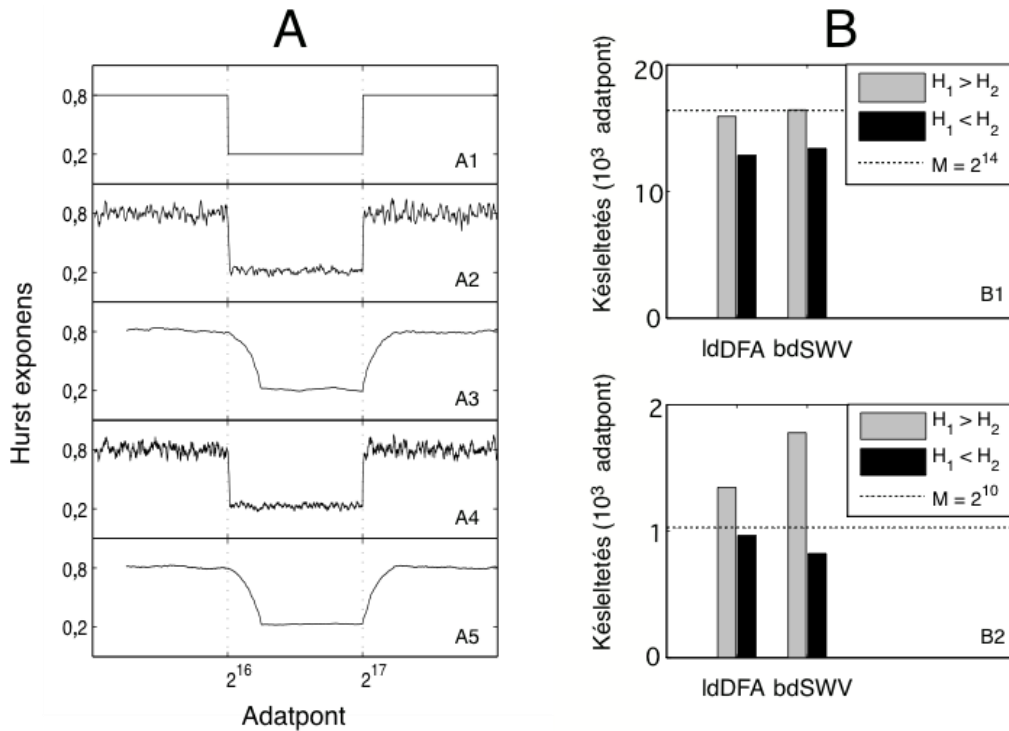
**11. ábra.** Valós idejű és „offline” DFA pontosságának összehasonlítása. Különböző diadikus hosszúságú DHM-jeleket generáltunk ( $L: 2^8 \leq L \leq 2^{14}$ ), amelyek generátor Hurst-exponens értéke 0,01-es léptékekben bejárta a  $0 < H_{\text{valós}} < 2$  tartományt (kihagyva a  $H_{\text{valós}}=1$  esetet). Minden  $(L, H_{\text{valós}})$  esetben 100 realizációt elemezve ( $M=L$  beállítással) vizsgáltuk a  $H$ -becslés torzítását, szigorú ( $|\hat{H}-H_{\text{valós}}| < 0,05$ ; felső sor) és kevésbé szigorú ( $|\hat{H}-H_{\text{valós}}| < 0,20$ ; alsó sor) kritérium alapján. Az intenzitáskódolt ábrázolás a kritérium szerinti tévesztés arányát mutatja meg, a nagyobb pontosságú doméneket világosabb szín jelöli. (A) Offline DFA. (B) Valós idejű DFA. (C) A két módszer pontosságának különbsége.

#### 4.1.3 Pontosság

A valós idejű algoritmusok pontossága – az *offline* analizáló módszerekhez hasonlóan – a jelhossz (illetve csúszóablak méret, feltéve hogy  $L=M$ ) növekedésével az  $1/f$  határ környékét leszámítva egyre nagyobb volt (**11. ábra**).

#### 4.1.4 Dinamikai érzékenység – „Hurst-lépcső” követése

A csúszóablak méretét  $M=2^{14}$ -nek választva azt tapasztaltam, hogy a módszerek az ennek megfelelő időn belül arányosan követik a jel „pillanatszerű” / „lokális” Hurst-exponensének hirtelen, tetszőleges irányú megváltozását. Rövidebb ( $M=2^{14}$ ) csúszóablak alkalmazásával kapott  $\hat{H}$ -értékek kevesebb, mint  $M$  mintavételezésen (adatponton) belül tükrözték a csökkenő Hurst-lépcsőre adott választ, míg a késés mértéke mindig meghaladta csúszóablak időtartamát emelkedő Hurst-lépcső esetében (**12. ábra**). Másképpen fogalmazva: a valós idejű algoritmusok gyorsabban reagálnak a hirtelen csökkenő Hurst-exponensre, mint a növekedőre.

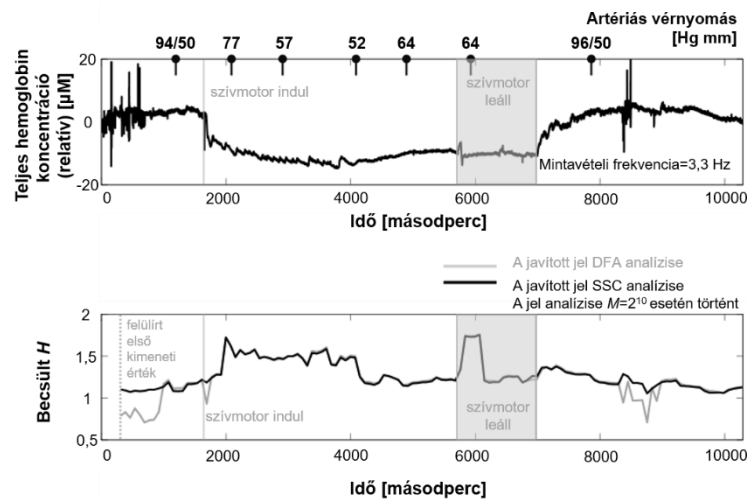


**12. ábra.** Valós idejű analízisünk dinamikus viselkedése. **(A1)** A teszteléshez eltérő  $H$ -jú ( $H_{\text{valós1}} = H_{\text{valós3}} = 0,8$ ;  $H_{\text{valós2}} = 0,2$ ) fGn-jeleket generáltunk ( $L=2^{16}$ ), melyeket összefűzve csökkenő és emelkedő Hurst-lépcsőket kaptunk. Az idősorokat rövid (**A2**, **A4**:  $M=2^{10}$ ) és hosszú (**A3**, **A5**):  $M=2^{14}$  csúszóablakot használva elemeztük, bdSWV (**A2**, **A3**) és ldDFA (**A4**, **A5**) módszerrel. **(B)** A késleltetés meghatározásához  $H_{\text{valós1}} \rightarrow H_{\text{valós2}}$   $(\forall (H_{\text{valós1}}, H_{\text{valós2}}) : (H_{\text{valós1}}, H_{\text{valós2}}) \in [0,1; 0,2; \dots; 0,9]^2, H_{\text{valós1}} \neq H_{\text{valós2}})$  Hurst-lépcsőt tartalmazó, páronként 10 db,  $L=2^{17}$  hosszúságú jeleket állítottunk elő. A késleltetés adatpontok számában kifejezett átlagos mértéke függ a  $H$ -változás irányától (az emelkedés gyorsabban detektálható), valamint kismértékben befolyásolja a választott módszer is. Ugyanakkor jelentős különbség mutatkozik rövidebb (**B1**:  $M=2^{14}$ ) és hosszabb (**B2**:  $M=2^{10}$ ) csúszóablakkal kapott késleltetés értékei között. A lépcső követését az ahhoz szükséges adatpontok (kritérium:  $|H_{\text{valós}} - \hat{H}| < 0,05$ ) számának átlagával fejeztük ki, amelyet külön meghatároztunk csökkenő és emelkedő  $H$  esetében.

#### 4.1.5 In vivo alkalmazás – nyitott szívműtét

A cardiopulmonaris bypass műtét során a prefrontális kéreg teljes hemoglobinkoncentrációja spontán fluktuált, illetve nagy amplitúdójú tranzienseket mutatott a sebési protokollnak megfelelően végrehajtott, hirtelen fej fel / fej le (tilt) manővereknek (műtősztal megdöntése). Az RT-SSC az ilyen műtermékekre gyorsabban reagált mint az RT-DFA; a lassabb, sodródó hemodinamikai változások viszont mindkét eljárást egyformán befolyásolták. Nyugalmi (műterméket nem tartalmazó) mérési periódusokban

a két módszer hasonlóan teljesített, a  $\hat{H}$ -ben bekövetkezett változások tükrözték az extrakorporeális keringés beindítását, illetve leállítását (lásd **13. ábra**).



**13. ábra.** *Fraktalitás változásának követése valós idejű algoritmus segítségével.* Nyitott szívűtét során, általános anesztézia hatása alatt, 16 csatornás NIRS-LEDI eszközzel (mintavételi frekvencia: 3,3 Hz) monitoroztuk az agykérgi szöveti Hb koncentráció változását (felső panel). Az  $M=2^{10}$  csúszóablak méret mellett végzett valós idejű DFA kb. 5 perc elteltével adta az első  $\hat{H}$ -értéket, a  $\hat{H}$ -görbe (alsó) értékei ezután a legnagyobb analizáló ablak méretének ( $s_{max}=2^8=256$ ) megfelelően 256/3,3 Hz = 77,58 másodpercenként követték egymást. Megfigyelhető, hogy a NIRS-jel kezdeti zajos szakasza a valós idejű DFA által adott becsléseket torzította, az SSC-vel kapott  $\hat{H}$ -értékek nem utaltak korrelálatlan zaj irányú torzulásra. A szívmotor leállása környékén (szürke háttérszínnel jelölve) több lassú dinamikájú műtermék jelent meg 6000 másodperc körül, melyet mindkét valós idejű algoritmus egyaránt jelentős  $\hat{H}$ -emelkedésként észlelt, a kiugró becslés időbeli átfogása 1 csúszóablaknyi. Tájékoztató jelleggel szerepel az ábrán az artériás vérnyomás (ABP): az alkalmazott szívmotor nem-pulzatilis jellege miatt az extrakorporeális keringés időtartama alatt átlagnyomásként; azon kívül pedig szisztolés / diasztolés értékek formájában kifejezve.

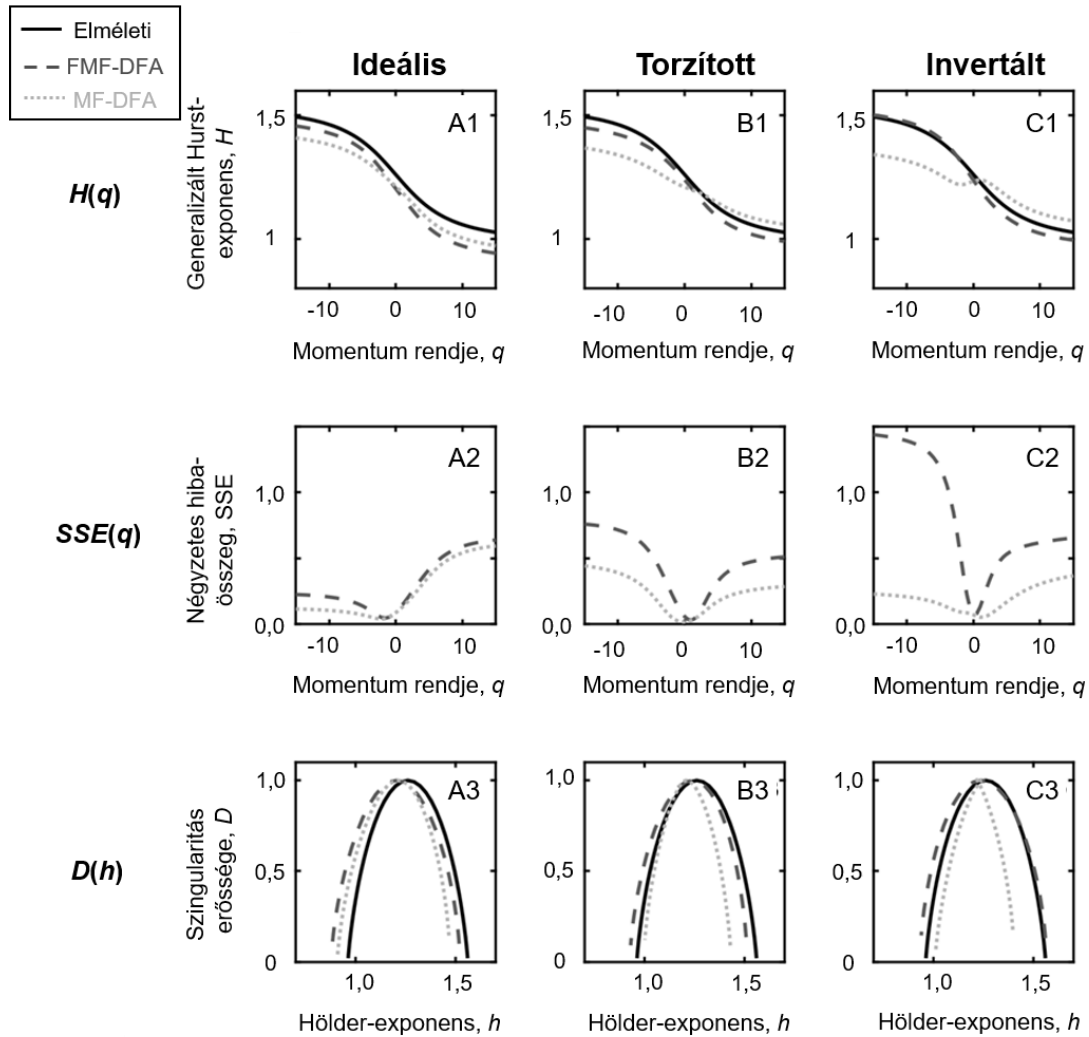
## 4.2 A standard és fókusz-alapú formalizmussal kapott eredmények összehasonlítása

### 4.2.1 Kvalitatív értékelés – a szingularitási spektrum analitikus tulajdonságai

A GB-MFM algoritmus által létrehozott, egzakt multifraktális jelek alkalmasnak bizonyultak a standard módszerek minőségi karakterizálására, mivel ebben az értelemben megfigyelhetőek voltak a kimenetel szempontjából releváns típusok. Az elméleti és a standard multifraktális analízissel kapott  $D(h)$  viszonya alapján megkülönböztethetünk ideális, torzított, illetve invertált spektrumot eredményező jeleket (lásd **14. ábra**). Ideális esetben a becslött  $H(q)$ , illetve  $D(h)$  alig különbözött az elméleti függvényektől (**14.A3**

ábra), ezeket az MF- és FMF–DFA-módszerekkel egyaránt pontosan (alacsony SSE értékekkel, lásd **14.A2 ábra**) lehetett becsülni. A torzított esetben is megmaradt a  $H(q)$  monoton csökkenése  $H(-\infty)$  és a  $H(+\infty)$  között, azonban ezzel párhuzamosan a köztífüggvény szisztematikus eltérését is tapasztaltuk (**14.B1 ábra**). Ezzel összhangban a multifraktális spektrum balra tolódása következett be – miközben az megőrizte parabola-szerű alakját –, amit az  $SSE(q)$  függvény növekedése kísért (**14.B2 ábra**). Végül a jelek egy részét standard módszerrel elemezve a kapott multifraktális spektrum töröttnek bizonyult (**14.C ábra**, lásd a **2. táblázatot** is). Míg az FMF-DFA-val kapott  $\hat{H}(q)$  é  $D(h)$  az elméleti értékeket jól közelítették, addig a standard módon becsült  $H(q)$  esetében megfigyelhető egy, a monotonitást megtörő „púp”, amely megfeleltethető a szingularitási spektrumban bekövetkezett „törésnek”.

Tény, hogy az MF- és FMF-DFA-hoz tartozó  $SSE(q)$  ideális esetben szinte azonos volt, míg a torzított esetben a homogén multifraktális modellt illesztő FMF-módszer hibája nagyobbak bizonyult, amely különbség még kifejezettebb volt az invertált  $D(h)$ -jú jelek esetében (**14. ábra: A3, B3 és C3 panelek**). Ez felveti annak a lehetőségét, hogy hiába jár alacsony hibával a standard regressziós séma alkalmazása, az illesztett multifraktális modell esetleges inhomogenitása a szingularitási spektrum inverziójához vezet. Ennek felderítése céljából összevettem az MF-SSE és FMF-SSE különbséget és hányadosát (külön-külön) a „törött”  $D(h)$  előfordulásával. Feltételezésünket binomiális logisztikus regresszióval igazoltam, azaz a szingularitási spektrum inverziója erős kapcsolatban áll a standard és fókusz-alapú regressziós sémát alkalmazó modellek illeszkedési hibájának viszonyával ( $p < 0,001$ ). Azaz: ha az FMF-SSE az MF-SSE-hez képest megnő egy bizonyos határon túl, akkor a  $D(h)$  „megtörik”.



**14. ábra.** Az MF-DFA és FMF-DFA kimeneteleinek minőségi vizsgálata GB-MFM alapján szintetizált  $2^{14}$  hosszúságú jelekre. Három esetet különböztethetünk meg a becsült, generalizált Hurst-exponens függvény ( $H(q)$ , első sor) és szingularitási spektrum ( $D(h)$ , harmadik sor) alapján: „ideális” (A), „torzított” (B) és „invertált” (C). Az illeszkedési pontosságot jellemző négyzetes hibaösszeg momentum-függése ( $SSE(q)$ ) a második sorban látható. A fókusz-alapú formalizmus az elméleti multifraktális tulajdonságokat jól közelítő, kvalitatíve megfelelő  $H(q)$  és  $D(h)$  függvényeket eredményezett.

Míg a multifraktális elemzőmódszerek (FMF-DFA) mindig megfelelő, parabolyszerű szingularitási spektrumot adtak, függetlenül a modell SSE értékétől; a standard módszerek számos esetben vezettek a  $D(h)$  inverziójához, függetlenül az illeszkedés alacsony hibájától. Az „inverz” szingularitási spektrumok aránya a GB-MFM tesztjelek hosszától, az LRC  $H(2)$ -ben kifejezett mértékétől és a multifraktalitätsági

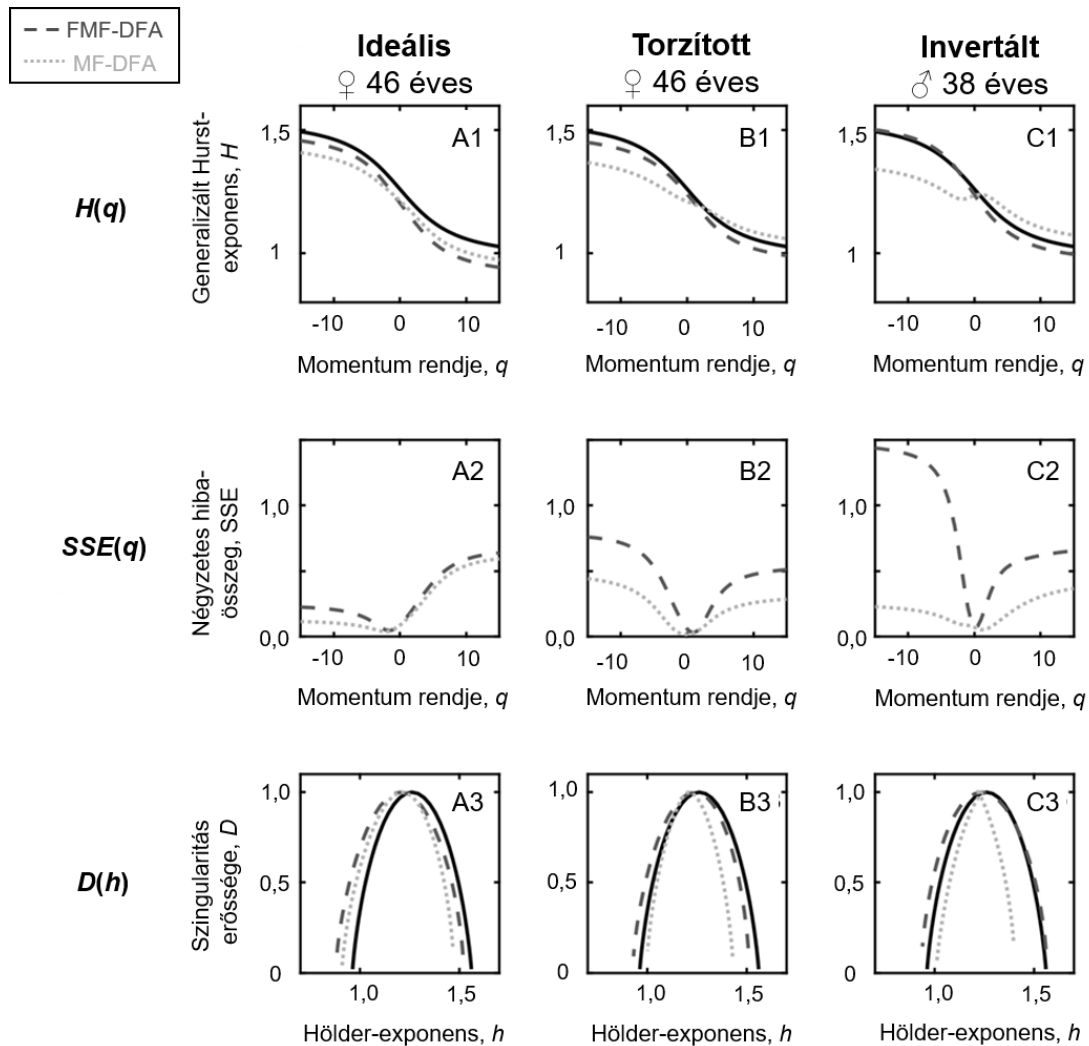


erősségtől ( $\Delta H_{15}$ ) függött (**2. táblázat**). Incidenciája nagyobb volt rövidebb, illetve nem-stacionárius ( $H(2)>1$ ) jelek körében, továbbá a kisebb  $\Delta H_{15}$  mellett szintetizált jelek esetében is gyakrabban fordult elő.

**2. táblázat.** A standard formalizmust alkalmazó MF-DFA tesztelésekor kapott törött szingularitási spektrumok ezrelékben kifejezett aránya. A jelhossz, a korreláció mértéke és a multifraktális spektrum  $\Delta H_{15}$ -tel arányos szélessége alapján különböző jeleket állítottunk elő GB-MFM szerint. Szűk:  $\Delta H_{15} \in [0,2; 0,3; 0,4]$ , közepes:  $\Delta H_{15} \in [0,5; 0,6; 0,7]$ , széles:  $\Delta H_{15} \in [0,8; 0,9; 1,0]$ . Antikorrelált:  $0 < H(2) < 0,5$ ; korrelált:  $0,5 < H(2) < 1$ ; antiperzisztens:  $1 < H(2) < 1,5$ ; perzisztens:  $1,5 < H(2) < 2$ . Az analízishez MF-DFA-t használtunk.

Invertált $D(h)$ gyakorisága (%)		RÖVID, $L_1=1024=2^{10}$				HOSSZÚ, $L_2=16384=2^{14}$			
		Anti- korrelált	Korrelált	Anti- perzisztens	Persisztens	Anti- korrelált	Korrelált	Anti- perzisztens	Persisztens
DFA	szűk	0	77	330	165	0	18	150	102
	közepes	0	70	233	112	2	23	73	43
	széles	10	65	145	85	15	32	38	25

A fókusz-alapú és standard multifraktális formalizmust összehasonlítottuk a humán NIRS tanulmányunkban gyűjtött, agyi hemodinamikai adatok felhasználásával is. A hagyományos regressziós séma alkalmazása az idősorok 49%-ában törött szingularitási spektrumra vezetett, emellett előfordultak „ideális” és „torzított” esetek is (**15. ábra**). A fókusz-alapú regressziós sémával kapott  $D(h)$  összefüggés mindegyik esetben egyértelmű (alakilag „törtlen”) függvénykapcsolatot adott meg. Megjegyzendő, hogy itt az analízis az analitikus skálázási tartomány figyelembevételével történt (unimodális eset), szemben a későbbiekben alkalmazott skálázási tartomány-adaptív bimodális elemzéssel.



**15. ábra.** FMF-DFA- és MF-DFA-módszer viselkedése NIRS-jeleken. A HbT-jelek ( $L=2^{14}$ ) multifraktális analízisének eredményei szemléltetik a standard és fókusz-alapú regressziós séma közötti különbséget. A jeleket unimodális elemzésnek vetettük alá a diadikus skálák mentén,  $s_{\min}=8$ ,  $s_{\max}=4096$ . „Ideális”, „torzított” és „invertált” eseteket különítettünk el a 14. ábrához hasonló elrendezésben.

### 4.3 A hemodinamikai fluktuációk multifraktális analízise

#### 4.3.1 A valódi bimodális multifraktalitás jelenléte

Az  $1/f^\beta$  modell jelenlétét a NIRS-adatok teljesítménysűrűség spektrumában előzetesen nyolc egészséges személy esetében nem tudtuk statisztikailag igazolni (3. táblázat), akiket ezért kizártunk az analízisből (tekintve, hogy objektíve nem felelnek meg annak a modellnek amelynek illesztésével kapott multifraktális paramétereket vizsgáljuk). Az alanyokból származó NIRS-jelek egyik esetben sem bizonyultak multifraktális zajnak. Az eloszlás-típusú multifraktalitás elkülönítésének céljából a jelek LRC tulajdonságát az

adatpontok keverésével sikerült eltávolítani; melyet alátámaszt, hogy a tesztidősorokra mindegyik esetben 0,5 közeli és az eredetitől szignifikánsan különböző  $\hat{H}(2)$  értékeket kaptunk. Ezért megállapítható, hogy a disztribúció-típusú multifraktalitást épen hagyó eljárás segítségével egyetlen ilyen esetet sem találtunk, tehát mindegyik alany esetében a multifraktalitás korreláció-típusú volt.

**3. táblázat.** *Kizárásra került esetek – Alany<sub>ID</sub> (kor)*

Hatvány-függvény teszt			Pseudomulti-fraktalitás elkülönítése			Eloszlás-típusú multifraktalitás		
HbO	HbR	HbT	HbO	HbR	HbT	HbO	HbR	HbT
F <sub>21</sub> (56)	F <sub>12</sub> (46)	M <sub>40</sub> (39)		nincs		Mindegyik alany esetében a multifraktalitás LRC típusú.		
M <sub>34</sub> (27)	F <sub>20</sub> (56)	M <sub>42</sub> (45)						
	M <sub>33</sub> (25)							

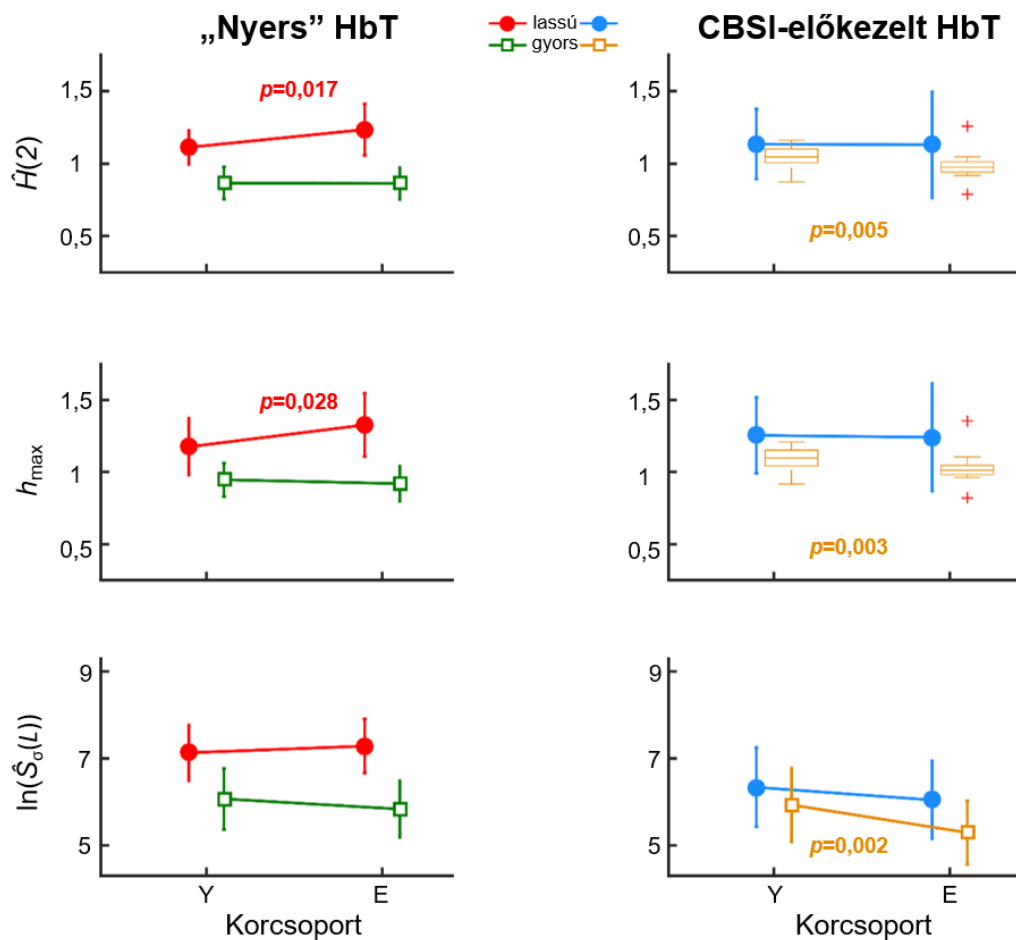
A skálázási függvények többsége megjelenésében mutatja a skálázási tulajdonság e markáns kétosztatuságát, vagyis az alacsony és magas skálákhoz tartozó dinamikára eltérő mértékű skálázási összefüggés figyelhető meg. Ezen két skálázási tartományt elválasztó tranzienst az esetek 27%-ában konvex, 73%-ában konkáv megjelenést mutatott (azaz „felfelé” illetve „lefelé” „hajlott”). Az *F*-teszt eredménye azonban egy 83 éves női és egy 33 éves férfi alany esetében azt mutatta, hogy a bimodális modell nem ad az unimodálisnál szignifikánsan jobb illeszkedést. Mivel a vizsgálatba bevont 52 alanynál ezen kívül még 8 esetben nem tudtunk valódi korreláció-típusú multifraktalitást kimutatni (mindegyik esetben a pseudomultifraktalitásra utaló alacsony  $\Delta H_{15}$  volt az egyedüli kizárási ok, lásd **3. táblázat**), ez azt jelenti, hogy az esetek döntő többségében egyértelműen érvényesnek bizonyult a skálázási függvény bimodális modell. A csoportszintű statisztikai analíziseket ezen alanyok (végső esetszám:  $N=42$ ) NIRS-adataiból számolt paraméterekre végeztem el. Megjegyzendő, hogy a tesztek által kiszűrt értékek eltávolítása a csoportok közötti különbséget számottevően nem befolyásolta, nem úgy az adatok normális eloszlását (azaz az unimodális esetek kevésbé illeszkedtek egy

normális eloszlású mintába): a  $\hat{H}(2)$  és  $h_{\max}$  értékek összehasonlítására választott parametrikus tesztek – mint pl. kétutas ANOVA – feltételei egyébként így teljesültek.

#### 4.3.2 Az életkor és a nem hatása a multifraktális végpont-paraméterekre

Nyers HbT lassú komponense az idős csoportokban autokorreláltabbá vált, amit a magasabb  ${}^s\hat{H}(2)$  jelez (**16.A ábra**, piros). Ezzel szemben a CBSI-előkezelt HbT jel gyors komponenséhez tartozó  ${}^f\hat{H}(2)$  az életkorral párhuzamosan csökkent (**16.B ábra**, sárga). A nyers HbT  ${}^s h_{\max}$  (**16.C ábra**, piros) és a CBSI-előkezelt HbT  ${}^f h_{\max}$  (**16.D ábra**, sárga) paraméterei a becsült Hurst-exponenssel párhuzamosan változtak, a másik komponensekhez tartozó érték állandósága mellett. A fókuszok tekintetében az egyes korcsoportok nyers HbT-jelei között statisztikai különbség nem mutatkozott (**16.E ábra**), azonban a CBSI-kezelt HbT jelek gyors komponenséhez tartozó  $\ln({}^f\hat{S}_\sigma(L))$  az idők körében csökkentnek bizonyult (**16.F ábra**, sárga). Figyelembe véve, hogy a CBSI során jelentős szerepet játszó szóráshányados ( $SD(\text{HbO})/SD(\text{HbR})$ ) potenciálisan befolyásolhatja a skálafüggő paramétereket (mint pl.  $\ln({}^f\hat{S}_\sigma(L))$ ), azok korcsoportok mentén történő összehasonlítása a fókuszra vonatkozó különbségek valódi eredete mellett szól ( $p=0,543$ ).

A mért HbT korfüggő különbségei a gyors és lassú komponensek viszonyában is megmutakoztak: szignifikáns nagyobbnak bizonyult az idők  ${}^s\hat{H}(2)$ - ${}^f\hat{H}(2)$  paramétere ( $p=0,03$ ). Emelkedő tendenciát ( $p=0,067$ ) mutatott a fókuszhányados (azaz  $[\ln({}^s\hat{S}_\sigma(L))/\ln({}^f\hat{S}_\sigma(L))]$ ), amely inkább a gyors komponenshez tartozó érték csökkenése ( $p=0,405$ ) miatt következett be. Ezek alapján elmondható, hogy míg a Hurst-exponens csak a lassú komponens tekintetében mutatott egyedül korfüggő különbséget (idősebbekben magasabb  ${}^s\hat{H}(2)$ , ami izolált, mert  ${}^f\hat{H}(2)$  nem változott); addig a fókusz nem változott jelentősen egyik nyers HbT-komponens esetében sem. A multifraktális analízis során számolt végpont-paraméterek nemek szerinti összehasonlítása (a korcsoportosítástól függetlenül) egyedül a HbO lassú komponensében tárt fel szignifikáns, ám önmagában nem jelentős különbséget (a nemi hatás statisztikai elemzésének eredményeit lásd **4. táblázat**).



**16. ábra.** A multifraktális végpont-paraméterek egyváltozós statisztikai analízise. A gyors és lassú komponensre számolt  $\hat{H}(2)$  összehasonlítása nyers HbT-jelekre (A), majd CBSI-előkezelés után (B). A fiatal és idős csoportok nyers (C) és CBSI-előkezelt (D) HbT-idősorainak  $h_{\max}$  paramétereit ugyanígy vetettük össze. Az E panel a fókuszok CBSI előtti, az F panel a CBSI utáni viszonyait mutatja. Az értelmezés szempontjából felidézendő, hogy a nyers HbT-jelek az idegi és egyéb keringési hatásokat együttesen tükrözik, míg az előkezelés növeli a neuronális reprezentáció arányát a jelben. Ezért a nyers jel lassú komponenséhez tartozó – CBSI után eltűnő – szignifikáns különbségéért valószínűleg a nem idegi eredetű hemodinamikai változások felelősek. A gyors komponens viszont éppen a CBSI után bizonyult szignifikánsnak, ami a különbség neurodinamikai eredete mellett szól (melyet a nyers jelben egyéb komponensek elfednek).

**4. táblázat.** Nemek szerinti különbségek  $p$ -értékekben kifejezett szignifikanciája

	paraméter	HbO – nyers	HbR – nyers	HbT – nyers	HbT – CBSI	HbO vs. HbR
Lassú komponens	$\hat{H}(2)$	0,938	0,086	0,559	0,437	0,711
	$h_{\max}$	0,600	0,273	0,849	0,416	0,700
	$\Delta H_{15}$	0,828	0,671	0,305	0,591	0,918
	$fwhm$	0,823	0,731	0,456	0,581	0,930
	$\ln(\hat{S}_\sigma(L))$	0,408	0,539	0,273	0,296	0,505
Gyors komponens	$\hat{H}(2)$	0,845	0,442	0,503	0,205	0,365
	$h_{\max}$	0,115	0,060	0,140	0,141	0,068
	$\Delta H_{15}$	0,028	0,189	0,196	0,066	0,141
	$fwhm$	0,014	0,220	0,247	0,071	0,145
	$\ln(\hat{S}_\sigma(L))$	0,053	0,302	0,082	0,119	0,050

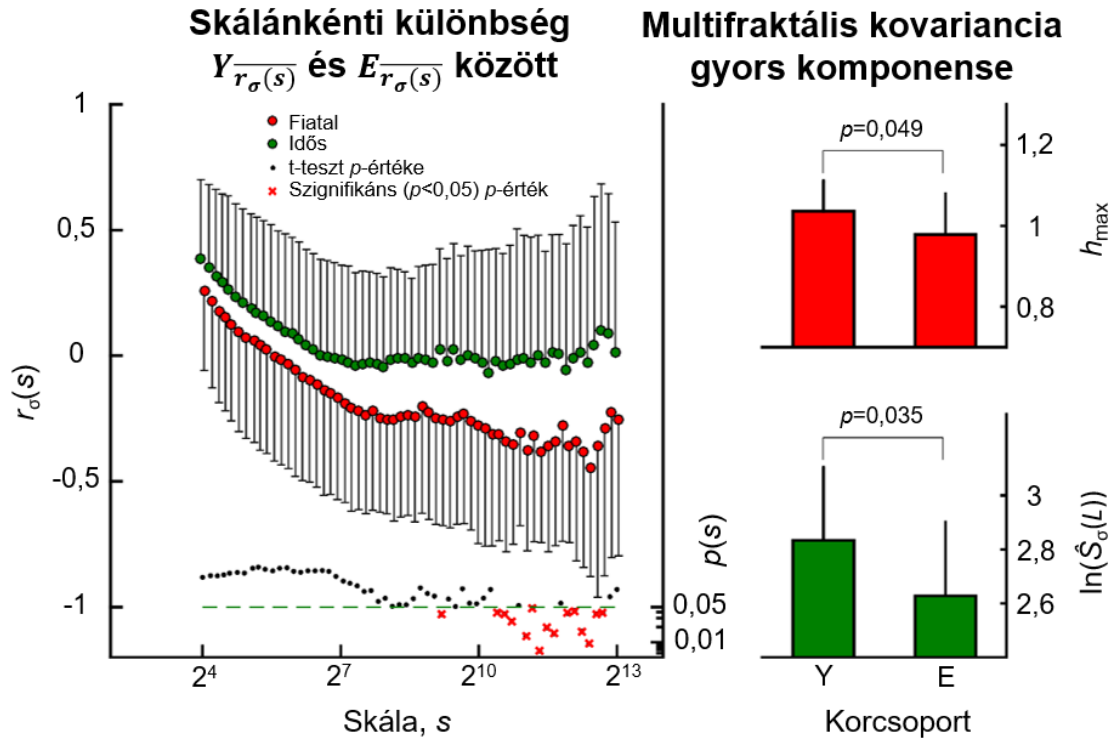
Annak feltárása érdekében, hogy a **16. ábrán** szereplő multifraktális végpont-paraméterekben mutatkozó különbségekért ugyanazon alanyok felelősek-e, több függő változót tartalmazó statisztikai modellt alkalmaztam. Ennek megfelelően MANOVA-tesztet végeztem el az ugyanolyan típusú és egyváltozós analízis során szignifikáns különbséget adó skálafüggetlen változókra ( $\hat{H}(2)$ ,  $h_{\max}$ ), amely erős ( $r^2 > 0,7$ ) korrelációt mutatott ki. Továbbá az életkor hatását a nyers HbT lassú komponenséhez és a CBSI-HbT ezen fraktális paramétereinek együttes szignifikanciáját vizsgáló Wilks-teszt is igazolta ( $p=0,045$ ). A MANOVA tehát bizonyítékot szolgáltatott a koincidens szignifikáns változásokra, ami abban áll, hogy a nyers HbT-jel lassú és a CBSI-előkezelt HbT-jel gyors komponensének  $\hat{H}(2)$  értékekben megfigyelt csoportszintű (életkorfüggő) különbségeket ugyanazon személyek hatásának lehet tulajdonítani. A skálázási függvény

szempontjából kulcsfontosságú geometriai (azon megjeleníthető és illeszthető) paraméterek együttesét azonban az életkor nem befolyásolta jelentősen (Wilks-teszt,  $p > 0,05$ ). Megjegyzendő, hogy ebben a vizsgálatban a két legfőbb változó –  $\hat{H}(2)$  és  $\ln(\hat{S}_\sigma(L))$  – erős pozitív korrelációt mutatott a CBSI-előkezelt HbT gyors komponensére ( $r^2=0,46$ ), valamint a nyers HbT-jel lassú komponensére nézve ( $r^2=0,58$ ).

### 4.3.3 Az életkor és a nem hatása a HbO–HbR-kapcsolatra

#### 4.3.3.1 Skálafüggő keresztkorrelációs együttható

A fraktális analízis skálázási függvényéből számolt paraméterek minden egyes időskála esetén nagyobbak adódtak az idős alanyokból származó mérési adatokra a fiatal alanyok csoportjához képest (**17.A ábra**). Az  $\overline{r_\sigma(s)}$ -t érintő legkifejezettebben szignifikáns – kétutas ANOVA-t követő Tukey-teszttel igazolt – különbség a magas időskálákon jelentkezett. A magas időskálák egy jellegzetes klasztere azonosítható az ezen ábrán is bemutatott valószínűségi profil alapján. Vagyis a HbO–HbR-kapcsolat lassú dinamikájának idősekre jellemző korrelálatlanságához képest a fiatalokban ettől lényegesen eltérő antikorrelált dinamikát láthatunk. A klasztert alkotó (2172, 2414, 2683 és 2982 másodperchez tartozó)  $r_\sigma(s)$  paraméterek és a szignifikáns fraktális paramétereinek (nyers HbT:  ${}^s h_{\max}$ ,  ${}^s \hat{H}(2)$ , CBSI-előkezelt HbT:  ${}^f h_{\max}$ ,  ${}^f \hat{H}(2)$ ) együttállása MANOVA-teszt alapján igazolódott. Egy ugyanilyen módon kivitelezett elemzésben szintén szoros kapcsolat mutatkozott  $r_\sigma(s)$  és  ${}^T S_\sigma(2, s)$  paraméterek között, a már említett specifikus időskálákon. Mivel az  $r_\sigma(s)$  paramétert meghatározza az agyi  $O_2$ -ellátás és  $O_2$ -extrakció viszonya (ellátás – fogyasztás), ezen eredmények az idősödés agyi oxigenációra gyakorolt hatásáról árulkodnak.



**17. ábra.** Az oxi- és deoxihemoglobin dinamikájának kapcsolatát jelző paraméterek korcsoportok közötti eltérései. (A) Míg a legkisebb skálákra a skálafüggő keresztkorrelációs együtthatók egyaránt pozitívak voltak,  $s \rightarrow s_{max}$  esetében a -1-et megközelítő csökkenést mutattak mindkét korcsoportban (felül: idős, középen: fiatal csoport adatai). A nagy skálák tartományában a fiatal csoport résztvevőinek átlagos  $r_{\sigma}(s)$  értékei ( $Y\overline{r_{\sigma}(s)}$ ) szignifikánsan kisebbek voltak az ábra alsó részén látható valószínűségi profilknak megfelelően. (B) Multifraktális kovarianciához tartozó  $^f h_{max}$  (felső) és  $\ln(^f \hat{S}_{\sigma}(L))$  (alsó) paraméterek átlaga és szórása a fiatal és idős korcsoportban.

#### 4.3.3.2 Multifraktális kovariancia

A skálafüggő korrelációs analízistől eltérően nem történik  $\sigma(s)$  szerinti normalizáció, ehelyett a kovariancia különböző rendű momentumainak skálázási tulajdonságait vizsgáljuk. Ez egyrészt azt jelenti, hogy a kovariancia skálázási függvény által  $q \neq 2$  esetben felvett értékeit is felhasználjuk, másrészt a korábban HbT-re bemutatott analízishez hasonlóan végül skálafüggetlenségi mérőszámokat is kapunk. Ezen végpont-paraméterek statisztikai analízise életkorfüggő különbséget mutatott ki a gyors komponens vonatkozásában ( $^f h_{max}$  és  $\ln(^f \hat{S}_{Cov}(L))$ , **17. ábra**), ami markánsan korrelált a CBSI-előkezelt HbT azonos paramétereivel:  $r^2=0,55$  ( $^f h_{max}$ ) és  $r^2=0,69$  ( $\ln(^f \hat{S}_{Cov}(L))$ ).

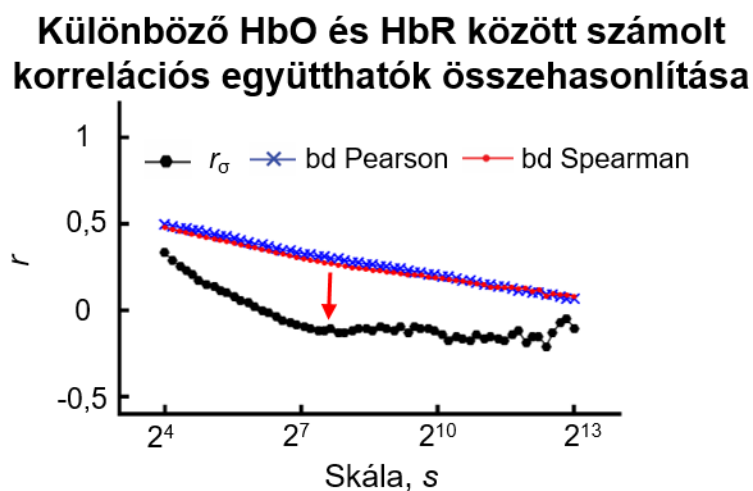


A HbO–HbR-kovariancia hatványtörvényt követő skálázási tulajdonsága származhat a HbO, illetve HbR fluktuációk skálafüggetlenségéből, de azt maga a kapcsolt dinamika is kialakíthatja. A gyors komponens esetében az utóbbi tényező szignifikáns kontribúciója mellett szól, hogy a  $q=2$ -höz tartozó kovarianciaprofilból számolt  ${}^{\text{OR}}H(q)$  szignifikánsan eltér az  ${}^{\text{O}}H(q)$  és  ${}^{\text{R}}H(q)$  átlagától ( $p=0,003$ , párosított Wilcoxon-teszt). Azonban csoportonkénti bontásban a különbség csupán a fiatal csoportban ( $p=0,006$ ) bizonyult statisztikailag meggyőzőnek, az idős alanyok esetében nem ( $p=0,116$ ).

A függő paraméterek (multifraktális analízis végpontjai) közötti korreláció ( $r^2$ ) kifejezi a HbO–HbR multifraktális kovariancia analíziséhez és a CBSI-előkezelt HbT jelek FMF-SSC elemzéséhez tartozó végpont-paraméterek közös varianciájának mértékét. Ez a  $\ln({}^f\hat{S}_{\text{Cov}}(L))$  esetében volt a legnagyobb ( $r^2=0,81$ ), és jelentős volt a fókusz hányados esetében is ( $r^2=0,72$ ). Ennél mérsékeltebb, de számottevő korrelációt találtam a  $f_{h_{\text{max}}}$  ( $r^2=0,56$ ) esetében. Összefoglalva: a multifraktális kovariancia analízis eredményei inkább a CBSI-előkezelt HbT-jelek gyors komponenséhez tartozó paraméterekkel állnak szorosabb kapcsolatban.

#### 4.3.3.3 Skálafüggő keresztkorreláció szignifikanciája

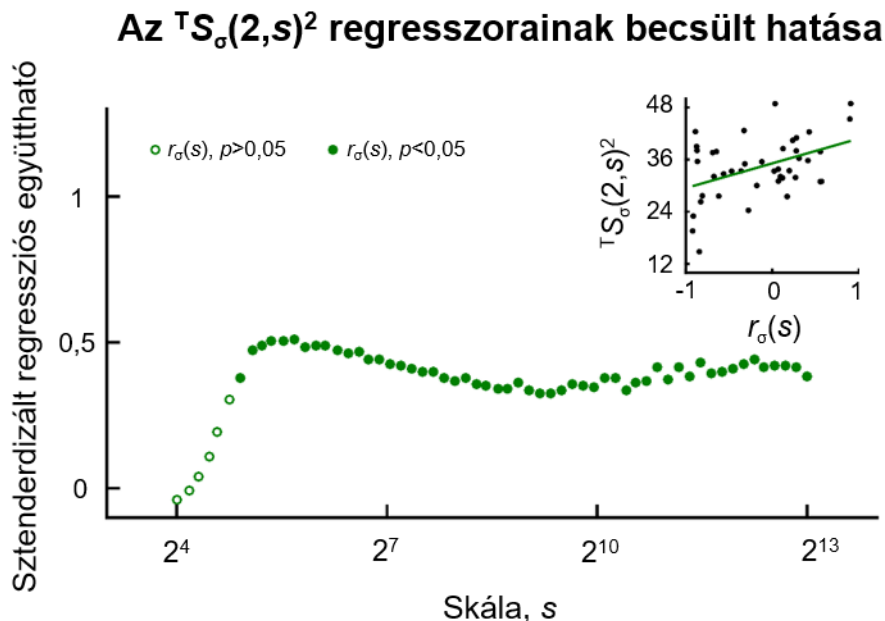
Ugyanazon adatokra és időskálákra kiszámoltam a mozgó nem-átfedő ablakok mentén átlagolt Pearson- és Spearman-féle keresztkorrelációs együtthatókat, az SSC skálázási függvényéből számolt  $r_{\sigma}(s)$  értékekkel történő összehasonlítás céljából (**18. ábra**).



**18. ábra.** Különböző módszerekkel számolt, HbO–HbR-kapcsolatot jellemző keresztkorrelációs együtthatók összehasonlítása a teljes vizsgált mérési populációban.

A kevésbé korrelált  $r_\sigma(s)$  legvalószínűbb magyarázata a trendeltávolítás hatékonyságának számítási sorrendtől függő különbsége. A Pearson- és Spearman-féle együtthatók esetében ez a lépés az átlagolás előtt és a korrelációs számítás után következik be, ami az idősor autokorreláltságát nem veszi figyelembe. Ezzel szemben a skálafüggő keresztkorrelációs együttható számítása során az átlagolás a hídrendtől (bd – bridge-detrended) megszabadított idősorokra vonatkozik. Vegyük észre, hogy csakis az  $r_\sigma(s)$  esetében egy karakterisztikus tranziens figyelhető meg egy adott időskála környékén (piros nyíl).

A Bienaymé-formula alapján a HbT varianciaprofilja ( $q=2$ -höz tartozó skálázási függvény értékek) az  $r_\sigma(s)$ ,  ${}^0S_\sigma(2, s)$  és  ${}^R S_\sigma(2, s)$  függvénye. Ezen utóbbi tényezők – mint független változók – és  ${}^T S_\sigma(2, s)^2$  – mint függő változó – kapcsolata statisztikailag vizsgálható. Az életkor és a nem hatását figyelmen kívül hagyó, többszörös regressziós tesztek az időskála függvényében elvégezve (**19. ábra**) pozitív korrelációt találtunk minden egyes időskálán a regresszorok és  ${}^T S_\sigma(2, s)^2$  között. Lényeges, hogy a regressziós modell  $r_\sigma(s)$ -hez tartozó standardizált együtthatói szignifikánsnak bizonyultak minden  $t \geq 15$  másodperc ( $s \geq 30$  adatpont) időskála esetében (lásd  $p < 0,05$ -öt jelölő teli kör szimbólumok a **19. ábrán**).



**19. ábra.** Többszörös regressziós tesztek eredményének szignifikanciája. **Inzert:** HbT SSC alapú skálázási függvény értékei a skálafüggő keresztkorrelációs együttható (jobb) függvényében, egy kiválasztott rendű momentum ( $q=2$ ) és skálaérték mellett ( $s=4828$ ), egy adatpont egy alany adatainak felel meg. Az analízist a másodrendű momentumra és minden fraktális analízishez használt  $s$  értékre elvégeztük. • Az ábra nagyobb részén láthatóak az ebből származó regressziós koefficiensek és azok

szignifikanciái (telített kör szimbólum  $p < 0,05$  esetében) a skála függvényében, amelyek  $r_\sigma(s)$  hatását tükrözik a teljes vizsgált populációra nézve.

A további statisztikai vizsgálatok kivitelezése az életkori és a nemi hatásokra való tekintettel történt. Az GLM keretében ezen tényezők – mint kategorikus prediktorok – szerepe vizsgálható, azaz hogy az egyes regresszorokhoz tartozó korreláció  $p$ -értékei az egyes csoportokban szignifikánsan eltér-e. A konkrét esetre az előfeltételek függvényében választható modell az AnCova, vagy az ún. „separate slopes”; amely tehát megmondja, hogy a  $r_\sigma(s)$  változó – mint *kovariáns* – hogyan befolyásolja a HbT varianciaprofiljával jellemezhető CBV fluktuációt. Az életkor önmagában nem bizonyult a  $TS_\sigma(2, s)^2$ -t meghatározó jelentőségű tényezőnek ( $p > 0,05$ ). Ugyanakkor a skálafüggő keresztkorreláció szignifikanciája alapján magyarázható az életkor szerepe. Ezek az eredmények megerősítik a többszörös regressziós analízis által feltárt kapcsolat szignifikanciáját ( $p < 0,05$ ) az  $TS_\sigma(2, s)^2$  és  $r_\sigma(s)$  között.

#### 4.3.4 *In silico* eredmények

##### 4.3.4.1 *Neurodinamikai szimulációk*

A multifraktális analízis eredményei azt mutatják, hogy ha a mérési térfogat bemeneti hálózata kisebb (ugyanolyan denzitás, azaz élsűrűség mellett), vagy annak a denzitása kisebb (ugyanolyan méret mellett), akkor a rendszer állapotváltozását leíró folyamathoz tartozó idősor fókuszában és Hurst-exponensében csökkenés következik be. Ez kifejezi a hálózati dinamika attenuációját, lásd S3. ábra a referencia közlemény függelékében (11). Noha a csupán egy ROI-ból származó dinamika mérése alapján nem lehet meghatározni, hogy a hálózati méret, vagy a kapcsolat sűrűsége megváltozik-e, az alábbi következtetéseket mégis le lehet vonni a bejövő idegi aktivitás dinamikájára (azaz neurodinamikára) vonatkozóan. Ha a ROI a bemeneti hálózatához akár a kisebb méret következményeként, akár a kisebb denzitásból adódóan kevesebb éllel kötődik, az a bejövő idegi aktivitás alacsonyabb szintjének felel meg. Az élek (azaz kapcsolatok) számának várható értékét ugyanis éppen a hálózat méretének és denzitásának szorzata adja meg; és mivel a  $\hat{H}(2)$ ,  $\ln(\hat{S}_\sigma(L))$  értékei külön-külön is arányosan változnak ezen topológiai paraméterek függvényében; ezért a szorzatokra is érvényes ez a viszony.

#### 4.3.4.2 Hemodinamikai szimulációk

Még az egészséges idősödés során is mérséklődhet a regionális perfúzió (115). Ezzel összhangban van, hogy a csökkent helyi véráramlás a HbO–HbR-korreláció jelentős emelkedését vonja maga után, amelyet nem tud ellensúlyozni a szintén következményként megemelkedett oxigén extrakció mértéke (antikorreláló hatás). Szintén korreláltabb HbO–HbR-dinamikához vezetett a ballon-ciklus frekvencia csökkentése, ami tekinthető úgy, mint a csökkenő bejövő neuronális aktivitás által ritkábban kiváltott neurovaszkuláris csatolási mechanizmus manifesztációja (lásd 1.3.2 alfejezet).

A ballon-modell vizsgálata során kapott eredmények arra utalnak, hogy a HbO–HbR korrelációs mintázatot leginkább a ballonban folyamatosan zajló kicserélődés határozza meg. Azaz: a viszonylag deoxigenált vért folyamatosan frissíti az oxigénben gazdag beáramló vér, antikorreláltabbá téve a HbO–HbR-kapcsolatot (HbO $\uparrow$  és HbR $\downarrow$ ). Ezt a funkcionális hyperaemia során fellépő hemodinamikai tranziens még kifejezettebbé teszi.

A kromofórok közötti keresztkorrelációs együttható értékét a ballon viszkoelasztikus tulajdonságainak izolált módosítása szintén módosítja (igaz, kevésbé markánsan ahogy (11) függelék, S1. ábra alsó panel mutatja). Ezen tulajdonságokat jellemző időállandók (karakterisztikus tranzitidők) növekedésének következménye, hogy a vér több időt tölt el a rendszerben. Ezáltal jobban érvényesül az oxigénextrakció, ami a HbO–HbR-kapcsolatot antikorreláltabbá teszi. Ha az átlagos áthaladás, vagy a „posztstimulációs alullövés” (mely a BOLD-jelenség lefolyását jellemző komponens) időtartama csökken, akkor a ballon merevebbé válik, melynek következtében a funkcionális hyperaemiának megfelelő hemodinamikai tranziens gyorsabban cseng le, az oxigénextrakció kisebb mértékben érvényesül. Ezért indokolt a HbO–HbR-korreláció növekedését úgy tekinteni, mint vaszkuláris merevség, vagy diszfunkcionális endothelium (érbelhártya) megnyilvánulását. Másképpen fogalmazva valószínűsíthető az érfal működési zavara, melynek hátterében állhat külső ok, vagy valamely összetevőjének funkcionális károsodása.

## 5 Megbeszélés

Az értekezésben időtartománybeli algoritmusok valós idejű és robusztus multifraktális változatait írtam le. A teszteléshez elsősorban a széles körben elfogadott DFA-t (89) választottam az ismert robusztussága és rövid idősorokra való alkalmazhatósága miatt (32, 219). Ezen követelmények tipikusak valós idejű, illetve élettani alkalmazásokban, ahol a folyamatot gyakran nem tudjuk kellőképpen reprezentálni, vagy annak sztochasztikus tulajdonságai is változhatnak. Az időtartománybeli analízis további előnye, hogy nem kell transzformálni a jelet; ami egyben kisebb számításigényt és könnyebb fejleszthetőséget jelent. Végül a DFA és SSC módszerek egyaránt alkalmasak stacionárius és nem-stacionárius jelek elemzésére, tehát ezeket a sztochasztikus tulajdonságokat nem szükséges külön vizsgálni az elemzés előtt (6, 32, 220, 221).

Az elemző módszerek jellemzéséhez a munkacsoportunk által alkalmazott stratégiát követtem (32), melynek alapján eredményeink validálhatóak. Ennek része:

- i. olyan fraktális jelgeneráló algoritmusok (179), amelyek sztochasztikus elven működnek, és nem állnak inverz kapcsolatban az analizáló algoritmus elvével<sup>16</sup>;
- ii. a paraméterter széles körű és kellő részletességű, azaz reprezentatív bejárása (jelhossz és generátor fraktális paraméterek megválasztása);
- iii. a tesztelés eredményének kvantifikálásához bevezetett mérőszámok; pl. modell hibája (SSE),  $\hat{H}$  torzítása (esetleg a varianciát is figyelembe vevő hibája, lásd (32)), illetve tolerancia-küszöbön (0,05; 0,2) belüli pontosság aránya (%).

Ahhoz hogy multifraktális analízis valós jeleken történő univerzális alkalmazásainak akadályát elhárítsuk, lényeges volt annak felismerése, hogy az indirekt megközelítés skálázási függvényére illesztett regressziós modell nem teljesíti a  $D(h)$  számításához az

---

<sup>16</sup> Például az SSM által előállított jelek PSD-analízise igen pontos eredményre vezetne, ezért tesztkörnyezetben nem lenne értelme ennek a párosításnak ha a módszer elvi működését kívánjuk jellemezni. Azonban általában a valós jelek kialakulása nem ismert, így ennek relevanciája csekély.

ebben az esetben szükséges Legendre-transzformáció használatának feltételét. Ez magyarázatot ad a standard multifraktális formalizmus empirikus jeleken történő limitált alkalmazhatóságára. A skálázási függvény univerzális tulajdonságainak vizsgálatában rejlik a megoldás kulcsa: az általunk bevezetett fókusz-alapú regressziós séma a homogén multifraktális modell belső konvergenciájára épít.

A megfelelő fraktális elemző eszköztár birtokában a valós idejű algoritmus alkalmazhatóságát nyitott szívűtét során egyedi NIRS-méréssel regisztrált agyi hemoglobin jeleken demonstráltam (egy eset). Az életkor hatását fiatal és idős egészséges önkéntesek agyi hemodinamikájára nyugalmi körülmények között vizsgáltuk, melynek során az agyi hemodinamikai jelek skálafüggő és -független paramétereit határoztam meg a fókusz-alapú multifraktális analízis segítségével. Az elemzéshez a munkacsoportunk által fejlesztett SSC-módszer multifraktális változatát használtam, amelynek során egy skálázási tartomány-adaptív (bimodalitás) fókusz tartalmazó regressziós modellt illesztettem. A kapott multifraktális végpont-paraméterek egyrészt az LRC mértékével mutattak szoros kapcsolatot, másrészt a jelben uralkodó multifraktalitás erősségét fejezték ki. E dinamikai jellemzők csoportok közötti különbségéből az agykérgi hemoglobin fluktuációk komplexitásának életkor-függő változásaira lehet következtetni.

### ***5.1 Fraktális analízissel kapott eredmények általános értelmezése***

Az analízis folyamata szempontjából az jelenthető ki, hogy az indirekt megközelítést alkalmazó multifraktális formalizmus különböző szintjei egyaránt árulkodnak a folyamat dinamikájáról, korreláltságáról, illetve a skálafüggetlen tulajdonság heterogenitásáról (azaz a multifraktalitásáról). Az alacsony frekvenciájú dinamikához jellemzően nagy amplitúdójú mérték tartozik, ennek megfelelően a nagy ablakmérethez tartozó fluktuáció (DFA esetében), vagy variancia (SSC esetében) nagy lesz. A pozitív rendű momentumok számolása során a nagy mértékű jelablakok kerülnek túlsúlyba, azaz a lassú dinamikát a  $q > 0$  emeli ki (multifraktális spektrum bal szára). A negatív rendű momentumok ezzel szemben a gyors (kis jelablakokhoz tartozó), kis amplitúdójú dinamikát emelik ki amelyet tehát a multifraktális spektrum jobb szára reprezentál (lásd (10) 3. ábrája).

Az autokorreláció egy jelben való jelenléte azt mutatja, hogy a folyamat nem egymással korrelálatlan (normális eloszlás esetén: nem egymástól független) véletlenszerű eseményekből épül fel. Ebből következik az, hogy a folyamatot reprezentáló valószínűségi változó eloszlása ( $P$ ) nem exponenciálisan cseng le, hanem annál lassabban:  $\lim_{x \rightarrow \infty} e^{\lambda x} \cdot P[X > x] = \infty$ , ahol  $\lambda > 0$ .  $P$ -nek ezt a tulajdonságát „faroknehéz” (heavy-tailed) eloszlásnak nevezzük, mely jellemző az LRC folyamatokra.

A természetben előforduló folyamatokat nagyon sok kismértékű véletlen hatás alakítja. A valószínűségszámítás fogalmaival kifejezve az eredő – sztochasztikus – folyamat állapotát reprezentáló valószínűségi változó értéke a kismértékű hatásokhoz rendelt valószínűségi változók összegeként<sup>17</sup> vagy szorzataként adható meg. Amennyiben tetszőleges, de azonos eloszlást mutató és ideális esetben független valószínűségekről van szó (I. I. D. = independent and identically distributed), akkor az összegük Gauss-eloszlást fog követni a centrális határeloszlás tétele szerint. Ha feltételezzük, hogy egy állapot kialakulásának valószínűsége a kis hatások valószínűségeinek szorzataként adható meg – feltéve, hogy ezek függetlenek egymástól – akkor könnyen belátható hogy a kis hatások mértékének logaritmusainak összege normál eloszlású (hiszen alkalmazható rá a centrális határeloszlás-tétele), vagyis az eredeti állapot valószínűségi eloszlása log-normális. A véletlen változók produktumainak Lamperti-féle határeloszlástétele pedig azt mondja ki, hogy ha egy folyamat véletlen változók normalizált parciális szorzatának a határértéke, akkor az szükségképpen önhasonló (57). A különböző mértékű önhasonlóságot mutató folyamatok tehát természetes módon előállnak, ha a sok kis azonos eloszlású hatás között különböző mértékű függőségben megnyilvánuló kapcsolat van<sup>18</sup>.

A skálafüggetlenség a komplex rendszerek általános jellemvonása, melynek önszervező módon történő kialakulásának egyszerű matematikai magyarázatát adja preferált kapcsolódás modellje (42). Ez egy olyan dinamikusan változó gráf, melyben a

---

<sup>17</sup> Összeg jelentése: egalább egyikük „bekövetkezik”, szorzat: együttes bekövetkezés esete (egyszerű esetben, indikátor eloszlású valószínűségi változókra vonatkoztatva)

<sup>18</sup> Az egyes állapotok normális eloszlása esetén a függőség helyett a korreláltság fogalma is használható.

hálózat nagy foksámú csúcsai (csomópontjai) nagyobb valószínűséggel létesítenek új éleket (kapcsolatokat). A Barabási–Albert-modell evolúciója során hatványfüggvényt követő foksámeloszlás alakul ki, amely a skálafüggetlenséget tükrözi. Az így kapott hálózat dinamikai vizsgálatával (bejövő stimulációk, pl. homokszemekkel képviselt perturbációk sorozata) kimutatható a fraktális autokorreláltság, mely a frekvenciatartományban az  $1/f^\beta$  modellnek felel meg. Ez kifejezi, hogy a folyamat gyakori eseményeihez egy nagyságrenddel kisebb teljesítmény tartozik, mint az egy nagyságrenddel kisebb frekvenciájú eseményekhez. Bár ez egy lineáris dinamikai aspektus, melynek önmagában számos oka lehet (34); mégis a komplexitás egyik fémjelzőjének tekinthetjük, amit számos természeti jelenség példája igazol (1, 222-224).

Míg a multifraktális spektrum csupán a szingularitások eloszlását ragadja meg, addig a direkt módszerek számára hozzáférhető Hölder-trajektória megmutatja annak lokális változásait is, azaz magát a multifraktalitást is. A momentumok segítségével a folyamat diszkrét állapotai homogén fraktális tulajdonságú (azonos szingularitású) csoportokba rendeződnek, melyek az idő mentén egymással elkeveredve jelennek meg. A skálafüggetlenség időben változó mértékének, és a fraktalitás ezen heterogén megnyilvánulásának háttérében valószínűsíthető a rendszerben zajló fázisátalakulás. Az általunk használt multifraktalitás erősségét kifejező paraméterek az eloszlás szélességén, illetve a skálázási függvény ( $s \rightarrow 0$ ) divergenciájának mértékén keresztül közvetett információt adnak ezen nem-lineáris dinamikáról. Vizsgálatunkban a multifraktalitás által feltárt fázisátalakulás a neuronális bemenet által létrehozott hemodinamikai választ összekötő nem-lineáris átviteli karakterisztikának megnyilvánulása lehet.

A fázisátalakulást mutató rendszerekre jellemző az ún. önszerveződő kritikalitás (SOC), mely számos természeti folyamat mellett (216, 225) az agyi működés lokális (neuronális) és globális (hálózati) dinamikájában is megnyilvánul (151, 226-229). A kritikalitás jegyeit mutató rendszerben kis mértékű lokális behatások is kiterjedt (akár globális) választ váltanak ki, míg az önszerveződő jelleg azt jelenti, hogy ez külső



kontrollparaméter<sup>19</sup> nélkül következnek be. A SOC általunk is alkalmazott „homok-dűne” modelljét Bak és mtsai írták le (216), melyben megmutatták, hogy a vizsgált folyamat dinamikájának teljesítménysűrűsége  $1/f^\beta$  szerint függ a frekvenciától. A komplex rendszerek lineáris dinamikájának ezen általános tulajdonságának fizikai kialakulása az önszerveződő kritikalitás következménye. Ez magyarázatot ad széles körű előfordulásukra, hiszen a SOC spontán kialakulása számára kedvező feltételek valósulnak meg nem-egyensúlyi, termodinamikailag nyitott rendszerekben. Ilyen például – a „homokdűne-modellhez” hasonlóan folyamatos energiaátáramlással jellemezhető – az élő szervezet (230), melyben tehát a kritikalitás önszervező módon jelenik meg. A SOC ugyanakkor önfenntartó is: a makroszkopikus egyensúlyi állapot makroszkopikus (eloszlásában véve igen, de lokálisan nem) stabilitását a fluktuáció–disszipáció-tétele biztosítja (231). A statisztikus fizikának ez a jelentős tétele azt fejezi ki, hogy zavaró (perturbáló) hatások következtében fellépő állapotváltozásokat (fluktuációt) a rendszert szimbolizáló funkcionális hálózat tompítja (közömbösíti, disszipálja). A fluktuáció a hálózat kapcsolatai mentén terjedve annak csúcsain oszlik el, melynek lefolyása kaszkádszerű lavinához hasonlatos. A folyamat lényeges tulajdonsága, hogy egyensúlyhoz közeli állapotban ez éppen minimális entrópia produkcióval jár (230). A SOC-ot mutató rendszerek környezeti behatások iránti érzékenységének (és magának a kritikalitásnak) indikátora, hogy a kialakuló lavinák mérete és élettartama a skálafüggetlenséget kifejező inverz hatványfüggvényt követi, míg a lavinák között eltelt idő exponenciális eloszlású (209, 232).

## 5.2 A valós idejű fraktális analízis jellemzése

Valós idejű alkalmazásokra számos különböző területeken van igény, az eddig kifejlesztett fraktális algoritmusokat pl. pénzügyi folyamatok elemzésére (233, 234), mérnöki (235) és orvosi célú monitorozásra (236) lehet használni. Ezen implementációk közös vonása, hogy bár valós idejű elemzést tesznek lehetővé, a skálafüggő mennyiség

---

<sup>19</sup> Klasszikus fizikai példa a hőmérséklet, amely mint kontrollparaméter befolyásolja a halmazállapotot. Ugyanakkor a halmazátalakulásra az önszerveződő kritikalitás jellemző.

kalkulációja lényegében véve a hagyományos módon történik. Például a Staudacher és mtsai által bemutatott progresszív DFA (236) az idősor kezdetétől folyamatosan tölti az analízis ablakokat és egyre nagyobb jelhossz mellett ad egy offline jellegű  $H$ -becslést.

A számítási teljesítmény függvényében előfordulhat, hogy ezen algoritmusok a gyors dinamika miatt szükségszerűen gyakrabban mintavételezett folyamatokkal nem tudnak lépést tartani, vagyis a periódusidő rövidebb, mint ami a  $H$  becsléséhez szükséges. Ezzel szemben a mi módszereink – „akkumulálódó” segédváltozók segítségével – a skálafüggő mennyiségeket a múltbeli értékek alapján a számítási erőforrások takarékos felhasználásával határozzák meg (lásd (9) 2. táblázata). Megállapítható tehát, hogy az értekezésben bemutatott és validált algoritmusok működése a skálázási függvény számítás módját tekintve lényegesen eltér az offline módszerektől, *sui generis* valós idejű analízist lehetővé téve.

Az idősorokban általában jelen lévő trend jelentősen befolyásolhatja az elemzést (76, 188), amit megfelelő technikával kell kezelni. A lehetséges eljárások közül az egyszerűség kedvéért elsőfokú trendeltávolításra esett a választásunk, a tesztelés és alkalmazás során kapott eredmények ennek megfelelőek (198). Ezt a megközelítést alkalmazva a DFA módszertől pontosabb  $H$ -becslések várhatók irodalmi adatok alapján (197, 237), mint a DMA-módszertől (detrended moving average). Továbbá a gyakran előforduló nem-stacionárius viselkedésre a DFA kisebb érzékenységet mutat, mint más hasonló algoritmusok; pl. a trendeltávolítást követő mozgó átlag számításra építő DMA (238). Ennél fogva az összehasonlítás és a későbbi alkalmazás céljából a DFA mellett az ahhoz nagyon hasonló SSC-módszert választottuk.

### **5.2.1 Numerikus stabilitás: az algoritmus lépéseinek hibátűrése**

Az elsőfokú polinomiális trend eltávolítása nagyobb numerikus bizonytalansággal jár, mint ha az egyes jelablakokból csupán a hídrendet vonnánk ki. Ez a különbség az előbbi módszer által igényelt összetettebb számításokból fakadó kerekítési hibáknak tulajdonítható.

Felvetődött, hogy a lebegőpontos számítások során jelentkező hibák a variációs koefficiens változásaival összefüggésben jelentkezhetnek. Amennyiben az idősor fluktuációi egy megadott CV-szint alá süllyednek, a jel transzformálásával az analízis egy

numerikus stabil tartományba terelhető. A lineáris transzformációk hatása nem változtatja meg ugyan a fraktális analízis eredményét (mivel az invariáns rá), de az algoritmus eredendően „centrált” (azaz a jel átlagát követő kivonással dolgozik). Az fGn-jelek stationaritása miatt azok CV-szintje sem változik statisztikailag jelentős mértékben. Ezzel szemben egy perzisztens fBm-jelek sodródása során az átlaghoz képest idővel elhanyagolhatóvá váló szórás küszöbérték alatti CV-hez, következésképpen numerikus instabilitáshoz vezet. A CV kontrollálásához az fGn/fBm dichotóm modell tulajdonságaira építettünk, a megoldás azonban valós idejű jelosztályozást tett szükségessé. Ha az idősort fBm-jelként azonosítjuk, akkor a  $H$  becsült értékére a potenciálisan torzított  $\hat{H}_{fBm}$  helyett a numerikus stabilitását megőrző  $\hat{H}_{fGn}+1$  választandó (6, 171).

### 5.2.2 Valós idejű osztályozás: az analízis szisztematikus hibáinak kezelése

Az osztálytévesztés csúcsos eloszlása azt jelzi (**10. ábra**), hogy az  $1/f$  határ szűk környezetén kívül a valós idejű módszereink pontosan teljesítettek. Az RT-DFA és RT-SSC teljesítménye ebből a szempontból hasonlóan viselkedett az offline módszerekhez (melyek szintén  $H \approx 1$  esetben osztályoztak tévesen), és egymástól sem különbözött statisztikailag.

Ha egy jel  $H_{\text{valós}}$  értéke az  $1/f$ -hez közel és a bizonytalanabbul osztályozható fBm-tartományba esik (1 és 2 közé), akkor a kumulatív szummációt alkalmazó és azt nem alkalmazó módon kapott  $\hat{H}$ -értékek közötti eltérés az elvárt 1-től jelentősen eltérhet. Következésképpen: ha a paraméterbecslés a  $\hat{H} = \hat{H}_{fGn} + 1$  konvenciónak megfelelő, akkor az fBm-jelek szisztematikus hiba nélkül elemezhetőek valós időben. Ezzel az eljárással ugyanis egyaránt elkerülhetőek a számítási bizonytalanságból (lásd 5.2.1 alfejezet), vagy a téves jelosztályozásból eredő súlyos tévesztések. Ez utóbbi ugyanakkor előfordulhat a hibásan osztályozott fGn-jelek kis hányadában.

### 5.2.3 A jelosztályt figyelembe vevő módszerek paraméterbecslésének pontossága

Munkacsoportunk korábbi közleményei alapján kijelenthető, hogy az itt bemutatott módszerek hagyományos változatai és további időtartománybeli módszerek (pl. diszperziós analízis) pontossága a vizsgált jelek hosszával arányosan – nem szükségszerűen lineárisan – változott (6, 32). Ezen tanulmány egyrészt megerősítette ezt az összefüggést (**11. ábra**), amennyiben nagyobb csúszóablak-méret ( $M$ ) mellett az

analízis hibája kisebb (a tesztjelek Hurst-exponensét kisebb torzítással becsülte), másrészt gazdagította az offline SSC- és DFA-módszerek pontosságára vonatkozó ismereteinket is. Szorítkozva az utóbbi módszer RT-DFA-val történő összevetésére, a valós idejű változat pontosabb becsléseket adott a Hurst-exponensre ( $p < 0,05$ ; Student-féle t-próba); amit elsősorban a jelosztályozás alapján végzett korrekcióval lehet magyarázni. Kézenfekvő így a jelosztályozást a hagyományos módszer esetén is alkalmazni, a valós idejű algoritmus előnye ebben az esetben a skálázási függvény igen gyors kiszámításában rejlik ((9) 2. táblázata).

#### 5.2.4 A dinamikai érzékenység – „Hurst-lépcső” követése

A várakozásnak megfelelően a valós idejű elemzést  $M=2^{10}$  beállítással végezve a jel  $H(t)$  függvény lépcsőszerű változása érzékenyebben követhető, mint nagyobb csúszóablak-méretet ( $M=2^{14}$ ) választva. Az utóbbi esetben viszont a pontosság–jelhossz összefüggés alapján kisebb a  $\hat{H}$  torzítása. Az optimális  $M$ -választás tehát az elvárt pontosság és dinamikai érzékenység közötti megfelelő kompromisszum eredménye. A Hurst-lépcső követése szempontjából nem mindegy a változás iránya. Tesztjeinkben a hirtelen növekedés követése gyorsabban történt; míg a hirtelen csökkenés a  $H$ -becslés nagyobb késésével járt együtt. Ezen aszimmetrikus dinamikai érzékenység a már említett progresszív DFA-módszerre is jellemző volt (236).

#### 5.2.5 *In vivo* alkalmazás

A cardiopulmonaris bypass műtétet mélyreható agyi hemodinamikai perturbációk kísérhetik, amelyek a NIRS-méréssel monitorozható HbT-fluktuációkat is érintik triviális (pl. nagy amplitúdójú változások) és mélyreható módon egyaránt. Észszerű és offline módszerekkel ellenőrizhető az a feltételezés, hogy a sebészi–aneszteziológiai protokollhoz köthető különböző események előidézik a folyamatra jellemző fraktalitási paraméterek változásait is. A dinamikusan változó  $H(t)$  érzékeny követéséhez a bemutatott valós idejű módszereket rövidebb ( $M=2^{10}$ ) csúszóablak-mérettel alkalmaztuk. A korábbiaknak megfelelően ez viszont pontatlanabb becsléssel járt együtt. Általában véve az adatgyűjtés időbeli felbontásából, illetve a számítási teljesítményhez szükséges szoftveres és hardveres környezetből adódó limitációk is jelentkezhetnek. Mérésünk mintavételi frekvenciája (3,3 Hz) és az  $M$  aktuális értéke együttesen a  $\hat{H}(t) \approx 0,01$  Hz-es időbeli felbontását eredményezte (kb. 77 másodperc). Ez a kisebb időskálákon (azaz  $< M$ )

jellemző lokális skálafüggetlenség időbeli felbontásának aktuális határa, ami annak gyors változásának követéséhez kevés, de elegendő lehet az agyi hemodinamika skálafüggetlenségét érintő változások megragadására (melyek a műtét különböző fázisait kísérik). A kérdés tisztázása további vizsgálatot igényel és véleményem szerint érdemes, mert ezen algoritmusok segítségével a jövőben végzett vizsgálatok során nyert intraoperatív regisztrátumokban értékes (más módszerek számára rejtett) mintázatok lesznek felismerhetőek. Ezek a cerebrovaszkuláris károsodás elkerülése érdekében hozott döntéseket támogathatják, illetve konkrét orvosi beavatkozásokat tehetnek majd szükségessé (pl. érelzáródás kezelése, gyors hatású értágítók intravénás adagolása, stb.).

A műtéti asztal (és így a beteg) pozíciójának változtatása gyors és nagy amplitúdójú kitéréseket okozott a NIRS-jelekben (szisztémás hemodinamikai „műtermék”). A szöveti hemoglobin tartalom intraoperatív dinamikáját ábrázoló, **12. ábrán** ez megfigyelhető 1000 másodperc körül. A becsült fraktális paraméter alakulása szempontjából az RT-SSC robusztusabban kezelte a perturbációt, mint az RT-DFA. Ennek az oka nem teljesen világos; jelentheti az analízis kisebb érzékenységet a hemodinamikai változások követésére általában, vagy pedig nagyobb specificitását az időskálákat átfogó (lassabb) változások követésére. Lehetséges technikai magyarázattal szolgál, hogy az esetleges sodródás által dominált jelben a trend körüli fluktuáció a varianciához képest a fraktális paraméter nagyobb hibával (torzítás) történő becslését eredményezi (239, 240). Ugyanakkor a lassabb dinamikájú – a nagyobb analizáló ablakokat átfogó – hatásokra (lásd **12. ábrán** szívmotor indítása és leállítása) mindkét valós idejű módszer érzékeny, amit az adott időtartományban az  $M$ -nek megfelelő időtartamú  $\hat{H}(t)$  tükröz.

### 5.3 A fókusz-alapú multifraktális formalizmus értékelése

A standard multifraktális formalizmus feltételezi a Legendre-transzformáció alkalmazási kritériumának teljesülését, amely garantálja a  $D(h)$  által kifejezett függvénykapcsolat „épségét”. Az ismertetett, „monofraktális szemléletű” (momentumonként külön és szabadon végzett) regressziós analízissel kapott eredmények rávilágítanak, hogy ez még ideális multifraktálok esetében sem mindig valósul meg; annak ellenére, hogy itt *ab ovo* nem kellett számolni zaj, illetve trend hatásával. A probléma szempontjából kulcsfontosságúnak bizonyult az a kérdés, hogy érvényesül-e a  $S(q, s)$  multifraktális

modellt tükröző homogenitása: azaz a skálázási függvény-profilok konvergenciája és a regressziós elemzéssel kapott meredekségek monotonitása. A bemutatott numerikus eredmények alapján kijelenthető, hogy a fókusz-alapú regressziós modell általában biztosítja a  $D(h)$  számításához szükséges köztifüggvény konkavitását. Az alább ismertetett levezetésnek megfelelően analitikusan is belátható, hogy a fókusz-alapú regresszió miért garantálja a  $H(q)$  monotonitását.

### 5.3.1 A standard multifraktális formalizmus kritikus viselkedése

Álláspontom szerint a homogenitás sérüléséhez jelentősen hozzájárul a véges méret hatás. Az inhomogenitás eme eredete mellett szól az a tény, hogy a standard multifraktális formalizmus számos GB-MFM típusú jel esetében vezetett invertált  $D(h)$ -hoz, mégpedig a vizsgált jel hosszával fordított arányban (ami nem feltétlenül lineáris) álló gyakorisággal (**2. táblázat**). Másfelől nem tulajdoníthatjuk az eredmények kvalitatív jellegét kizárólag a szintézis sztochasztikus természetének, vagy az FFM-alapú hangolás után megjelenő trend hatásának. Ez utóbbi egyébként sem számottevő a  $\Delta H_{15}$  által bejárt 0,2-1 intervallumban ([17] alapján, lásd 3.1.2 alfejezet), mivel az ennek megfelelő modell-paraméter értékek ( $0,56 < p_1 < 0,69$ ) esetében a lineáris trendeltávolítás hatékonyan kompenzálja az FFM által előidézett sodródást ( $p_1 > 0,7$  esetén jelentős a magasabb rendű trend hatása). Tényszerűen bizonyított, hogy determinisztikus binomiális kaszkádjelek is vezethetnek a  $D(h)$  megtöréséhez.

Ismeretes, hogy egy jel diszkrét természete és véges hossza (tehát maga a véges méret hatás) statisztikai bizonytalanságnak a forrása. A multifraktális szerveződés rövidebb idősorok esetében kevésbé reprezentált, annak analitikai rekonstruálása ennél fogva pontatlanabb. Ezért minden egyes  $q$  érték esetén a standard regressziós modell illesztésével kapott  $\hat{H}(q)$  értékek a valódi érték körül fognak ingadozni (nagyobb  $|q|$  esetén nagyobb bizonytalansággal (10, 75, 182)). A statisztikai momentumok egyes rendjeit egymás közelében megválasztva előállhat az a helyzet, hogy  $q_2 > q_1$  ellenére  $H(q_2) > H(q_1)$ , ami a monoton csökkenés kritériumának megsértését jelenti (lásd alább) és rövidebb jelek esetében ennek valószínűsége nagyobb, ami a generalizált Hurst-exponens függvény torzított becsléséhez vezet. Bár az analízis hosszabb jelek esetén általánosságban pontosabb (10), ez a végkimenetel ugyanakkor igen hosszú jel esetén is előállhat.

Felmerülhet megoldásként, hogy a skálázási függvény meghatározása nagyobb skálásűrűséggel (nem-diadikus értékek mentén) és átfedő analízáló jelablakok alkalmazásával történjen. Elvi értelemben azonban ez nem kezeli a jel diszkrét véges reprezentáltságából eredő problémát. Továbbá a tapasztalat is azt mutatja, hogy az inhomogenitás kialakulása sem előzhető meg teljes biztossággal ezekkel a változtatásokkal. Végző soron tehát a véges méret hatás felelős az egyébként értelmezhető függvénykapcsolatot kifejező multifraktális spektrum meghatározásának sikertelenségéért.

### 5.3.2 A fókusz tartalmazó regressziós modell érvényessége

A fókusz létezését a skálázási függvényt definiáló egyenlet  $q$ -függetlensége biztosítja  $s=L$  esetén. Megjegyzendő, hogy a módszercsalád nem korlátozódik időtartományra, a wavelet-tartományban is alkalmazható (10). A fókuszponton áthaladó, legjobban illeszkedő regressziós egyenesek meredekségei az  $S(q,s)$  momentum-függő rendjét kell hogy kövessék, amelyek jól kivehetőek a **3. ábrán** is. Leszögezendő, hogy  $S(q,s)$  a választott mérték  $q$ -adrendű momentumhoz tartozó hatványközép-értékkel ekvivalens. Ennél fogva a fókusz-alapú regressziós modellel meghatározott  $\hat{H}(q)$  monotonitása következik a hatványközép-értékekre vonatkozó, ismert algebrai egyenlőtlenségből:

$$q_2 > q_1 \Rightarrow S(q_2, s) > S(q_1, s). \quad [41]$$

Ezt követően a matematikai analízis eszköztárával vizsgáltam, hogy biztosítja-e a  $\hat{H}(q)$  monotonitás a  $\tau(q)$  köztifüggvény konkavitását, mely tehát a Legendre-transzformációnak előfeltétele. Mivel a konkavitás azt jelenti, hogy  $d^2\tau(q)/dq^2$  negatív, vegyük szemügyre a [13] egyenlet második analitikus deriváltját:

$$\frac{d^2(q \cdot \hat{H}(q) - 1)}{dq^2} = \frac{2d\hat{H}(q)}{dq} + q \cdot \frac{d^2\hat{H}(q)}{dq^2} < 0. \quad [42]$$

A monoton csökkenő  $\hat{H}(q)$  miatt az egyenlőtlenség bal oldalának első tagja negatív. A tapasztalat szerint a  $\hat{H}(q)$  tipikus viselkedése miatt egyben ez dominálja az összeget is. Elméletileg a momentum rendjének és a  $\hat{H}(q)$  második deriváltjának szorzata ennél lehetne nagyobb. Ez mégis valószínűtlen és élettani folyamatok esetén nem tapasztaltuk: vagy a kis  $|q|$  (bár  $\hat{H}(q)$  inflexiója a 0 környezetében kifejezett), vagy pedig a nagy  $|q|$  érték mellett az empirikus jelek esetében korlátos  $\hat{H}(q)$  kvázi-lineárisává válása

(„ellapulása”) miatt a tag egy nagyságrenddel elmarad a negatív domináns tagtól. Bár igen ritkán, előfordulhat, hogy az [42] egyenlőség bal oldala pozitív, azonban az ehhez szükséges  $H(q)$  élettani adatokból aligha adódhat (létre tudtam hozni ilyen jelet *in silico*).

Ennek alapján kijelenthető, hogy a standard formalizmus alkalmazása nem jelent garanciát a nem-monoton csökkenő  $\hat{H}(q)$  mint köztifüggvény realizálásához, aminek a fenti egyenlőség értelmében – vagyis a [42] bal oldalán az első tag pozitív – következménye a  $\tau(q)$  nem-konkáv jellege és a  $D(h)$  inverziója (ugyanazokat a kivételes eseteket leszámítva). Megfordítva: a  $\hat{H}(q)$  monotonitásának biztosításához és a „törött”  $D(h)$  elkerüléséhez általában elegendő a fókusz-alapú regressziós modell alkalmazása. Végző soron ennek eredményeképpen számolhatjuk ki – a Legendre-transzformáció feltételét nem sértve – az ismert multifraktális végpont-paramétereket. Megemlítést érdemel, hogy egy wavelet-tartományba transzformálást is magában foglaló alternatív megoldás már született a multifraktális analízis robusztusabbá tételére, amely a vizsgált jel hosszához tartozó skálát használta fel a stabil Hölder-exponens becsléséhez (66).

### 5.3.3 A robusztusság és validitás jelentősége az empirikus multifraktális elemzés során

Az FMF-módszerek regressziós modellje a fókuszpont felhasználása miatt merevebb, a nagyobb számú illesztett paraméter a várakozásoknak megfelelően következetesen nagyobb becslési hibát eredményezett, mint a standard formalizmusnak megfelelő regressziós analízis. Az illeszkedési hibát kifejező SSE egyrészt fontos szerepet játszik a paraméterbecsléshez alkalmazott numerikus módszerekben, másrészt a multifraktális modell inhomogenitásáról is tájékoztat. Ezt bizonyítja, hogy az FMF-SSE *i*) a  $D(h)$  inverzió igen erős prediktorának bizonyult (lásd eredmények), *ii*) kifejezi a DHM-algoritmussal generált multifraktális zaj heterogenitását is (lásd **4.B ábra**: FMF-SSE=54,38 és MF-SSE: 30,09; **4.A ábra** ideális multifraktál: FMF-SSE=47,06 és MF-SSE=46,94).

Le kell szögezni azonban, hogy az FMF-SSE közvetlenül csupán a statisztikai bizonytalanságot tükrözi, és nehezen használható annak eldöntésére, hogy a multifraktális modell egy vizsgált jelenség esetében elvetendő-e. Értékét ugyanis számos körülmény befolyásolja, ezért célszerű az illeszkedési hiba normalizált változatával dolgozni, mint pl. a skálák számát figyelembe vevő  $MSE(q)$  függvény. Független statisztikai mérőszám



a momentumok számával normalizált MSE érték, amelynél csak a modell-illeszkedés  $r^2$  értéke alkalmasabb széles körű összehasonlításokra (bár jelen munkának nem volt kifejezett célkitűzése a különböző  $q$  és  $s$  értékek analízisre gyakorolt hatását vizsgálni). A négyzetes hibaösszeg további problémája, hogy ugyanazon empirikus jelet vizsgálva az FMF-SSE jelentősen nagyobb lehet, mint az MF-SSE, megegyező  $q$  és  $s$  értékek mellett is számolva. Ez nemcsak a véges méret hatásból eredő statisztikai bizonytalanságnak tulajdonítható, hanem utal a homogén multifraktális modell kevésbé pontos illeszkedésére is. Következésképpen hiába lehet a „monofraktális” szemléletű multifraktális regressziós analízist nagyon kis illeszkedési hibával elvégezni, az csak az egyedi  $\hat{H}(q)$  értékek bizonytalanságát minimalizálja, de nem jelent garanciát a  $D(h)$  „töretlenségére” vonatkozóan. Megjegyzendő, hogy Wendt és munkatársai egy ún. „bootstrapping” technika bevezetésével valósítottak meg egy wavelet alapú multifraktális analízist (182). Ennek relevanciája abban áll, hogy momentumonként megadható a becslés konfidencia intervalluma, mely tájékoztat a  $D(h)$ -ra vonatkozó becslés hibájáról is (ami – mint az várható – numerikus okok miatt nagy  $|q|$  esetén nagyobb(75)).

A vizsgált élettani idősorokat általában ismeretlen mechanizmusok által alakított folyamatokból mintavételezett adatpontok alkotják, melyekben a multifraktalitás soha nem tisztán jelenik meg. Ez az elemzés során mint inhomogenitás jelentkezik, ami a fókusz-alapú multifraktális analízissel minden esetben kezelhető; szemben a homogenitást csak feltételező standard multifraktális formalizmust alkalmazó indirekt módszerekkel (ezt szemléltetik a **15. ábrán** feltüntetett esetek, lásd  $\hat{H}(q)$  púp). A fókusz-alapú regressziós analízis a multifraktális elemző módszereket nagyfokú robusztussággal ruhazza fel, melyek így az empirikus jelek vizsgálata során gyakorlatilag sosem eredményeznek invertált szingularitási spektrumot. Éppen ez teszi szükségessé, hogy bizonyos kritériumok szerint a vizsgált jelenség vonatkozásában mindig validáljuk a multifraktális modellt, tisztázzuk annak eredetét. Felvetődik az SSE alapú normalizált paraméterek használata, amelyhez előzetesen önkényes küszöbértékeket kell definiálni. Ezzel a megközelítéssel azonban nem különíthetőek el élesen a valódi multifraktális típusok a többlettől, éppen azért, mert az SSE-alapú mérőszámok magukban foglalják a véges méret hatásból eredő hibát is. A hatványtörvényt követő skálázási összefüggést független statisztikai teszteléssel kell igazolni Clauset és mtsai ajánlásait követve (208). A valós, mérési adatok kvalitatív vizsgálatának további pilléreit képezik a

pszeudomultifraktális zaj és eloszlási típusú esetek elkülönítése azon esetektől, ahol a multifraktalitás markánsan jelen van, és a korrelációs strukturáltságban gyökerezik. A valódi korrelációs típusú multifraktalitás kimutatását konvencionális statisztikai küszöbértékekkel kontrollálhatjuk, amennyiben pl.  $p < 0,05$  szignifikanciaszintet választunk.

Mind a standard, mind az FMF-alapú elemző módszerek alkalmazása során számolni kell a becsült paraméterek bizonyos torzításával, különösen valós élettani jelek esetén. Bár a  $D(h)$  inverzióját a homogén multifraktális modell illesztésével megelőzhetjük, a lehető legpontosabb becsléshez további tényezőket kell számításba venni. Ismert a korrelált/korrelálatlan zaj jelenlétének torzító hatása, ami a már említett trenddel szemben egy frekvens dinamikában nyilvánul meg (183, 184, 188). Általában számolni kell a zaj jelenlétével, amelyet viszont nem könnyű olyan előkezelési eljárással eltávolítani, hogy az ne befolyásolja jelentősen a multifraktális analízis eredményét. Nem utolsósorban az is lényeges szempont, hogy a skálázási tulajdonság a vizsgált idősorokban mindig egy véges skálázási tartományban van jelen, aminek nem feltétlenül részhalmaza az analízis szempontjából optimális  $[s_{\min}, s_{\max}]$ . Ennek gondos azonosítása történhet pl. skálázási-tartomány adaptív elemző módszerek alkalmazásával (76, 221, 241), amely az agyi hemodinamikai fluktuációk analízise során szükségesnek bizonyult és megtörtént (lásd következő alfejezet). Ennek eredményeképpen egyrészt elkerülhetőek a zaj által dominált, jellegzetes skálázási törvényt nem követő időtartományok; másrészt így tovább csökkenthető a becsült multifraktális végpont-paraméterek torzítása.

#### ***5.4 A humán agykérgi hemoglobin koncentrációváltozások dinamikájának multifraktális jellemzőinek életkor függvényében tapasztalt különbségei***

A humán agykérgi hemodinamikai és oxigenációs folyamatokat NIRS-technológiával vizsgáló tanulmányunk lényeges eredménye, hogy a spontán fluktuációkat egy kétosztatú multifraktális modell segítségével írhatjuk le, ami a skálázási tulajdonság bimodalitásaként jelenik meg (a fraktalitás mértéke különböző a lassú dinamikához tartozó alacsony, illetve a gyors dinamikához tartozó magas időskálákra). Minden eredményünket figyelembe véve megalapozottan felvethető, hogy a nyers HbT-jel lassú komponense dominánsan vaszkuláris eredetű (vazogén), míg az előkezelt HbT-jel gyors

komponense a neurovaszkuláris kapcsolás által kiváltott hemodinamikai fluktuációkat tartalmazza (vagyis az idegi működést tükröző, dominánsan neurogén komponens). A multifraktális analízis segítségével egyrészt azt találtuk, hogy az agyi vértartalom vazogén fluktuációi az idős csoportban autokorreláltabb a fiatalokhoz képest, mindez megerősíti a munkacsoport korábbi monofraktális elemzésének eredményeit ( $^{low}PSD_{w,e}$  módszer, (25)). A CBSI-vel történő előfeldolgozást követően kimutathatóvá váltak a neurogén fluktuációk életkorfüggő változásai, miszerint a multifraktális analízis végpont-paraméterei csökkenő neurodinamikára utalnak. Ezen változások összessége magyarázható a neurovaszkuláris csatolás időskori attenuációjával, mely az egészséges öregedési folyamatok velejárója lehet. Emellett szól a HbO–HbR-kapcsolatra vonatkozó eredményünk: ennek jellege markáns különbséget mutat a fiatal és idős korcsoport között. Ez azért fontos, mert a kapcsolat lényeges meghatározója a CBV skálázási tulajdonságainak; ugyanakkor a hemoglobin kromofórok közötti dinamikában tapasztalt változásokat leginkább a csillapított neurovaszkuláris átvitelnek tulajdoníthatjuk. *In silico* kísérleteinkben kapott eredményeink is ezt a magyarázatot valószínűsítik, mivel *i*) a szimulált hálózat lokális bejövő aktivitásának mérséklődését korrelátlanabb neurodinamika kísérte *ii*) HbO–HbR-kapcsolat korreláltabbá vált az idősebb csoportban, akár az idegi aktivitás csökkenése, akár a rugalmatlanabbá vált érfalak miatt ((11) „Függelék”). Ezek a változások arra utalnak, hogy a CBV lineáris dinamikai paraméterei az életkor előrehaladtával kifejezetten változhatnak. Ezzel szemben a multifraktalitásban tapasztalt megtartottságuk a nem-lineáris dinamika életkori változásokkal szemben érzéketlen tulajdonságát mutatja meg.

A humán agyi hemodinamika multifraktalitásáról alkotott képünket nagymértékben gazdagították azok a tanulmányok, amelyekben az alanyok véroxigénszint-függő jelét (BOLD – blood oxygen level dependent) detektálták fMRI-mérések (fMRI – functional magnetic resonance imaging) során. Ebben a vonatkozásban az agyi aktivitás szerepét Shimizu és mtsai mutatták ki (242), melyet további, kifinomultabb módszertant alkalmazó és a fraktalitás topológiai eloszlását bemutató tanulmányok követtek (185, 206). Nagyszámú, nyilvánosan elérhető adatbázisból (243), származó fMRI-BOLD adat elemzése alapján következtethetünk az életkor és a nem multifraktális spektrumot szignifikánsan befolyásoló hatására (98). Bár a nyugalmi állapotú NIRS-jeleket multifraktális módszerekkel korábban már demonstratív jelleggel értékelték (156, 244),

az ilyen típusú agyi hemodinamikai jelek szisztematikus, a multifraktális modell érvényességét kimutató és azt értelmező vizsgálatunk tudomásunk szerint az első csoportszintű rsNIRS-méréseket alkalmazó tanulmány.

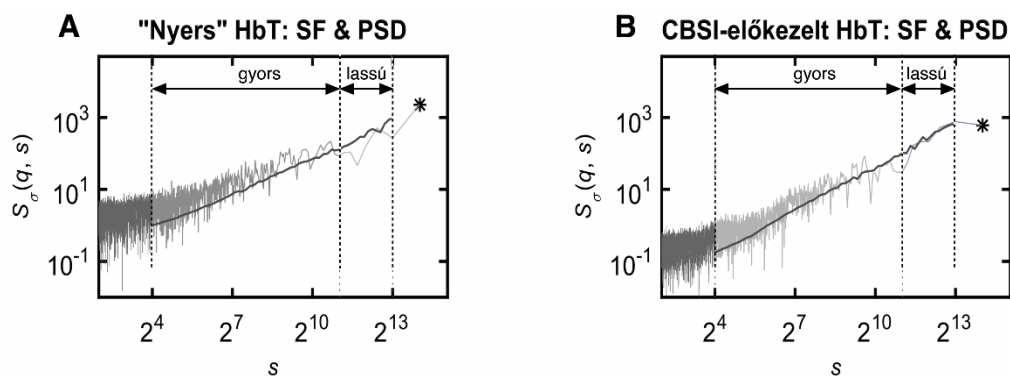
#### 5.4.1 Az agyi vértartalom multifraktális dinamikája

Tény, hogy a humán agykéregben végzett mérések alapján a nyugalmi CBV dinamikája a frekvenciatartományban a skálafüggetlenségnek megfelelő  $1/f^\beta$  monofraktális modellt követi (25). A varianciaprofil (SSC módszerrel számolt skálázási függvény  $q=2$ -nél) matematikailag analóg a jel teljesítménysűrűség spektrumával a Wiener-Khinchin-tétel alapján (245)<sup>20</sup>, ezt szemlélteti a **20. ábra**.

A **3. táblázat** alapján amelyik vizsgált személy mért agyi hemodinamikája fraktálisnak bizonyult, az egyben valódi, korreláció típusú multifraktális. A multifraktalitás eredete az időtartományban a különböző időskálákon zajló élettani folyamatok közötti kölcsönhatás (213), ami a frekvencia-tartományban is érvényesül; pl. különböző frekvenciájú jelösszetevők közötti fázis-amplitúdó csatolásként (lásd Ref. (245), beágyazott frekvenciák). A frekvencia-tartománybeli reprezentáció ugyanakkor nem alkalmas a multifraktalitás vizsgálatára (nincs is elemző módszer ebben a tartományban), mivel a Fourier-transzformáció az egyes frekvenciakomponensek függetlenségét feltételezi (vegyük észre: a fázis-amplitúdó csatolás kimutatása épp ezt sérti!). Megközelítésünk a multifraktalitást az időtartományban ragadja meg: az élettani folyamatot inhomogén eloszlású fluktuációk alkotják, amelyek intermittáló módon jelennek meg mint kis és nagy variabilitású komponensek (213). Mindezek alapján a  $\Delta H_{15}$  és  $fwhm$  paraméterek segítségével a különböző időskálák közötti interakciót jellemezhetjük.

---

<sup>20</sup> Mivel a Wiener-Khinchin tétel csak a legalább gyenge stacionaritási kritériumokat teljesítő sztochasztikus folyamatokra teljesül, az autokorrelációs függvényt az fGn/fBm keretrendszer alapján a növekményfolyamatra értelmezzük.



**20. ábra.** A teljesítménysűrűség-spektrum és a varianciaprofil közötti kapcsolat (az adatok eredete a 6. ábrán szereplő idősor). Az időtartományban elvégzett fraktális analízis eredménye a frekvenciatartományban is értelmezhető, mivel a skálázási függvény másodrendű momentumhoz tartozó értékeiben megnyilvánuló, és a spektrálisan reprezentált dinamika között egyértelmű kapcsolat van akár a nyers (A), akár a CBSI-előkezelt (B) jelek esetében. Az ordinátán feltüntetett skálák egyértelműen megfeleltethetőek egy adott frekvencia-értéknek ( $f_s/s$ ). Az  $S_\sigma(2, s)$  értékek az  $q=-15$  és  $q=15$  mellett számolt hatványközep értékek közé esnek, jó egyezést mutatva a spektrális teljesítmény-amplitúdókkal. A skálázási tartományban (SR) egy bizonyos időskálán túl azonosítható az a tartomány, amelyben a jel fraktális dinamikája meghaladja a skálafüggetlenséget nem mutató biológiai eredetű háttérzajt. A fraktális SR bimodális megjelenésű skálázási tulajdonságot mutat: egy lassú dinamikájú (magasabb időskálákhoz köthető – nagyon alacsony frekvenciájú oszcillációk) és egy alacsony dinamikájú (alacsonyabb időskálákhoz köthető – alacsony frekvenciájú oszcillációk) komponenst különböztethetünk meg, melyeket elválasztó karakterisztikus időskálát a varianciaprofilban megjelenő töréspont jelez.

#### 5.4.1.1 Neurogén és vazogén dinamika elkülönítése CBSI-előkezelés alapján

A hemodinamikai fluktuációk élettani eredetének tisztázása érdekében a nyers- és CBSI-előkezelt (165) idősorokat egyaránt multifraktális analízisnek vetettük alá. Az előkezelés elvégzésének szükségszerűségét igazolják az *in silico* kísérleteink, amelyek rávilágítanak a kétosztatú jelfeldolgozás révén azonosított neurogén és vazogén komponensekben bekövetkezett változások lehetséges értelmezésére. Ugyanakkor a HbO–HbR-korrelációt alakító tényezőket is vizsgálja egy neuronális bemenet által hajtott modell-rendszerben, igazolva a CBSI alapjait. Ugyanis ez a módszer abból a feltételezésből indul ki, hogy a maximálisan antikorreálált HbO és HbR fluktuáció nem szisztémás eredetű. Egy nemrég megjelent tanulmányunkban (150) is bemutattuk egy neuronális dinamika által dominált jelkomponens azonosításának szükségszerűségét, és a kétosztatú analízisben rejlő mélyebb értelmezési lehetőséget. Míg a Rácz és mtsai tanulmányában (150) ennek szerepe a kognitív stimulus által indukált, funkcionális konnektivitást érintő változások

kimutatása volt, jelen esetben az idősődéssel potenciálisan összefüggő neuronális és egyéb („vaszkuláris”) eredetű változások differenciálása volt. Ennek megfelelően az előkezelt jel gyors komponensére vonatkozóan kiszámított multifraktális végpont-paraméterek korfüggő változásait a neurogén hemodinamikát érintő hatásokkal magyarázzuk. Ezzel szemben a nyers jel lassú komponensének multifraktális végpont-paramétereire nézve CBSI alkalmazását megelőzően találtunk korcsoportok közötti szignifikáns különbséget, ami a CBSI után eltűnt. Mindez a nyers jel lassú komponensében tapasztalt korfüggő különbségek nem-neuronális eredetére utal. A nyers HbT gyors és az előkezelt jel lassú komponenseiben nincs korcsoportok közötti eltérés.

Egyes szerzők rámutattak a CBSI bizonyos korlátaira a stimulus-válasz paradigmákat alkalmazó funkcionális NIRS (fNIRS) vizsgálatokban (159), ami alapján a jelben lévő idegi komponens megbízható elkülönítése nagy körültekintést igényel. Bár a neuronális aktivitás mindig kiváltja a HbO és a HbR – CBSI által feltételezett – antikorreálált dinamikáját, az adott feladatra adott válasz ezzel párhuzamosan zavaró szisztémás hatásokat idézhet elő (pl. vérnyomás-emelkedés). Ebben a tekintetben a CBSI nem tekinthető e szisztémás hatásokra immunisnak (246), de mivel nyugalmi állapotban regisztrált NIRS-jeleket vizsgáltunk, ezért az előkezelés alkalmazása után kapott eredmények életkorfüggő értelmezésekor ettől a hatástól el lehet tekinteni.

A CBSI-előkezelés egy bizonyos szempontból mindenképpen torzítja a jelet. Az előkezelt jel előállításához használt számítási lépések alapján bár kijelenthető, hogy a CBSI befolyásolja a multifraktális analízis eredményét; de ez a hatás a multifraktális végpont-paraméterekre analitikusan megadható (szemben más egyéb előkezelési módszerekkel, ahol ezt már sokkal nehezebb megtenni). Konkrétan, a lineáris műveletek kombinációjából álló előkezelés hatása várhatóan csak a skálafüggő paramétereken érvényesül ( $\ln(\hat{S}_\sigma(L))$ ,  $s'(q)$ ), míg a skálafüggetlen paramétereket ( $\hat{H}(2)$ ,  $h_{max}$ ,  $\Delta H_{15}$  és  $fwhm$ ) közvetlenül nem érinti. Vagyis a CBSI-nek a spektrális szűrőkkel szemben – melyek torzító hatása ismert (247) – nincs skálaspecifikus hatása, az viszont előfordulhat, hogy a fókusz tekintetében talált korfüggő különbségekért legalább részben ez a művelet felelős. Ennek ugyanakkor elég kicsi a valószínűsége, mivel a lineáris kombinációban alkalmazott amplitúdó skálázási tényező ( ${}^O\sigma(L)/{}^R\sigma(L)$ ) alig különbözött az egyes kísérleti csoportok között.

#### 5.4.1.2 *Az agyi hemodinamika multifraktalitásának eredete nyugalmi állapotban*

Az rsNIRS jelet tekinthetjük úgy, mint a mérési régióban (ROI – region of interest) érvényesülő vaszkuláris és neuronális hatások eredőjének hemodinamikai lenyomatát. Ennek megfelelően megkülönböztetünk neurogén és vazogén komponenseket, amik egyben a multifraktalitás eredetéről is árulkodnak a következő megfontolások alapján:

Ami a vazogén fluktuációkat illeti, a ROI szinten regisztrált hemodinamika modellezhető viszkoelasztikus ballonok egy populációjával, amelyek egyes elemei (a ballonok) egymással döntően gyenge kapcsolatban állnak (218). Míg a ballon-modell eredeti verziója egyedi ballon dinamikára épített, figyelmen kívül hagyva skálafüggetlen jelenségeket; ezen sztochasztikus kapcsolatok által „kifeszített” funkcionális hálózatban a fraktális autokorreláltságért az érfa mentén terjedő skálafüggetlen szegmentális oszcillációk tehetők felelőssé (248).

Kijelenthető, hogy az rsNIRS-jel neurogén fluktuációit a bejövő neuronális aktivitás hajtja az NVC-n keresztül, amely a vazoaktív hatások révén hemodinamikai választ vált ki (249). Ez egy olyan jelkomponens, ami *per se* hemodinamikai, de tükrözi a agyi hálózati dinamika ROI-ra eső vetületét is. Ezt a globális dinamikát az agyi régiók között a funkcionális konnektivitás révén fennálló kölcsönhatások alakítják ki, amelyek egy adott régióba konvergáló kapcsolatok mentén terjedve a neurovaszkuláris egység bemenetén integrálódva azt folyamatosan gerjesztik. Azaz, egy ROI-mérés a neurogén fluktuációk azonosításán keresztül betekintést nyújt az agy globális hálózati dinamikájába, melynek sajátosságai tehát megnyilvánulnak az alanyokon mért jelekben.

Felvetődik a nyugalmi állapotú funkcionális konnektivitásban jellemző idegi működés tér- és időbeli dinamikájának skálafüggetlensége (215). A temporális fraktális strukturáltság megmutatkozott elektrokortikográfiás mérési adatok mintázatában is (210, 245). Más kutatók a kortikális EEG térbeli spektrális teljesítményének térbeli eloszlását is skálafüggetlennek találták (111). Ezek a megfigyelések az idegrendszeri működés hierarchikus és heterarchikus szerveződésére utalnak, amennyiben a mono- és multifraktalitás a különböző tér- és időbeli skálán zajló folyamatok skálafüggetlen rendjét fejezik ki. Ez a tulajdonság az ionszatórnák gyors kapuzási mechanizmusaitól a viszonylag lassabb agyi lebeny szintű információ terjedés dinamikájáig terjedően érvényes, és minden bizonnyal a megfelelő működés nélkülözhetetlen attribútuma (250).

A neurodinamika regionális bejövő idegi aktivitás bizonyos aspektusait tükröző szimulációjával kapott *in silico* eredményeink összhangban állnak Baria és mtsai humán *in vivo* adataival (251), amelyek igazolják, hogy a konnektivitási és a komplexitási mérőszámok szoros összefüggést mutatnak. Ennek alapján a neurogén komponenshez tartozó  $\hat{H}(2)$  és az  $\ln(\hat{S}_\sigma(L))$  életkorral összefüggő csökkenését indokoltnak tűnik úgy értelmezni, mint a neurodinamikai változások alapján a bejövő idegi aktivitás korfüggő csökkenésének megnyilvánulása (252). A mérséklődő neurodinamika hátterében valószínűsíthető a bejövő idegi hálózat méretének csökkenése; ami felveti, hogy az egészséges idősödési folyamatot is a funkcionális csúcsok fokozatos kiesése kíséri.

A fraktális dinamikával kapcsolatos eredményeink potenciálisan tükrözik a SOC (216) jelenlétét a ROI-ban mérhető hemodinamikát szabályozó élettani rendszerekben. Az emberi agyi működést kísérő  $1/f$  típusú zajként megjelenő neurodinamikát magyarázó egyszerű SOC modellek – mint amelyet a neurodinamikai szimulációkban is alkalmaztunk – azon az elképzelésen alapszik, hogy az agy a külső és belső perturbáló hatásokat minden tér- és időbeli skálán egyaránt disszipálja (nincs karakterisztikus skálája a rendszer válaszában, azaz skálafüggetlenség áll fenn (228, 253-255)). Kritikalitást mutató rendszerekben a különböző skálákon zajló folyamatok dinamikája közötti interakció multifraktalitás megjelenéséhez vezet (39, 256). Ezzel kapcsolatban megemlítendő, hogy közelmúltban végzett rsNIRS vizsgálatunkban 16 csatornán (azaz 16 prefrontális kérgi területen) mértük a nyugalmi hemodinamikát, amelynek alapján bizonyítást nyert a SOC jelenléte a nyugalmi állapotú dinamikus funkcionális kapcsolatokban (151). Ugyanilyen mélységű analízis elvégzése ebben a tanulmányban nem volt indokolt, azaz a SOC kritériumok alaposabb vizsgálatától ezért eltekintettem.

#### **5.4.1.3 Multifraktális végpont-paraméterek értelmezése agyi hemodinamikai jelekre**

Az rsNIRS-jel vazogén komponensének multifraktális mintázatában bekövetkezett változása értelmezhető az attenuált neurovaszkuláris kapcsolás következményeként. Erre utal, hogy HbO–HbR skálafüggő keresztkorrelációja fiatalokban antikorreáltnak, idősekben viszont véletlenszerűnek (random,  $r_o(s) \approx 0$ ) mutatkozott a magasabb időskaálákon, ahol a korcsoportok elkülönültek. A neurogén fluktuációkat a lokális neurodinamika alakítja, amely a globális agyi működés lokális vetülete. Ennek a komponensnek a fraktális és multifraktális tulajdonságai tehát az agyi hálózatok térben



és időben skálafüggetlen dinamikájából, illetve a különböző tér- és időbeli skálán jellemző funkcionális kapcsolatok közötti kölcsönhatásból alakulnak ki (213). A fókusz-alapú multifraktális formalizmus (10) kimeneti paramétereiben tapasztalt változásokat a HbO–HbR-kapcsolat, valamint releváns hemodinamikai és neurodinamikai szimulációk során kapott eredmények segítségével értelmezzük.

A  $\hat{H}(2)$  a folyamat memóriájának (globális LRC) mérőszáma, ami egy nem-stacionárius jel esetében annak perzisztenciájáról (korrelált növekményfolyamat,  $\hat{H}(2) > 1,5$ ) vagy antiperzisztenciájáról (antikorrelált növekményfolyamat,  $\hat{H}(2) < 1,5$ ), ad felvilágosítást (6, 241). Ezt meghaladó értelmezési keretet írtak le Delignières és mtsai (88), amelyek egy rendszer kimenetén mérhető folyamatnak az autokorreláltságát az azt kialakító hálózati topológia tulajdonságaira vezette vissza. Nevezetesen, a  $\hat{H}(2)$  a hálózati degeneráltsággal mutat szoros összefüggést: minél inkább tapasztalható részleges átfedés a heterogén funkcionális alkotórészekben (amely egyre több közös kapcsolatot jelent), annál magasabb a kimeneti jelben az LRC mértéke. Ennek megfelelően a Hurst-exponens nemcsak a hálózat globális skálafüggetlenség mértékéről tájékoztat, hanem a degeneráltság szintjéről is.

A  $\hat{H}(2)$ -höz nagyon hasonló viselkedést mutató paraméter a  $h_{\max}$  (élettani jelek esetében ez a két paraméter nagyon gyakran együtt változik), amely a lokális skálafüggetlenséget az idő függvényében kifejező Hölder-trajektóriának a módusza. A  $h_{\max}$  azonban közvetlenül nem a  $q=2$ -höz tartozó korreláltság mértékére utal (lásd ún. korrelációs dimenzió), hanem a  $q=0$ -hoz tartozó legnagyobb fraktális dimenziójú, lokális skálafüggetlen komponenst azonosítja (lásd kapacitás dimenzió) (79).

Bár a  $\Delta H_{15}$  a  $H(q)$ -ból, az fwhm pedig a  $D(h)$ -ból származtatott multifraktalitäts mérőszám, a multifraktális formalizmus (lásd [13-15] egyenlet) alapján viszonyuk determinisztikus. Ennek alapján – még ha nem is meghatározható kölcsönösen egyértelműen – közös tárgyalásuk észszerű és indokolt. A  $q$ -adrendű momentumok alkalmazásával a jel nem-lineáris skálázási tulajdonságai tárhatók fel (257), ezért a multifraktális analízist nem-lineáris dinamikai analízisnek tekinthetjük. Az elemzés ezen végpontjai tehát egyrészt ennek mérőszámaiként tekinthetőek (194, 195), másrészt a jelenség által reprezentált különböző időskálák közötti, ún. multiplikatív interakciók gazdagságát is jellemzik (213). Esetenként megfigyelhető a  $D(h)$  aszimmetriája,

amelynek mértékéről a  $W=W^+/W^-$  tájékoztat, ahol a  $D=0,5$ -nél értelmezett szingularitási spektrum baloldali ( $W^+$ ) és jobboldali szélesség ( $W^-$ ) összege éppen az *fwhm* (lásd (76) 3. ábrája és (206)). A mérési adataink  $W$  paramétere alapján jellemzett  $D(h)$  szimmetrikusnak bizonyult, értékét sem a férfi/női nem, sem az életkor nem befolyásolta. Feltétlen megemlíttést érdemel a  $\Delta H_{15}$  szerepe a valódi multifraktálok pszeudomultifraktális zajtól való elkülönítésében, melyet munkacsoportunk is alkalmazott mérési adataink multifraktalitásának ellenőrzése során.

A skálázási függvény fókusza egyrészt a  $H(q)$  becsléséhez használt regressziós modell lényeges eleme, amely megbízható  $D(h)$  meghatározást tesz lehetővé (10); másrészt a teljes jel hosszára becsült robusztus skálafüggő statisztika. Jelen esetben SSC-módszert alkalmaztunk, tehát  $\hat{S}_\sigma(L)$  tulajdonképpen nem más, mint a teljes jelre hídrend eltávolítást követően számított szórás. Tekintettel arra, hogy az rsNIRS-jelek variációs koefficiense közelítőleg megegyezik,  $\hat{S}_\sigma(L)$  egyben a jel átlagára is utal. A szórás-átlagviszony hasonló változásait tapasztaltuk a SOC-szimulációink során is ((11), „Függelék”). A fókusz frekvencia-tartománybeli megfelelője a jel DC („egyenáramú”)-komponens teljesítménye (lásd **20. ábra**: spektrum és  $q=2$ -höz tartozó skálázási függvényprofil viselkedése, ahogy  $f \rightarrow 0$  és  $s \rightarrow L$ ). Mivel az értékét számos más változó befolyásolja, a hemodinamikai változásokra vonatkozó következtetések levonásához legalább a fókusz és  $\hat{H}(2)$  együttes értelmezése szükséges. Ezek alapján – figyelembe véve a frekvencia-tartománybeli analóg paramétereket – megbecsülhető az adott spektrális sávba eső hemodinamikai teljesítmény.

Az rsNIRS-jelben azonosított komponensekhez különböző, nem-átfedő skálázási tartományok tartoznak; és az egyes SR-ekhez tartozó skálázási függvény alatti terület tulajdonképpen az idetartozó hemodinamikát jellemző varianciák logaritmusainak összege<sup>21</sup>. Ez a trapéz alakú terület egyértelműen kiszámolható az SR szélességének, a  $\ln(\hat{S}_\sigma(L))$  és a  $\hat{H}(2)$  ismeretében. Előbbi két tényezővel egyenesen arányos, ugyanakkor minél nagyobb a  $\hat{H}(2)$ , annál kisebb a terület. Az időtartományban érvényes összegzett

---

<sup>21</sup> Itt is valójában integrálról van szó, amit összeggel közelítünk

logaritmikus variancia, valamint a spektrálisan értelmezett teljes hemodinamikai teljesítmény közötti egyértelmű kapcsolat alapján (lásd **20. ábra**) az egyes, elkülönített komponensekhez tartozó skálázási függvény alatti területekre kapott eredmények egyben a neurogén, vagy vazogén fluktuációk hemodinamikai teljesítményeként értékelhetőek.

#### 5.4.1.4 A bimodalitás értelmezése

A mért rsNIRS-jelek skálázási függvényének többsége bimodálisnak bizonyult, ami azt jelenti, hogy a bimodális modell illeszkedése a szabadsági fokok számával történő normalizálását követően is jobbnak bizonyult, mint az unimodális modellé. A két komponenshez tartozó skálázási exponens függvényeknek és multifraktális végpont-paramétereknek becslésére a töréspontot tartalmazó skálázási tartomány adaptív módszert alkalmaztuk. Ezt a más szerzők által is leírt módszert (258, 259) egy korábbi tanulmányunkban mi is részletesen ismertettük (8), mely a skálázási függvények közötti kvalitatív különbségek miatt (a bimodalitás konvex, vagy konkáv áthajlás képében egyaránt előfordult) bizonyult a legrobosztusabb eljárásnak. Megjegyzendő, hogy az adaptív bimodális multifraktális modell egy fenomenológiai megközelítés, amely a skálázási függvény megjelenésén alapul, és a teljes mérési anyagra alkalmazható. Ezzel szemben a dekomponált skálázási függvénnyel leírható bimodális modell törvényszerűen additív komponensekre bontható konkáv skálázási függvényt feltételez.

A bimodális multifraktális analízist a felhasznált legkisebb ( $s_{min}=16$ , 8 másodperc) és legnagyobb ( $s_{max}=8192$ , 4096 másodperc) skála által kijelölt analitikus intervallumon belül végeztük el a két azonosított – törésponttal elválasztott – diszjunkt fraktális skálázási tartományra. Az SR-ek elkülönítését és a hozzájuk tartozó komponensek multifraktális végpont-paramétereinek meghatározása azért volt lehetséges, mert magas  $s_{max}$  értékkel hajtottuk végre az elemzést, Nagy és munkatársai ajánlása alapján (8). Az ennek következményeként fellépő statisztikai instabilitást csillapítja a robusztus fókusz-alapú regressziós modell alkalmazása.

Bár az adott időskálákon zajló dinamika és a Fourier-transzformációval kapott egyes frekvenciájú komponensek között nem kölcsönösen egyértelmű a kapcsolat, az  $s_{min}$ -nél kisebb skálákat domináló folyamatokat joggal megfeleltethetjük egy nem-fraktális „gyors” spektrális tartománynak a 0,125 Hz ( $f_s=2$  Hz;  $f_s/s_{min}=16$ ) és 1 Hz (Nyquist-frekvencia: a 2 Hz-es mintavételi gyakoriság fele) között. Ismeretes, hogy ezt a

frekvenciasávot a szisztémás eredetű hatások dominálják, mint pl. a szívverés és a légzés (144, 162), ami igazolja a 8 másodpercnél rövidebb időskálák kizárásának szükségességét.

A NIRS jelekben azonosított kis időskálákhoz tartozó, gyors komponens elsősorban neuronális eredetűnek tartottuk (melyet a CBSI után lehetett elkülöníteni); míg a nagy időskálákhoz tartozó, lassú fluktuációkat mint vazogén (nem-neuronális) hatások által dominált komponens írtuk le. Ezen jelösszetevők spektrális reprezentációi az agykérgi hemoglobin koncentráció dinamikájának jellemzésénél más szerzők által használt terminológiák alapján (163, 260-262), mint alacsony (LFO – low frequency oscillation) és nagyon alacsony frekvenciájú oszcillációk (VLFO – very-low frequency oscillation) ismerhetőek fel (lásd **20. ábra**). Az LFO-t általában idegi eredetűnek tekintik, és ezért a kogníciót (134), valamint a funkcionális konnektivitást vizsgáló NIRS-tanulmányokban (149) szerepe kitüntetett. Megjegyzendő, hogy az első, úttörő jellegű humán agyi funkcionális hálózatokat feltáró fMRI-tanulmányban is az egyes voxelek közötti kapcsolatokat jellemző Pearson-korrelációs együtthatókat a 0,1 Hz-es vágási frekvenciájú aluláteresztővel szűrt BOLD-jelekre számították, a szisztémás hatásokat kiküszöbölendő (263). Indokolt az LFO-tól elkülöníteni a VLFO-t, melynek eredetét a szakirodalom jelentős része nem-neuronális eredetűnek tekinti (163, 261, 262). Egyes megfigyelések arra utalnak, hogy kialakulásában az endotheliumnak jelentős szerepe van (163), amelyet későbbi kísérletekben igazoltak is (264). Azonban a CBV fluktuációkat egyéb nem-neuronális hatások is befolyásolják, mint pl. a vazomóció (160) és a Mayer-hullámok (144), amelyeknek a 8 másodpercre beállított (0,125 Hz-nek megfelelő)  $s_{min}$  miatt csekély hatásuk van az elemzés kimenetelére (az alacsony időskálák egy szűk tartományában egy viszonylag kicsi többlet-varianciával lehet számolni). Összefoglalva, a VLFO a nyers HbT-jel varianciaprofiljában a töréspont és  $s_{max}$  között jelenik meg, míg az LFO a CBSI-előkezelt HbT-jel skálázási függvényének  $s_{min}$  és töréspont közé eső részéhez tartozik (**20. ábra**).

#### 5.4.2 Az egészséges időskor agyi hemodinamikájának megváltozott komplexitása

Értekezésemben bemutattam, hogy a vizsgálatunkban résztvevő idős alanyok:

- CBSI-előkezelt rsNIRS-jeleinek gyors – neurogén – komponensét a csökkent  $\hat{H}(2)$ ,  $h_{max}$  és  $\ln(\hat{S}_\sigma(L))$  jellemezte (**16. ábra**: B, D és F panel);

- nyers rsNIRS-jeleinek lassú – vazogén – komponensére megtartott fókuszt ( $\ln(\hat{S}_\sigma(L))$ ) mellett emelkedett  $\hat{H}(2)$  és  $h_{max}$  adódott (**16. ábra**: A, C és E panel);
- a multifraktalitás paraméterei sem a nyers, sem a CBSI-előkezelt HbT jelekre, továbbá egyik komponens esetében sem mutattak eltérést a fiatal csoporthoz képest.

Ezen változások az időskori agykérgi vértartalom dinamikájának csökkent teljesítményét és korreláltabb fluktuációs mintázatát jelzik, amelyek magyarázhatóak a csillapított neurovaszkuláris kapcsolási mechanizmussal, illetve a bejövő idegi aktivitás mérséklődésével; mindkét esetben egyaránt kisebb hemodinamikai választ idézve elő.

#### 5.4.2.1 Mérséklődő neurogén hemodinamika – csökkent neurodinamika?

A CBSI-előkezelt HbT idősor gyors – a LFO-nak megfelelő – neurogén komponensére számolt  $\hat{H}(2)$ ,  $h_{max}$  és fókuszt tekintetében életkorfüggő különbséget mutatott (**21. ábra**), melynek kézenfekvő értelmezése a neurodinamika mérséklődése. Az alacsonyabb  $\ln(\hat{S}_\sigma(L))$  közvetlenül magyarázható az LFO csökkent teljesítményével, amit más közleményekben is leírtak mint életkorral összefüggő változást (163, 261, 262). A tapasztalt eltérések háttérben azonban egyéb tényezők szerepe is felvetődik. Elméletileg a  $\hat{H}(2)$  és  $h_{max}$  csökkenése akkor is előfordulhat (technikai okból, a hatványfüggvény illesztése miatt), ha a spektrálisan egyenletes eloszlású biológiai zaj, vagy a nem-skálafüggetlen szisztémás hatások mértéke az idős résztvevők között viszonylag nagyobb (8, 25). A viszonylag megnövekedett biológiai zaj egyrészt penetrálhatja az alacsonyabb időskálákat (25), másrészt szimulált fraktális idősorokhoz különböző amplitúdójú zajok hozzáadása (ami a különböző jel–zaj-arányokat képviselte) a  $\hat{H}(q)$  értékeket egyre inkább a korrelálatlan zaj Hurst-exponenséhez (0,5) közelítette (188). Bár a nem-fraktális biológiai zaj a legkisebb skálákon van jelen, és viszonylag magas  $s_{min}$  mellett történt az analízis, azonban ennek a zajnak a relatív teljesítmény növekedésével a magasabb frekvenciájú részek jelentőssé válhatnak a fraktális skálázási tartományon belül is (gyors komponens leginkább). Ezek alapján eredményeinket legalább részben magyarázhatnánk a relatíve megnövekedett zaj hatásával, de az előkezelt adatok esetében nem szabad arról megelégedni hogy a CBSI a nem-antikorreálalt jelkomponenseket – eképpen feltehetőleg a biológiai zaj döntő részét is – elnyomta. Éppen ezért: bár ennek a hatásnak lehet egy csekély szerepe a neurogén komponensre kapott eredmények értelmezésében;

a multifraktális végpont-paraméterben kapott változások döntően a beszűkült neurogén fluktuációknak és a csökkent neurodinamikai teljesítménynek tulajdonítható.

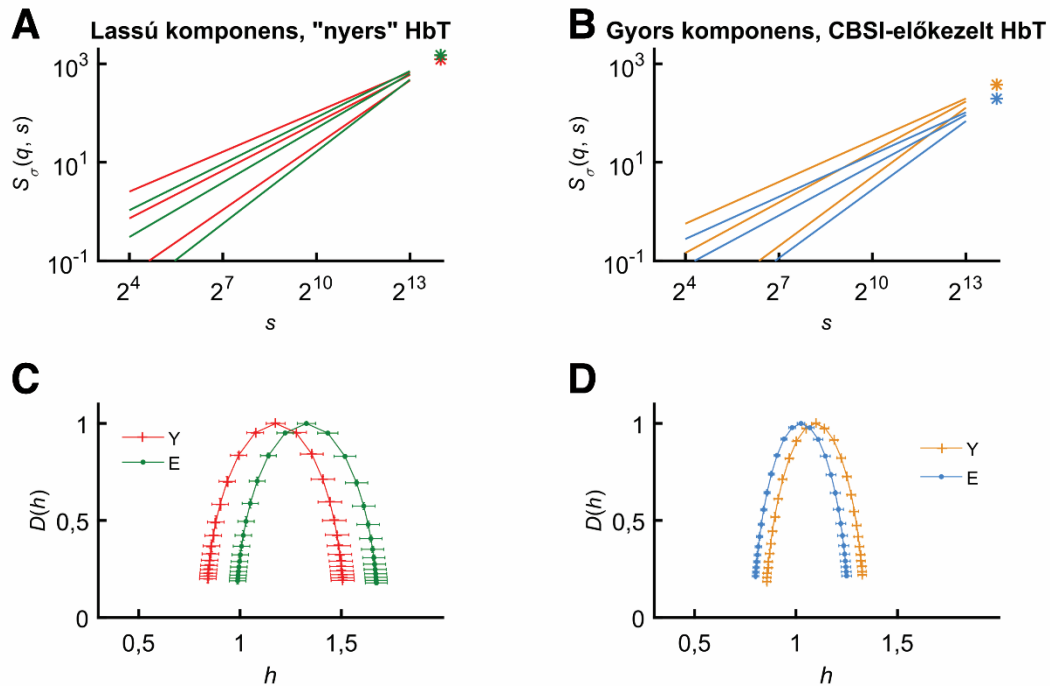
Ezen az alapon a CBSI-előkezelt HbT skálázási függvényének alacsonyabb fókusza értelmezhető úgy, mint a csökkent bejövő idegi aktivitás indikátora, amely összhangban van az LFO dominánsan neurogén eredetével, és a neurodinamikával kapcsolatos *in silico* eredményeinkkel. Mivel a neurogén komponens multifraktalitásának valószínű eredete az agyi hálózatban az eltérő térbeli skálákat átfogó funkcionális kapcsolatok közötti interakció (mely a ROI-ban regisztrált hemodinamikában mint időskálák közötti interakciók jelennek meg) (265), a változatlan  $\Delta H_{15}$  és *fwhm* azt sugallja, hogy az egészséges idősödés során a bejövő hálózatokon belül ezek a térbeli skálák közötti kölcsönhatásokat globálisan nem érinti. A gondolatmenetet folytatva, valószínűsíthető, hogy a funkcionális kapcsolatok legalább statisztikai eloszlásukban megtartottak maradnak.

Az agykérgi hemodinamika részben idegi működéshez kapcsolódó szabályozás alatt áll, ennek mechanizmusaira kihatnak az életkor előrehaladtával bekövetkező, idegrendszeret érintő különböző változások. Eredményeink alapján kijelenthető, hogy még az egészséges idősödést is az elülső homloklebeny kérgi régiójába bejövő idegi aktivitás csökkenése jellemzi, amelyet valamennyire (ismeretlen mértékben) elfed neurovaszkuláris átvitel csillapodása (attenuáció). Ismert jelenség a szürkeállományt érintő időskori atrófia, azaz idegsejtek számbeli csökkenése (266, 267), amelyet a szinaptikus aktivitás mérséklődése kísér. Érdekes megfigyelés, hogy az utóbbi jelenség posztmenopauzás nőkben kifejezettebbnek mutatkozott, ami felveti az ösztrogén alacsonyabb szintjének szerepét (268, 269). Továbbá a kognitív stimulus során NIRS-szel regisztrált prefrontális kérgi hemodinamikai válasz életkorfüggő csökkenést mutatott (261).

Számos tanulmány azt találta, hogy a nyugalmi állapotú funkcionális konnektivitás jelentősen változik az idősödő agyban; egyaránt érintve a rövid- és hosszú távú kapcsolatokat (270). Az agyi strukturális hálózatok életkorral párhuzamosan zajló átalakulása következményesen kihat számos élettani paraméter időbeli mintázatára, a folyamatot a dinamikát tükröző komplexitási paraméterek megváltozása is jelzi (271). A tipikus lefolyást tekintve a prefrontális kéreg „topológiai marginalizációról”

(diszkonnektivitás egy lehetséges módja) beszélhetünk, ami a globális agyi hálózat fokozatos szegregálódásának eredménye, és fokozott időskori funkcionális sérülékenységhez vezet (272). Felvetették, hogy még az egészséges idősödés is az agyi hálózatok működési zavarához vezet a hosszú távú kapcsolatok fokozatos megszűnése révén, különösen ha az olyan magasabb rendű működést végző területeket érint, mint a prefrontális kéreg (270). Egy humán vizsgálatba bevont, különböző életkorú (19-80 év) alanyok esetében ( $n=70$ ) a funkcionális konnektivitásban tapasztalt hanyatlás mértéke az életkorral szinte egyenes arányosságot mutatott (273). Ezzel összhangban van a humán kognitív működés interakció-domináns modellje (213), amely a különböző térbeli skálák közötti kölcsönhatást hangsúlyozza. Eltávolítva ezen rövid- és hosszú-távú funkcionális kapcsolatok közötti interakciókat (ami az idegi hálózat szintjén egy többszörös neuronális áttétel kiiktatásának felel meg), a fokális aktivitás egyre kifejezettebbé válik, globális szegregáció mellett. Ezen globális→fokális topológiai átalakulást kísérő dinamikai változás részben alkalmas az idős alanyok adataiban azonosított neurogén komponens esetében megváltozott komplexitás magyarázatában. Bár esetünkben a multifraktalitás paraméterei nem változtak, de az *in silico* SOC szimulációkkal összhangban az interakció-domináns modell támogatja a csökkent bejövő idegi aktivitás szerepét, amely legvalószínűbb magyarázatát adja az eredményeinknek.

Ugyanakkor az idősödés egyik releváns elmélete szerint az élettani működésekben (mint pl. agyi funkcióban) bekövetkező változások felfoghatók úgy is, mint egy ún. *dedifferenciálódás* következménye (107). Egy motoros fMRI-paradigmát alkalmazó kísérletsorozat bizonyította, hogy a feladathoz tartozó régiókban mutatott erőteljes aktiváción kívül, idős alanyokban számos egyéb terület működése is fokozódott, ami fiatalokban csak alig mutatott különbséget a kontrollperiódushoz képest. Ez azt jelenti, hogy a diszkonnektivitás mértéke korrelált a BOLD-jelek alapján kvantifikált aktivitás mértékével.



**21. ábra.** A fókusz-alapú multifraktális formalizmus bemeneti és kimeneti pontjain számolt paraméterek korcsoportok és jelkomponensek szerinti bontásban. Az életkor hatása áttekinthető a nyers HbT-fluktuációk (ami a CBV-változásokat tükrözi) lassú, vazogén (A, C) valamint a CBSI-előkezelt HbT gyors, neurogén (B, D) komponenséhez tartozó átlagos skálázási függvények és szingularitás spektrumok viszonya alapján. Jelölés: fiatal - vörös (A, C), kék (B, D); idősek - zöld (A, C), narancssárga (B, D). A megtartott fókusz és a fokozott korreláció jellemzi a vazogén komponens (A) korral összefüggő változásait. Ezzel szemben a neurogén komponens ezen paraméterei az átlagos skálázási függvények (B) tekintetében is tükrözik a neurodinamika mérséklődését. A  $h_{\max}$  változása jó mutatója a vazogén komponenshez tartozó  $D(h)$  jobbra tolódásának, míg az idős csoport neurogén komponens (D) esetében a spektrum balra tolódik. A korreláció megváltozott mértékét megtartott multifraktalitás kíséri, amit a spektrum alakjának (pl.  $h_{\max}$  körüli szimmetria) és szélességének életkorra és nemre vonatkoztatott változatlansága fejez ki.

Egycsatornás hemodinamikai mérésünk alapján tehát valószínűsíthetjük a prefrontális kéregben a bejövő idegi aktivitás egy bizonyos mértékű csökkenését egészséges idősödés során, még akkor is, ha az NVC megváltozásának a mértékét nem ismerjük. Azonban a fentiek alapján látható, hogy még ha a bejövő neurodinamika változására tudunk is következtetni egy adott bizonyossággal, a következtetésünk a hálózat topológiájára már csak nagyon áttételes lehet: nem tudható ugyanis, hogy a denzitás változik meg, vagy pedig a csúcsok száma? Azaz: egészséges idősödés során a hálózati átalakulás mikéntje döntő jelentőségű, mivel a működés dinamikája nem



ugyanúgy fog megváltozni, ha a hálózat topológiájának szűkülése a funkcionális kapcsolatokat (szinapszisokat) érinti, mint ha a csúcsoakat (idegsejteket, a hozzátartozó kapcsolatokkal együtt). Figyelembe véve, hogy a multifraktalitätsi paraméterek nem változtak, a kapcsolatok számának csökkenése valószínűleg nem érte el azt a mértéket, hogy az megnyilvánuljon ezekben a mérőszámokban is. Nagyobb valószínűséggel az idegsejtek csökkent száma járul hozzá a neurogén komponensre vonatkozó végpont-paraméterek korfüggő változásához.

#### **5.4.2.2 Korreláltabb vazogén hemodinamika – csökkent vaszkuláris válaszkészség?**

A vazogén komponensre vonatkozó megfigyelések egybevágnak a korábbi monofraktális vizsgálatainkkal, amely a nyers rsNIRS-jelek szignifikánsan nagyobb spektrális indexét mutatta ki idősök körében (25). A nyers HbT-jel lassú komponensének emelkedett  $\hat{H}(2)$  értéke és a változatlan fókusz egy korreláltabb vaszkuláris dinamikát jelez a fiatal csoporthoz képest, amelyet a VLFO-nak (amelynek frekvenciatartománya megközelítőleg egybeesik a vazogén komponens időskála tartományával) megfeleltethető komponens csökkent hemodinamikai teljesítménye kísér. Az idős alanyokból származó nyers HbT-adatok magasabb  $^s h_{max}$  értéke jelzi a koresoport vazogén komponensét jellemző szingularitätsi spektrum jobbra tolódását (**21. ábra**). Ez egyben kifejezi a multifraktalitätsi paraméterek változatlanságát is, amennyiben a  $D(h)$  alakja és szélessége nem mutatott életkorral összefüggő eltérést. A vazogén komponens végpont-paramétereiben mutatkozó különbségekért feltételezésünk szerint az egészséges idősödés során csökkenő érrugalmasság („stiffening”) és a cerebrovaszkuláris simaizomtónus endothelium-függő szabályozásának gyengülése felelős. Bár közvetlenül nem állt módunkban megvizsgálni ennek az elképzelésnek a helyességét; a CBSI eredménye és a VLFO eredete alapján ezen tényezők szerepe a legvalószínűbb. *In silico* vizsgálatunk alapján az erek viszkoelasztikus tulajdonságának megváltozása befolyásolja az értónus gyors és lassú (endotheliumon keresztüli) válaszkészségét. A ballon-szimulációink alapján ez kihat a HbO–HbR-korrelációra, és ezen keresztül a (mint azt alább látni fogjuk) a CBV fluktuációk HbT idősorba leképzett autokorreláltságára. Több, agyi hemodinamikával kapcsolatban a közelmúltban végzett megfigyelés a vazogén komponensre érintő változások okára adott magyarázatunk mellett szól. Egy rsNIRS-vizsgálatban az életkor hatását vizsgálva, Li és munkatársai az időskori spontán hemodinamikai oszcillációk átlagos amplitúdóját mutatta ki (163). Ezek a szerzők

korábbi kísérletek adatai alapján feltételezték, hogy a 0,005–0,02 Hz tartományba eső oszcillációk az endothel sejtekből származnak. Más tanulmányokban azt találták, hogy az életkor előrehaladtával az artériás rendszer disztális szakaszainak csökken a válaszkészsége az endotheliális diszfunkció (274), és a megnövekedett érfali stiffness jellemző paraméterek (261, 262, 275, 276) következtében. Az érbelhártyán keresztüli jelátvitel szelektív (fényindukált) megszakítását követően a patkány szomatoszenzoros kérgében kiváltott funkcionális hyperaemiának (áramlás-fokozódásnak) mind a gyors, kezdeti, mind pedig a lassú fenntartott szakasza markáns csökkenést mutatott a kontrollhoz képest (264). Ezen kísérletek az endotheliális diszfunkció NVC attenuációjában játszott kulcsszerepére nézve szolgáltatott bizonyítékokat. Összefoglalva: a korreláltabb és a csökkent teljesítményű hemodinamikai válasz észszerű következménye az idősödő érrendszer megváltozott működésének.

Fentiek alapján világos, hogy a helyi vaszkuláris dinamika gyengülésében a neuronális működés által kiváltott lokális hemodinamikai válasz tartós fennállása is szerepet játszik (illetve annak eredetéért felelős jelátvitel strukturális elemei), ezért a vazogén komponens eredete kapcsán újfent felvetődik a bejövő idegi aktivitás szerepe. Mind a glutamátot, mind pedig a biogén aminokat használó szinapszisok életkorral igazoltan csökkenő működése (266, 268, 277) hozzájárulhat a bejövő idegi aktivitás csökkenéséhez, illetve az NVC attenuációjához. Mindezekből adódik, hogy az életkorfüggő különbséget mutató eredményeinket a neuronális dinamika mérséklődése (pl. a megváltozott agyi funkcionális konnektivitás miatt) és a neurovaszkuláris csatolás vaszkuláris öregedés következtében fellépő gyengülése (278, 279) együttesen befolyásolják, azok hatását egymástól nem tudjuk elkülöníteni.

### **5.4.3 A HbO–HbR-kapcsolat dinamikájának jelentése**

Az élettani működést szabályozó mechanizmusok (egymásba ágyazott pozitív és negatív visszacsatolási körök) hatékonysága az életkorral párhuzamosan, fokozatosan és tipikusan visszafordíthatatlanul romlik, melynek hátterében a szabályozó rendszerek egyre nagyobb mértékű instabilitása húzódik meg (101). A következőkben a fiziológiás diszreguláció elméletét a neurovaszkuláris csatolási mechanizmusokra alkalmazzuk, amelyet a kapcsolt HbO–HbR-dinamikán keresztül vizsgálunk, amelyet a következőképpen jellemeztünk: *i*) skálafüggő keresztkorrelációs együttható, *ii*)

multifraktális kovariancia és *iii*) a HbO–HbR-kapcsolatra érvényes Bienaymé-formula statisztikai elemzése *iv*) *in silico* hemodinamikai tesztek. Ennek birtokában a hemodinamikai válaszra kapott eredmények alapján következtetések vonhatók le a NVC működésére, amelynek kimenete éppen a HbO-HbR kapcsolt dinamikáját és a CBV fluktuációkat determinálja.

#### 5.4.3.1 A HbO-HbR skálafüggő korrelációs együtthatóinak életkorfüggő eltérései

Idős alanyokban a HbO–HbR-összefüggést jellemző magasabb  $r_{\sigma}(s)$  azt jelzi, hogy a szisztémás hemodinamika relatív – korreláló hatású – befolyása a regisztrált NIRS-jelre jelentősebb, ami pl. lehet a mérséklődő neurodinamika megnyilvánulása is. A skálafüggő keresztkorrelációs koefficiensek továbbá szignifikánsan nagyobbak adódtak a magas időskálák esetén (**17. ábra**), amelyek egyúttal a vazogén komponensek varianciaprofiljának ezen tartományában is meghatározónak bizonyultak (**19. ábra**). A VLFO-hoz tartozó skálák egy bizonyos tartományában az  $\overline{r_{\sigma}(s)}$  korcsoportok közötti különbsége együttállást mutat a nyers HbT értékének  ${}^s h_{max}$  és  ${}^s \hat{H}(2)$  életkorfüggő változásával, együttes emelkedésüket vizsgálva is szignifikáns volt a korcsoportok közötti különbség. Az endotélium által közvetített válaszok és a VLFO bizonyított kapcsolata alapján (280), a HbO–HbR-kapcsolatot jellemző adatainkban kibontakozó mintázatot okkal tekinthetjük a megváltozott endothel-funkcióra utaló bizonyítéknak, amelyek hozzájárulnak az idős korcsoportban talált emelkedett  ${}^s h_{max}$  és  ${}^s \hat{H}(2)$  értékekhez.

Az oxo- és deoxihemoglobin kapcsolt fluktuációinak elemzése felhasználható az agyi oxigenáció dinamikai vizsgálatára, vagyis következtetni lehet az oxigénfogyasztás és -ellátás viszonyának időbeli alakulására (281-283). Az alkalmazott módszerek ugyanakkor önmagukban nem szolgáltatnak bizonyítékot az életkor HbO–HbR-kapcsolatot befolyásoló szerepére vonatkozóan, aminek részben az az oka, hogy a paraméterek fiziológiai információtartalma sem teljesen tisztázott. Figyelemreméltó, hogy a skála mentén változó  $r_{\sigma}(s) \approx 100$  másodperc környékén egy karakterisztikus tranziens mutat (**18. ábra**, piros nyíllal jelzett), kizárólag attól balra (kisebb skálákon) mutatva csökkenő tendenciát. Indokolt azt feltételezni, hogy ez a mintázat a kromofór dinamikát különböző karakterisztikus időskálákon korreláló és antikorrreláló hatások egymáshoz viszonyított kontribúciójának függvényében, azok eredőjeként alakul ki. Ha feltételezzük, hogy az antikorrrelált dinamika elsősorban a vaszkuláris ballonműködésből,

míg a korrelált dinamika a ballonon kívüli hemodinamikából származik; akkor  $r_{\sigma}(s)$  alapján meg tudjuk ítélni a lokális és szisztémás hemodinamikai tényezők rsNIRS jelre gyakorolt befolyásának arányát. Különösen az oxigénellátást és az -extrakciót lokálisan meghatározó tényezők meghatározói dominálják a 0,01 Hz alatti frekvenciák széles tartományát (280), ami aláhúzza az asztrocita-endotheliális jelátvitel szerepét a térben és időben kibontakozó hemodinamikai válasz fenntartásában (127).

#### 5.4.3.2 *Multifraktális kovariancia analízis által feltárt nem-lineáris dinamikai aspektusok*

Míg az  $r_{\sigma}(s)$  nem alkalmas a skálafüggetlenség jellemzésére, a multifraktális kovariancia analízis éppen a HbO és HbR kapcsolt dinamikájában jelen lévő LRC-t és multifraktalitást képes megragadni. A látszólag összetartozó fluktuációk eredete lehet a másik kromofórtól független HbO, vagy HbR változás; pl. valamilyen ballonon kívüli, szisztémás hatás következtében. Ugyanakkor a HbO–HbR valamilyen irányú átalakulása (pl. agyi  $O_2$ -fogyasztás következtében) egy valódi, közvetlenül kapcsolt dinamikát takar; amit célszerű és lehetséges elkülöníteni az előző esettől. Kristoufek és mtsai javaslata (284) alapján a  ${}^{OR}\hat{H}(2)$  eltérése a  $({}^O\hat{H}(2)+{}^R\hat{H}(2))/2$  képlettel számolható átlagtól a hemoglobin-készletben zajló oxigéncsere mértékéről tájékoztat. Az  $\ln(f\hat{S}_{Cov}(L))$  szignifikánsan kisebb volt az idős résztvevők körében (**16.B ábra**), ami a HbO és a HbR kapcsolt fluktuációjának mérséklődését jelenti, és utal az  $O_2$ -kínálat és -igény közti megváltozott egyensúlyra. Tekintettel arra, hogy a nyers HbO–HbR-kovariancia alapján számolt és a CBSI előkezelt HbT-jel varianciája alapján számolt, gyors komponenshez tartozó fókuszok szoros korrelációt mutatnak; a fent leírt, megváltozott egyensúlyban joggal feltételezhető a neurodinamika korrall összefüggő csökkenésének szerepe. Bár ugyanezen komponensek összetartozó multifraktális végpont-paraméterei között kevésbé szignifikáns, és alacsonyabb korrelációjú kapcsolat állapítható meg az idősökben a fiatalokéhoz képest kisebbnek adódó  $f_{h_{max}}$  értékek (amelyek egyrészt a CBSI-előkezelt HbT varianciákból, másrészt a HbO–HbR-kovarianciából lettek számolva) között; azonban ez szintén támogatja a HbO–HbR multifraktális kovarianciának azt az értelmezését, hogy a kovariancia skálázási függvény gyors komponense a neurogén fluktuációkhoz kötődik. Ennek alapos bizonyításához azonban nyilvánvalóan több, és párhuzamosan más modalitásból származó adatra is szükség lenne (pl. neurodinamika

elektrofiziológiai mérésére); amelyeket egy alkalmas, validált modell segítségével lehetne tesztelni az rsNIRS alapján felállított hipotéziseket.

Bár megközelítésünk lényegében hasonló a multifraktális DFA (285), „magassági kereszt-korrelációs” (284) és a „cross-wavelet” alapú módszerekhez (286, 287); ez az első tanulmány, amely leírja és alkalmazza a multifraktális SSC-elemzés kétváltozós adaptációját. Az implementált algoritmustól elvárható a megbízható paraméterbecslés, mivel nagy hasonlóságokat mutat más időtartománybeli kétváltozós módszerekkel. A multifraktális kovariancia analízis validálása és teljesítményének jellemzése ismert korrelációjú, szintetikus jelpárokkal lenne lehetséges, ami viszont meghaladja az értekezés kereteit.

#### **5.4.3.3 Az agyi vértartalom multifraktális dinamikájának magyarázata a HbO–HbR-kapcsolat alapján**

Élettani szempontból nem a véráramlás limitálja az idegi aktivitással kapcsolatos oxigénfogyasztást, hanem az idegi aktivitás határozza meg a az agyi oxigénfogyasztást és szabályozza az agyi hemodinamikát (24). Ennél fogva észszerű a CBV-fluktuációk (a mért HbT-jelekkel arányos) variabilitását a HbO–HbR-kapcsolat függvényében magyarázni, amely betekintést nyújt az agyi oxigenizáció változásaiba. A Bienaymé-formula ([35]) a fő mért paraméterek varianciaprofiljai között teremt explicit, determinisztikus kapcsolatot; ami lehetőséget nyújt ezen tényezők statisztikai hatásának vizsgálatára, különös tekintettel a  $r_{\sigma}(s)$ -ra. A GLM keretein belül elemezve a skálafüggő keresztkorreláció szerepét, az a HbT-fluktuációknak szinte az összes skálán meghatározó tényezőjének bizonyult, erőteljesebben a hosszú időablakok esetében. A többszörös regressziós modell alapján (**19. ábra**), vagy a kategorikus változók figyelembevételével (GLM: AnCova / „separate slopes”) kapott eredmények is ugyanazt mutatják  $r_{\sigma}(s)$  szerepére vonatkozóan, kortól és nemtől függetlenül. Figyelembe véve az életkor befolyását  $r_{\sigma}(s)$ -re, és a korcsoport hatására korrigált  $r_{\sigma}(s)$  CBV-fluktuációkra gyakorolt hatását; megállapítható, hogy ez a biológiai változó (ti. az életkor) a  ${}^T S_{\sigma}(2, s)^2$ -re az  $r_{\sigma}(s)$ -n keresztül hat, a CBV fluktuációkat a korrelálatlan kromofór dinamika felé hajtva. Minden további életkorfüggést mutató multifraktális végpont-paraméter is magyarázható a HbO–HbR-kapcsolat segítségével, amennyiben az időségekben tapasztalt fluktuációjuk gyengébb csatolása feltételezhetően a mérséklődő neurodinamika következményei.

#### **5.4.4 A multifraktális analízis korlátai és további lehetőségei az agyi hemodinamikai folyamatok vizsgálatában**

A multifraktális elemzés eredményeinek átfogó értelmezése nehéz feladat, amit jelen munkában a NIRS mérés során regisztrált HbO-, HbR- és HbT-jelek együttes vizsgálata tett lehetővé. Egyéb párhuzamos, kiegészítő modalitások alkalmazása elősegíti a közvetlenebb élettani értelmezést, ami egyfelől azt jelenti, hogy a neurodinamika változását célszerű EEG-vel (elektroenkefalográfia) nyert adatok alapján megítélni. Másfelől transzkraniális Doppler vagy applanációs tonometria (vérnyomásmérésre alkalmas technika) segítségével non-invazívan monitorozhatóak a szisztémás hatásokat reprezentáló artériás keringési paraméterek; amelyek felhasználhatóak (pl. egy dekonvolúciós eljárással) a tisztán periférás hemodinamika meghatározására. Ennek hiányában a szisztémás hatások kezelésére a CBSI-módszerre szorítkoztunk, amelynek alkalmazhatósága limitált, az egymással kevert neuro- és vazogén dinamika szétválasztása bizonyos (reális) feltételezéseken alapul és nem tökéletes (éppen ezért megalapozottabb e komponensek életkor-függő változásaira levont következtetések). Ennek az eljárásnak előnye viszont, hogy multifraktális analízis szempontjából jól kezelhető; éppen ezért van szükség olyan jövőbeni kutatásokra, amelyek tisztázzák más (robosztus és hatékony) jelfeldolgozó algoritmusok hatását az ilyen jellegű elemzések eredményére.

A nyugalmi multifraktális hemodinamika és a funkcionális konnektivitás szoros viszonyára derített fényt egy, az agyi hálózatokat fMRI-vel vizsgáló tanulmány (286). Munkacsoportunknak nemrég megjelent, NIRS-mérések eredményét bemutató közleménye pedig a prefrontális kéregben dinamikus szerveződő hálózatok dinamikájának multifraktalitását igazolta (151). Ebben a vonatkozásban az értekezésben bemutatott egycsatornás mérések adatai mindenképpen egy limitált mintavételezést tükröznek, hiszen a NIRS-szel akár egy időben vizsgálható teljes agykéreg helyett (148) csupán egy prefrontális kérgi régió hemodinamikáját elemeztük. Ugyanakkor egy olyan analitikai keretrendszert mutattam be az értekezésben, amely a nyers mérési adatokból származtatott végpont-paramétereket egy regionális agykérgi hemodinamikára érvényes modell alapján teszi értelmezhetővé. Ennek alapján lehet következtetni lehet mind a neurogén, mind a vaszkuláris tényezők szerepére.

A csatolt HbO–HbR-dinamika jellemzésére kifejlesztett eszközök alkalmazása más vizsgálatokban is ígéretes lehet, ahol nem-stacionárius folyamatok dinamikájának együttes vizsgálatára kerül sor. A monofraktális analízisben használt skálázási függvények segítségével vizsgált skálafüggő keresztkorreláció feltárja az adott jelenség dinamikájának lineáris aspektusait. A multifraktális kovariancia analízis pedig ezen túlmenően a nem-lineáris csatolás, illetve a kapcsolt dinamika skálafüggetlenségének karakterizálására is képes. Ezek a módszerek tehát új utakat nyitnak meg az uni- és multimodális alkalmazásokban, a funkcionális konnektivitás, vagy a neurovaszkuláris csatolás vizsgálatára.

## 6 Következtetések

### 6.1 Valós idejű fraktális analízis

Értekezésemben bemutattam két fraktális elemző módszer valós idejű változatát, melyek teljesítményét széleskörű teszteléssel jellemeztem. Az offline verzióval összevetve azt tapasztaltuk, hogy a valós idejű DFA módszer által adott becslések kevésbé voltak torzítottak. A nagyobb pontosság legfőbb oka a numerikus instabilitásért felelős tényező – variációs koefficiens segítségével történő – felismerése és kiküszöbölése. Az ennek érdekében bevezetett valós idejű osztályozás kulcsfontosságúnak bizonyult a perzisztens idősorok megbízható értékelése szempontjából, amely egyben magyarázza a valós idejű osztályozást nem alkalmazó offline módszerhez képest mutatott nagyobb pontosságú becslést. Az algoritmus „járulékos” előnye, hogy a hatékony implementációnak köszönhetően csökkent a memória- és számításigény is (gyorsaság!). Az RT-DFA módszer a különböző Hurst-exponenssel szintetizált monofraktálokból összefűzött tesztidősorokat és a kontrollált (intraoperatív) kísérleti körülmények között regisztrált agykérgi hemoglobinn koncentrációváltozást egyaránt megfelelő dinamikai érzékenységgel elemezte. Ez azt jelenti, hogy kis késéssel követte a lokális fraktális paraméter idő függvényében bekövetkező – szintézis során generált / műtéti protokollnak megfelelő beavatkozáshoz köthető – változásait. A valós idejű fraktális analízis számos területen alkalmazható (orvosi, meteorológiai, tőzsdei stb.), ahol folyamatok monitorozására van szükség annak előrejelzéséhez, illetve a megalapozott döntéshozatalhoz.

### 6.2 A fókusz-alapú multifraktális formalizmust követő elemző módszerek kifejlesztése

A szingularitási spektrum inverziója (törése) miatt a standard, indirekt multifraktális formalizmust követő módszerek gyakran értékelhetetlen eredményre vezettek, legyen szó szintetikus idősorról, vagy valós adatról (pl. élettani regisztrátum). A fraktális skálázási függvények univerzális tulajdonságára építő, következésképpen az indirekt megközelítést alkalmazó módszerekre általánosan használható fókusz-alapú módszerrel sikerrel kezelték ezt a problémát, amely a véges méret hatás következtében vezetett az



egyik kulcsfontosságú lépés (Legendre-transzformáció) előfeltételének sérüléséhez. Kijelenthető, hogy az FMF-módszerek a szingularitási spektrum meghatározása szempontjából nagyban növelik empirikus multifraktális elemzést megbízhatóságát. A részletesen megvizsgált FMF-DFA és FMF-SSC algoritmusok egyaránt képesek a szintetikus és empirikus jelek robusztus analízisére. Éppen ezen tulajdonságuk viszont szükségessé teszi a multifraktális modell illeszkedési pontosságának vizsgálatát, amely a módszer validáció során a véges méret hatását jellemezte. A későbbi alkalmazás szempontjából egy statisztikai szempontból alkalmas tesztelési eljárást dolgoztunk ki, amelyben külön ellenőrzésre kerül a hatványfüggvénynek megfelelő skálázási tulajdonság és a valódi, korrelációs típusú multifraktalitás megléte (elkülönítve a nem-fraktális, pszeudomultifraktális és eloszlási típusú multifraktalitást mutató jelek eseteit). Az FMF-SSC-módszer robusztussága miatt alkalmas nagy mennyiségű mérési adat megbízható feldolgozására, amelyek lehetnek funkcionális képalkotó módszerekkel regisztrált jelek vagy akár genomiális adatok is; de az értekezésben bemutatott humán NIRS tanulmány kiértékelése során szintén bizonyított.

### ***6.3 Az életkor jelentősen befolyásolja az agykérgi hemoglobin (tartalom / oxigenáció) fluktuációjának lokális skálafüggetlen viselkedését***

A humán NIRS-tanulmányunkban a nyugalmi állapotban regisztrált regionális agykérgi hemodinamikai és oxigenációs adatok multifraktális analízise alapján megbecsültük annak lokális skálafüggetlen paramétereit. Az oxo- és deoxihemoglobin kapcsolt dinamikáját jellemző mérőszámok segítségével lehetségessé vált a kapott multifraktális végpont-paraméterek értelmezése, amelyet a releváns *in silico* hemodinamikai és neurodinamikai szimulációk eredményei megerősítettek. Megállapítható, hogy az agykérgi hemoglobin-tartalom (mely arányos a CBV-vel) neurogén fluktuációinak multifraktális jellegét az agyi hálózatokból származó bejövő idegi aktivitás alakítja ki a neurovaszkuláris kapcsolás révén. Ennek strukturális elemei (vaszkuláris simaizom és endothel sejt) a viszkoelasztikus tulajdonságaik révén befolyásolják a nem-neuronális hatások által kialakított lassú oszcillációk skálázási tulajdonságait, annak multifraktális jellegét kölcsönözve. A nyers és előfeldolgozott jelből számolt multifraktális végpont-paraméterekben tükröződik az egészséges öregedés hatása az emberi prefrontális kéreg

agyi hemodinamikai fluktuációira. Tény, hogy a CBV nagyon alacsony frekvenciájú – vazogén – oszcillációinak összteljesítménye csökkent a fókusz megtartott értéke és a hosszú távú korreláltság ( $^s\hat{H}(2)$ ) növekedése következtében; ez utóbbival összefügg a  $D(h)$  jobbra tolódása (idős csoportban nagyobb  $^s h_{max}$ ). Ami az idegi aktivitás által kiváltott, tipikusan alacsony frekvenciájú oszcillációt mutató neurogén hemodinamikát illeti, az idős csoportban ezt a komponenst a csökkent  $\hat{H}(2)$ ,  $h_{max}$  és fókusz jellemezte. A multifraktalitás mértékét jellemző változók ugyanakkor nem különböztek a fiatal és idős alanyok között, ami arra utal, hogy az egészséges idősödés megkímélte a CBV fluktuációk nem-lineáris dinamikáját. Idősek esetében a HbO és HbR gyakorlatilag korrelálatlanul fluktuált a legmagasabb időskálákon, és a multifraktális kovariancia analízis is a kapcsolt dinamika mérséklődését mutatta ki a neurogén komponens esetében. A multifraktális elemzésből származó és a HbO–HbR-kapcsolatot jellemző paraméterek összevetése alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a neuro- és vazogén komponensek paramétereinek idős és fiatal csoport közötti különbségeit jelentősen befolyásolja a HbO–HbR-kapcsolat korrall összefüggő változása. Ennek okszerűsége mellett szól, hogy a HbO–HbR-dinamikát a neuronális aktivitás az oxigénfogyasztás révén közvetlenül alakítja elméletileg, másfelől pedig a kromofórok közötti skálafüggő korreláció mértéke szignifikáns meghatározója a CBV lassú fluktuációinak tanulmányunkban. Kijelenthető, hogy az időskori agykéregben az oxigén-igény és -ellátás megváltozott egyensúlyáról van szó; amelyhez hozzájárul a bejövő idegi aktivitás csökkenése és a neurovaszkuláris egység strukturális elemei (erek simaizomzata és endotheliuma) által szervezett hemodinamikai válasz attenuálódása is. Mérési adataink alapján azonban nem megítélhető az egyes tényezők relatív súlya, nevezetesen hogy milyen mértékben változik meg az agyi funkcionális hálózat topológiája és dinamikája (melynek vetülete a regionális hemodinamikát alakító bejövő idegi aktivitás), illetve hogy az egészséges idősödés során is kialakuló csökkent endothel funkció és vaszkuláris stiffening milyen mértékben felelős a multifraktális és korrelációs paraméterek korcsoportok közötti eltéréseiért.

## 7 Összefoglalás

A mono- és multifraktális megközelítések nagymértékben gazdagították az élettani komplexitással kapcsolatos ismereteinket. Az idetartozó módszerek adatigényes algoritmusokra támaszkodnak, melyek használhatósága korlátozott. Az értekezés első része időtartománybeli fraktális elemzőmódszerek validációját mutatja be (Hartmann és mtsai, *Physica A*, **392** 89-102, 2013; Mukli és mtsai, *Physica, A* **417** 150-167, 2015). A valós idejű mértékszámítás valójában a fraktális skálázási függvénynek hatékony (gyors) meghatározását és a skálafüggetlenségi paraméternek lokális becslését teszi lehetővé, így ez az algoritmus alkalmas a multifraktalitás vizsgálatára is. Ami pedig a multifraktális analízist illeti, a tesztelést és az élettani jeleken történő alkalmazhatóság demonstrálását követően az életkor agykérgi hemodinamikára és oxigenációra gyakorolt hatását jellemeztük egészséges fiatal és idős alanyokban közeli infravörös spektroszkópiával regisztrált hemoglobin fluktuációk lokális skálafüggetlen tulajdonságának vizsgálata révén (Mukli és mtsai, *Front Physiol*, **9**, 2018). Ezen jelek csoportszintű kiértékelése során statisztikai módszerekkel vizsgáltuk a valódi, korrelációs típusú multifraktalitás jelenlétét. A multifraktális elemzést során a hemoglobin fluktuációk bimodális skálázási tulajdonságát figyelembe vevő adaptív algoritmussal végeztük. A bimodalitás vizsgálata és a párhuzamos analízisekben elvégzett korreláció alapú jelelőkezelés nélkülözhetetlen volt az eredmények élettanilag releváns értelmezéséhez, amelyben az életkor-függő eltéréseket neurogén és vazogén hemodinamikai komponensekhez kötöttük. A multifraktális analízis eredményeinek értelmezését a statisztikailag a CBV fluktuációk meghatározó tényezőjének bizonyuló HbO–HbR-kapcsolat részletes dinamikai vizsgálata tette lehetővé, amit a hemodinamikai és a neurodinamikai szimulációk egészítettek ki. Az agyi vértartalom és oxigenáció dinamikájából következtetni lehet a neurovaszkuláris egység elemeinek működésére, az NVC mértékére és a hemodinamikai választ az NVC-n keresztül létrehozó bejövő idegi aktivitásra. Végül pedig csoportosítva az életkor szerint különbséget mutató és nem mutató paramétereket, kirajzolódik az egészséges idősödés agykérgi hemodinamikát befolyásoló hatása, amelynek háttérben az eredmények alapján részben a regionális bejövő idegi aktivitás csökkenése és részben a neurovaszkuláris csatolás attenuációja („vaszkuláris stiffening”, asztrocita-endotheliális diszfunkció) áll.

## 8 Summary

Mono- and multifractal approaches have made a great contribution to the understanding of physiological complexity. However, the performance and data requirements of such analytical techniques necessitate careful consideration. The first part of the dissertation describes the validation of algorithms developed with a significant contribution from the author for a fractal time series analysis. Real-time calculation of scale-dependent measures enable an effective (quick) computation of monofractal scaling functions and assessment of time-varying (local) scale-free parameters (Hartmann et al, *Physica A*, **392** 89-102, 2013). As far as multifractal analysis is concerned, after testing and demonstrating focus-based variants of time-domain multifractal algorithms (Mukli et al, *Physica, A* **417** 150-167, 2015), we characterized the impact of healthy aging on local scale-free properties of Hb fluctuations captured by NIRS among healthy human participants. Before group-level statistical analysis, we confirmed the presence of true correlation-type multifractality in our dataset, given the robust nature of the applied analysis, this step was indeed necessary. Also the bimodal nature of the scaling function of hemoglobin fluctuation should have been taken into account, which called for a properly adaptive variant of the existing multifractal methods. Examination of bimodality and parallel processing of HbT-signals yielded by CBSI proved to be indispensable, since this approach enabled to identify hemodynamic components dominated by neurogenic and vasogenic origin and to associate the corresponding age-related changes separately. Moreover, the explanation of the results obtained by multifractal analyses is enhanced by *in silico* hemodynamic and neurodynamic simulations and dynamic analysis of HbO–HbR-relationship. In fact, statistical evaluation clearly revealed the significance of scale-free correlation coefficient in terms of determining CBV fluctuations. Based on the dynamics of cerebral blood volume and oxygenation, inference can be made regarding the function of the neurovascular unit and that of NVC and the incoming neural activity driving hemodynamic response via NVC. Concerning age-related effects captured in certain endpoint parameters of multifractal analysis, a model of aging cerebral hemodynamics can be established emphasizing decreased incoming signaling and attenuated NVC (Mukli et al, *Front Physiol*, **9**, 2018).

## Irodalomjegyzék

1. Mandelbrot, B. (1983) *The Fractal Geometry of Nature*. New York: W. H. Freeman and Co,
2. Muzy, J. F., Bacry, E., Arneodo, A. (1991) Wavelets and multifractal formalism for singular signals: Application to turbulence data. *Phys Rev Lett*, 67: 3515-3518
3. Vicsek, T. (1992) *Fractal growth phenomena*, World Scientific, Singapore
4. Barabási, A. L., Szépfalussy, P., Vicsek, T. (1991) Multifractal spectra of multi-affine functions. *Physica A*, 178: 17-28
5. Stanley, H. E., Amaral, L. A. N., Goldberger, A. L., Havlin, S., Ivanov, P. C., Peng, C. K. (1999) Statistical physics and physiology: Monofractal and multifractal approaches. *Physica A*, 270: 309-324
6. Eke, A., Hermán, P., Bassingthwaite, J., Raymond, G., Percival, D., Cannon, M., Balla, I., Ikrényi, C. (2000) Physiological time series: distinguishing fractal noises from motions. *Pflug Arch Eur J Phy*, 439: 403-415
7. Kantelhardt, J. W. (2009) Fractal and multifractal time series. In *Encyclopedia of Complexity and Systems Science* (Meyers, R. A., ed) pp. 3754-3779, Springer
8. Nagy, Z., Mukli, P., Herman, P., Eke, A. (2017) Decomposing multifractal crossovers. *Front Physiol*, 8: 533
9. Hartmann, A., Mukli, P., Nagy, Z., Kocsis, L., Hermán, P., Eke, A. (2013) Real-time fractal signal processing in the time domain. *Physica A*, 392: 89-102
10. Mukli, P., Nagy, Z., Eke, A. (2015) Multifractal formalism by enforcing the universal behavior of scaling functions. *Physica A*, 417: 150-167
11. Mukli, P., Nagy, Z., Racz, F. S., Herman, P., Eke, A. (2018) Impact of Healthy Aging on Multifractal Hemodynamic Fluctuations in the Human Prefrontal Cortex. *Front Physiol*, 9: 1072
12. Vicsek, T. (2003) Komplexitás elmélet. In *Magyar Tudomány* Vol. 3 pp. 7-9
13. Lewes, G. H. (1877) *Problems of Life and Mind*, Trübner & Company
14. Gell-Mann, M. (1995) What is complexity? In *Complexity* Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc.
15. Barabasi, A. L. (2003) *Linked: The New Science of Networks*, Cambridge, MA: Plume Books, Cambridge
16. Lorenz, E. N. (1963) Deterministic Nonperiodic Flow. *J Atmos Sci*, 20: 130-141
17. Csermely, P. (2006) *Weak Links: The Universal Key to the Stability of Networks and Complex Systems*, Springer Berlin Heidelberg
18. von Bertalanffy, L. (1968) *General System Theory: Foundations, Development, Applications*, New York: George Braziller
19. West, B. J. (1991) *Fractal Physiology and Chaos in Medicine*, World Scientific Pub. Co. Inc., Singapore
20. Eke, A. (2003) *Fraktál, káosz, élettani komplexitás*. Budapest, Scientia kiadó,
21. Kandel, E. R. (2013) *Principles of neural science*, McGraw-Hill, New York
22. Nagy, Z. (2015) *Vascularis neurológia*, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió
23. Sándor, P., Benyó, Z. (2016) *Az agyi vérkeringés élettani alapjai. Önszabályozó mechanizmusok*, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, Budapest
24. Raichle, M. E., Mintun, M. A. (2006) Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci*, 29: 449-476

25. Eke, A., Herman, P., Hajnal, M. (2006) Fractal and noisy CBV dynamics in humans: influence of age and gender. *J Cereb Blood Flow Metab*, 26: 891-898
26. Cantor, G. (1883) Ueber unendliche, lineare Punktmannichfaltigkeiten. *Mathematische Annalen*, 21: 545-591
27. Koch, H. V. (1904) Sur une courbe continue sans tangente obtenue par une construction géométrique élémentaire. *Arkiv für Matematik*, 1: 681-704
28. Sierpinski, W. (1915) Sur une courbe dont tout point est un point de ramification. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 160: 302
29. Mandelbrot, B. B. (1985) Self-affine fractals and fractal dimension. *Physica Scripta*, 32: 257-260
30. Hausdorff, F. (1918) Dimension und äußeres Maß. *Mathematische Annalen*, 79: 157-179
31. Beran, J. (1994) *Statistics for Long-Memory Processes*, Chapman and Hall, New York
32. Eke, A., Herman, P., Kocsis, L., Kozak, L. R. (2002) Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *Physiol Meas*, 23: R1-38
33. Goldberger, A. L., Amaral, L. A., Hausdorff, J. M., Ivanov, P., Peng, C. K., Stanley, H. E. (2002) Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 Suppl 1: 2466-2472
34. Theiler, J. (1990) Estimating fractal dimension. *J Opt Soc Am A*, 7: 1055-1073
35. Lovejoy, S., Schertzer, D., Ladoy, P. (1986) Fractal characterization of inhomogeneous geophysical measuring networks. *Nature*, 319: 43-44
36. Stanley, H. E., Meakin, P. (1988) Multifractal phenomena in physics and chemistry. *Nature*, 335: 405-409
37. Turcotte, D. L. (1992) *Fractals and chaos in geology and geophysics*, Cambridge University Press, Cambridge
38. Stanley, H. E., Amaral, L. A. N., Canning, D., Gopikrishnan, P., Lee, Y., Liu, Y. (1999) Econophysics: Can physicists contribute to the science of economics? *Physica A*, 269: 156-169
39. Lima, G. Z. d. S., Corso, G., Correa, M. A., Sommer, R. L., Ivanov, P. C., Bohn, F. (2017) Universal temporal characteristics and vanishing of multifractality in Barkhausen avalanches. *Phys Rev E*, 96: 022159
40. Moreno, P. A., Velez, P. E., Martinez, E., Garreta, L. E., Diaz, N., Amador, S., Tischer, I., Gutierrez, J. M., Naik, A. K., Tobar, F., Garcia, F. (2011) The human genome: a multifractal analysis. *BMC Genomics*, 12: 506
41. Baryshev, Y., Teerikorpi, P. (2005) Fractal Approach to Large-Scale Galaxy Distribution. arXiv preprint astro-ph/0505185,
42. Barabasi, A. L., Albert, R. (1999) Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286: 509-512
43. West, G. B., Brown, J. H., Enquist, B. J. (1997) A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science*, 276: 122-126
44. West, G. B., Brown, J. H., Enquist, B. J. (1999) The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms. *Science*, 284: 1677-1679
45. Simon, H. A. (1991) *The Architecture of Complexity*. Springer, Boston, MA.
46. Caccia, D. C., Percival, D., Cannon, M. J., Raymond, G., Bassingthwaight, J. B. (1997) Analyzing exact fractal time series: evaluating dispersional analysis and rescaled range methods. *Physica A*, 246: 609-632

47. Sandau, K., Kurz, H. (1997) Measuring fractal dimension and complexity — an alternative approach with an application. *J Microsc*, 186: 164-176
48. Avnir, D., Biham, O., Lidar, D., Malcai, O. (1998) Is the geometry of nature fractal? *Science*, 279: 39-40
49. Bassingthwaite, J. B., Liebovitch, L. S., West, B. J. (1994) *Fractal Physiology*, Oxford University Press, New York
50. Herman, P., Kocsis, L., Eke, A. (2001) Fractal branching pattern in the pial vasculature in the cat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 21: 741-753
51. Mandelbrot, B. (1967) How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension. *Science*, 156: 636-638
52. Mandelbrot, B. (1965) Self-similar Error Clusters in Communication Systems and the Concept of Conditional Stationarity. In *IEEE Transactions on Communication Technology* Vol. 13 pp. 71-90
53. Mandelbrot, B. B., Wallis, J. R. (1969) Some long-run properties of geophysical records. *Water Resour Res*, 5: 321-340
54. Mandelbrot, B. B., Wallis, J. R. (1968) Noah, Joseph, and operational hydrology. *Water Resour Res*, 4: 909-918
55. Hurst, H. E. (1951) Long-term storage capacity of reservoirs. *Trans. Amer. Soc. Civil Eng.*, 116: 770-799
56. Wiener, N. (1949) *Extrapolation, interpolation, and smoothing of stationary time series: with engineering applications*, Cambridge, MA, Cambridge
57. Lamperti, J. (1962) Semi-Stable Stochastic Processes. *Trans Amer Math Soc*, 104: 62-78
58. Mandelbrot, B. B., Van Ness, J. W. (1968) Fractional Brownian Motions, Fractional Noises and Applications. *SIAM Review*, 10: 422-437
59. Li, M. (2010) Fractal Time Series—A Tutorial Review. *Math Probl Eng*, 2010: 1-26
60. Kolmogorov, A. N. (1941) The local structure of turbulence in incompressible viscous fluid for very large Reynolds numbers. In *Dokl Akad Nauk SSSR* Vol. 30 pp. 299-303
61. Kolmogorov, A. N. (1962) A refinement of previous hypotheses concerning the local structure of turbulence in a viscous incompressible fluid at high Reynolds number. *J Fluid Mech*, 13: 82-85
62. Renyi, A. (1961) On Measures of Entropy and Information. In *Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume 1: Contributions to the Theory of Statistics* pp. 547-561, University of California Press, Berkeley, Calif.
63. Yaglom, A. M. (1966) Effect of fluctuations in energy dissipation rate on the form of turbulence characteristics in the inertial subrange. *Dok Akad Nauk SSSR [Sov Phys Dokl]*, 166: 49-52
64. Mandelbrot, B. B. (1974) Intermittent turbulence in self-similar cascades: Divergence of high moments and dimension of the carrier. *J Fluid Mech*, 62: 331-358
65. Mallat, S., Hwang, W. L. (1992) Singularity detection and processing with wavelets. *IEEE Trans Inf Theory*, 38: 617-643
66. Struzik, Z. R. (1999) Local Effective Hölder Exponent Estimation on the Wavelet Transform Maxima Tree. In *Fractals: Theory and Applications in Engineering* (Dekking, M., ed) pp. 93-112, Springer, London

67. Bacry, E., Muzy, J. F., Arnéodo, A. (1993) Singularity spectrum of fractal signals from wavelet analysis: Exact results. *J Stat Phys*, 70: 635-674
68. Jaffard, S. (1989) Holder exponents at given points and wavelet coefficients. *C R Acad Sci I*, 308: 79-81
69. Mallat, S. (1999) *A Wavelet Tour of Signal Processing*, Elsevier Science, Academic Press, Orlando - San Diego
70. Muzy, J. F., Bacry, E., Arneodo, A. (1994) The multifractal formalism revisited with wavelets. *Int J Bifurc Chaos*, 4: 245-302
71. Frisch, U., Parisi, G. (1985) On the singularity structure of fully developed turbulence. In *Turbulence and Predictability in Geophysical Fluid Dynamics and Climate Dynamics* pp. 84-88
72. Falconer, K. (1990) *Fractal Geometry: Mathematical Foundations and Applications*, Wiley, Chichester, New York
73. Mandelbrot, B. B. (1986) Fractals and multifractals: noise, turbulence and non-fractal patterns in Physics. *On Growth and Form: Fractal and Non-Fractal Pattern in Physics*, 279
74. Tél, T. (1988) Fractals, Multifractals, and Thermodynamics: An Introductory Review. *Zeitschrift fur Naturforschung - Section A Journal of Physical Sciences*, 43: 1154-1174
75. Turiel, A., Pérez-Vicente, C. J., Grazzini, J. (2006) Numerical methods for the estimation of multifractal singularity spectra on sampled data: A comparative study. *J Comput Phys*, 216: 362-390
76. Eke, A., Herman, P., Sanganahalli, B. G., Hyder, F., Mukli, P., Nagy, Z. (2012) Pitfalls in Fractal Time Series Analysis: fMRI BOLD as an Exemplary Case. *Front Physiol*, 3: 417
77. Chhabra, A. B., Meneveau, C., Jensen, R. V., Sreenivasan, K. R. (1989) Direct determination of the  $f(\alpha)$  singularity spectrum and its application to fully developed turbulence. *Phys Rev A*, 40: 5284-5294
78. Muzy, J. F., Bacry, E., Arneodo, A. (1993) Multifractal formalism for fractal signals: The structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method. *Phys Rev E*, 47: 875-884
79. Hentschel, H. G. E., Procaccia, I. (1983) The Infinite Number of Generalized Dimensions of Fractals and Strange Attractors. *Physica D*, 8: 435-444
80. Arneodo, A., Bacry, E., Muzy, J. F. (1995) The thermodynamics of fractals revisited with wavelets. *Physica A*, 213: 232-275
81. Arneodo, A., Audit, B., Bacry, E., Manneville, S., Muzy, J. F., Roux, S. G. (1998) Thermodynamics of fractal signals based on wavelet analysis: Application to fully developed turbulence data and DNA sequences. *Physica A*, 254: 24-45
82. Bassingthwaighte, J. B. (1988) Physiological heterogeneity: Fractals link determinism and randomness in structures and functions. *News Physiol Sci*, 3: 5-10
83. Bassingthwaighte, J. B., King, R. B., Roger, S. A. (1989) Fractal Nature of Regional Myocardial Blood-Flow Heterogeneity. *Circ Res*, 65: 578-590
84. Karch, R., Neumann, F., Neumann, M., Schreiner, W. (1999) A three-dimensional model for arterial tree representation, generated by constrained constructive optimization. *Comput Biol Med*, 29: 19-38
85. Weibel, E. R. (1991) Fractal geometry: a design principle for living organisms. *Am J Physiol*, 261: L361-369



86. Burrowes, K. S., Swan, A. J., Warren, N. J., Tawhai, M. H. (2008) Towards a virtual lung: multi-scale, multi-physics modelling of the pulmonary system. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 366: 3247-3263
87. Pellionisz, A. (1989) Towards a Fractal Model of Neurons. In *Models of Brain Function* (Cotterill, R. J. J., ed) pp. 453-464, Cambridge University Press, Cambridge
88. Delignieres, D., Marmelat, V. (2013) Degeneracy and long-range correlations. *Chaos*, 23: 043109
89. Peng, C. K., Buldyrev, S. V., Havlin, S., Simons, M., Stanley, H. E., Goldberger, A. L. (1994) Mosaic organization of DNA nucleotides. *Phys Rev E*, 49: 1685-1689
90. Cserző, M., Vicsek, T. (1991) Self-affine fractal analysis of protein structures. *Chaos Soliton Fract*, 1: 431-438
91. Ivanov, P. C., Nunes Amaral, L. A., Goldberger, A. L., Havlin, S., Rosenblum, M. G., Struzik, Z. R., Stanley, H. E. (1999) Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*, 399: 461-465
92. Dutta, S., Ghosh, D., Chatterjee, S. (2013) Multifractal detrended fluctuation analysis of human gait diseases. *Front Physiol*, 4: 274
93. Moon, Y., Sung, J., An, R., Hernandez, M. E., Sosnoff, J. J. (2016) Gait variability in people with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Human Movement Science*, 47: 197-208
94. Shrivastava, R., Malik, C., Ghosh, S. (2016) Open channel current noise analysis of S6 peptides from KvAP channel on bilayer lipid membrane shows bimodal power law scaling. *Physica A*, 451: 533-540
95. West, B. J., Latka, M., Glaubic-Latka, M., Latka, D. (2003) Multifractality of cerebral blood flow. *Physica A*, 318: 453-460
96. Soehle, M., Czosnyka, M., Chatfield, D. A., Hoeft, A., Peña, A. (2008) Variability and fractal analysis of middle cerebral artery blood flow velocity and arterial blood pressure in subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28: 64-73
97. Lipsitz, L. A. (2003) Aging as a process of complexity loss. In *Complex Systems Science in Biomedicine* (Deisboeck, Kresh, and Kepler, eds) pp. 641-654, Springer, Boston, MA
98. Ni, H. J., Huang, X. L., Ning, X. B., Huo, C. Y., Liu, T. B., Ben, D. (2014) Multifractal analysis of resting state fMRI series in default mode network: age and gender effects. *Chinese Sci Bull*, 59: 3107-3113
99. Maxim, V., Şendur, L., Fadili, J., Suckling, J., Gould, R., Howard, R., Bullmore, E. (2005) Fractional Gaussian noise, functional MRI and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 25: 141-158
100. Rattan, S. I. S. (2014) Aging Is Not a Disease: Implications for Intervention. *Aging Dis*, 5: 196-202
101. Cohen, A. A. (2016) Complex systems dynamics in aging: new evidence, continuing questions. *Biogerontology*, 17: 205-220
102. Beckers, F., Verheyden, B., Aubert, A. E. (2006) Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290: H2560-2570

103. Vandeput, S., Verheyden, B., Aubert, A. E., Van Huffel, S. (2012) Nonlinear heart rate dynamics: circadian profile and influence of age and gender. *Med Eng Phys*, 34: 108-117
104. Nunes Amaral, L. A., Ivanov, P. C., Aoyagi, N., Hidaka, I., Tomono, S., Goldberger, A. L., Stanley, H. E., Yamamoto, Y. (2001) Behavioral-independent features of complex heartbeat dynamics. *Phys Rev Lett*, 86: 6026-6029
105. Tulppo, M. P., Kiviniemi, A. M., Hautala, A. J., Kallio, M., Seppanen, T., Makikallio, T. H., Huikuri, H. V. (2005) Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation*, 112: 314-319
106. Silva, L. E. V., Silva, C. A. A., Salgado, H. C., Fazan, R. (2017) The role of sympathetic and vagal cardiac control on complexity of heart rate dynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 312: H469-H477
107. Sleimen-Malkoun, R., Temprado, J. J., Hong, S. L. (2014) Aging induced loss of complexity and dedifferentiation: consequences for coordination dynamics within and between brain, muscular and behavioral levels. *Front Aging Neurosci*, 6: 140
108. Lipsitz, L., Goldberger, A. L. (1992) Loss of Complexity and Ageing: Potential Applications of Fractal and Chaos Theory to Senescence. *JAMA*, 267: 1806-1809
109. Berger, H. (1929) Über das elektrenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 87: 527-570
110. Linkenkaer-Hansen, K., Nikouline, V. V., Palva, J. M., Ilmoniemi, R. J. (2001) Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. *J Neurosci*, 21: 1370-1377
111. Freeman, W. J., Holmes, M. D., Burke, B. C., Vanhatalo, S. (2003) Spatial spectra of scalp EEG and EMG from awake humans. *Clin Neurophysiol*, 114: 1053-1068
112. Eke, A. (1982) Reflectometric Mapping of Microregional Blood-Flow and Blood-Volume in the Brain Cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2: 41-53
113. Devor, A., Sakadžić, S., Srinivasan, V. J., Yaseen, M. A., Nizar, K., Saisan, P. A., Tian, P., Dale, A. M., Vinogradov, S. A., Franceschini, M. A., Boas, D. A. (2012) Frontiers in optical imaging of cerebral blood flow and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*, 32: 1259-1276
114. Aaslid, R., Lindegaard, K. F., Sorteberg, W., Nornes, H. (1989) Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*, 20: 45-52
115. Nagata, K., Yamazaki, T., Takano, D., Maeda, T., Fujimaki, Y., Nakase, T., Sato, Y. (2016) Cerebral circulation in aging. *Ageing Research Reviews*, 30: 49-60
116. Pauling, L., Coryell, C. D. (1936) The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxy hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22: 210-216
117. Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank, D. W. (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87: 9868-9872
118. Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintun, M. A., Dence, C. (1988) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, 241: 462-464
119. Mosso, A. (1881) *Ueber den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn*, Veit
120. Roy, C. S., Sherrington, C. S. (1890) On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of Physiology*, 11: 85-158.117
121. Fox, P. T., Raichle, M. E. (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83: 1140-1144

122. Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A. (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412: 150-157
123. Iadecola, C. (2004) Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 5: 347-360
124. Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D. J., Liu, T. T. (2004) Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*, 23 Suppl 1: S220-233
125. Koehler, R. C., Gebremedhin, D., Harder, D. R. (2006) Role of astrocytes in cerebrovascular regulation. *J Appl Physiol*, 100: 307-317
126. Haydon, P. G., Carmignoto, G. (2006) Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev*, 86: 1009-1031
127. Iadecola, C., Nedergaard, M. (2007) Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci*, 10: 1369-1376
128. Devor, A., Tian, P., Nishimura, N., Teng, I. C., Hillman, E. M., Narayanan, S. N., Ulbert, I., Boas, D. A., Kleinfeld, D., Dale, A. M. (2007) Suppressed neuronal activity and concurrent arteriolar vasoconstriction may explain negative blood oxygenation level-dependent signal. *J Neurosci*, 27: 4452-4459
129. Rosengarten, B., Lutz, H., Kaps, M. (2008) The neurovascular coupling bears properties of a feedforward and feedback regulative mechanism. *Ultrasound Med Biol*, 34: 1-6
130. Zheng, Y., Pan, Y., Harris, S., Billings, S., Coca, D., Berwick, J., Jones, M., Kennerley, A., Johnston, D., Martin, C., Devonshire, I. M., Mayhew, J. (2010) A dynamic model of neurovascular coupling: implications for blood vessel dilation and constriction. *Neuroimage*, 52: 1135-1147
131. Hyder, F., Sanganahalli, B. G., Herman, P., Coman, D., Maandag, N. J., Behar, K. L., Blumenfeld, H., Rothman, D. L. (2010) Neurovascular and Neurometabolic Couplings in Dynamic Calibrated fMRI: Transient Oxidative Neuroenergetics for Block-Design and Event-Related Paradigms. *Front Neuroenergetics*, 2: 18
132. Fox, M. D., Raichle, M. E. (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8: 700-711
133. Devonshire, I. M., Papadakis, N. G., Port, M., Berwick, J., Kennerley, A. J., Mayhew, J. E. W., Overton, P. G. (2012) Neurovascular coupling is brain region-dependent. *Neuroimage*, 59: 1997-2006
134. Chance, B., Zhuang, Z., UnAh, C., Alter, C., Lipton, L. (1993) Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90: 3770-3774
135. Cutler, M. (1929) transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesions. *Surg Gynecol Obstet*, 48: 721-729
136. Jobsis, F. F. (1977) Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198: 1264-1267
137. Dunn, A. K., Bolay, T., Moskowitz, M. A., Boas, D. A. (2001) Dynamic imaging of cerebral blood flow using laser speckle. *J Cereb Blood Flow Metab*, 21: 195-201
138. Kocsis, L., Herman, P., Eke, A. (2006) The modified Beer-Lambert law revisited. *Phys Med Biol*, 51: N91-N98

139. Ferrari, M., Quaresima, V. (2012) A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*, 63: 921-935
140. Boas, D. A., Elwell, C. E., Ferrari, M., Taga, G. (2014) Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue. *Neuroimage*, 85 Pt 1: 1-5
141. Bunce, S. C., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B., Pourrezaei, K. (2006) Functional near-infrared spectroscopy. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 25: 54-62
142. Franceschini, M. A., Fantini, S., Toronov, V., Filiaci, M. E., Gratton, E. (2000) Cerebral hemodynamics measured by near-infrared spectroscopy at rest and during motor activation. *Proceedings of Inter-Institute Workshop on in Vivo Optical Imaging at the Nih*, 73-80
143. Boas, D. A., Gaudette, T., Strangman, G., Cheng, X., Marota, J. J. A., Mandeville, J. B. (2001) The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics. *Neuroimage*, 13: 76-90
144. Sassaroli, A., Pierro, M., Bergethon, P. R., Fantini, S. (2012) Low-Frequency Spontaneous Oscillations of Cerebral Hemodynamics Investigated With Near-Infrared Spectroscopy: A Review. *IEEE J Sel Topics Quantum Electron*, 18: 1478-1492
145. Strangman, G. E., Li, Z., Zhang, Q. (2013) Depth sensitivity and source-detector separations for near infrared spectroscopy based on the Colin27 brain template. *PLoS One*, 8: e66319
146. Devor, A., Boas, D. (2012) Neurovascular imaging. *Front Neuroenergetics*, 4: 1
147. Mesquita, R. C., Franceschini, M. A., Boas, D. A. (2010) Resting state functional connectivity of the whole head with near-infrared spectroscopy. *Biomed Opt Express*, 1: 324-336
148. Novi, S. L., Rodrigues, R. B. M. L., Mesquita, R. C. (2016) Resting state connectivity patterns with near-infrared spectroscopy data of the whole head. *Biomed Opt Express*, 7: 2524-2537
149. Sasai, S., Homae, F., Watanabe, H., Taga, G. (2011) Frequency-specific functional connectivity in the brain during resting state revealed by NIRS. *Neuroimage*, 56: 252-257
150. Racz, F. S., Mukli, P., Nagy, Z., Eke, A. (2017) Increased prefrontal cortex connectivity during cognitive challenge assessed by fNIRS imaging. *Biomed Opt Express*, 8: 3842-3855
151. Racz, F. S., Mukli, P., Nagy, Z., Eke, A. (2018) Multifractal dynamics of resting-state functional connectivity in the prefrontal cortex. *Physiol Meas*, 39: 024003
152. Herff, C., Heger, D., Fortmann, O., Hennrich, J., Putze, F., Schultz, T. (2014) Mental workload during n-back task—quantified in the prefrontal cortex using fNIRS. *Front Hum Neurosci*, 7:
153. Murkin, J. M., Arango, M. (2009) Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth*, 103 Suppl 1: i3-13
154. Obrig, H. (2014) NIRS in clinical neurology - a 'promising' tool? *Neuroimage*, 85 Pt 1: 535-546
155. Eke, A., Herman, P. (1999) Fractal analysis of spontaneous fluctuations in human cerebral hemoglobin content and its oxygenation level recorded by NIRS. *Adv Exp Med Biol*, 471: 49-55

156. Quang Dang Khoa, T., Van Toi, V. (2012) Multifractals Properties on the Near Infrared Spectroscopy of Human Brain Hemodynamic. *Math Probl Eng*, 2012: 1-12
157. Kocsis, L., Herman, P., Eke, A. (2006) Mathematical model for the estimation of hemodynamic and oxygenation variables by tissue spectroscopy. *J Theor Biol*, 241: 262-275
158. Yamada, T., Umeyama, S., Matsuda, K. (2012) Separation of fNIRS Signals into Functional and Systemic Components Based on Differences in Hemodynamic Modalities. *PLoS One*, 7: e50271
159. Scholkmann, F., Kleiser, S., Metz, A. J., Zimmermann, R., Mata Pavia, J., Wolf, U., Wolf, M. (2014) A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage*, 85: 6-27
160. Elwell, C. E., Springett, R., Hillman, E., Delpy, D. T. (1999) Oscillations in cerebral haemodynamics. Implications for functional activation studies. *Adv Exp Med Biol*, 471: 57-65
161. Cooper, R. J., Gagnon, L., Goldenholz, D. M., Boas, D. A., Greve, D. N. (2012) The utility of near-infrared spectroscopy in the regression of low-frequency physiological noise from functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage*, 59: 3128-3138
162. Tian, F., Chance, B., Liu, H. (2009) Investigation of the prefrontal cortex in response to duration-variable anagram tasks using functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*, 14: 054016
163. Li, Z., Zhang, M., Xin, Q., Luo, S., Cui, R., Zhou, W., Lu, L. (2013) Age-related changes in spontaneous oscillations assessed by wavelet transform of cerebral oxygenation and arterial blood pressure signals. *J Cereb Blood Flow Metab*, 33: 692-699
164. Zhang, H., Zhang, Y. J., Lu, C. M., Ma, S. Y., Zang, Y. F., Zhu, C. Z. (2010) Functional connectivity as revealed by independent component analysis of resting-state fNIRS measurements. *Neuroimage*, 51: 1150-1161
165. Cui, X., Bray, S., Reiss, A. L. (2010) Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage*, 49: 3039-3046
166. Podobnik, B., Stanley, H. E. (2008) Detrended cross-correlation analysis: a new method for analyzing two nonstationary time series. *Phys Rev Lett*, 100: 084102
167. Lorenz, E. N. (1964) The problem of deducing the climate from the governing equations. *Tellus*, 16: 1-11
168. Tél, T., Szépfalussy, P. (1982) *A káosz: Véletlenszerű jelenségek nemlineáris rendszerekben*, Akadémiai Kiadó, Budapest
169. Einstein, A. (1905) Investigations on the Theory of the Brownian Movement. *Ann. der Physik*,
170. Kantz, H., Schreiber, T. (2004) *Nonlinear Time Series Analysis*, Cambridge University Press, Cambridge
171. Yamamoto, Y., Hughson, R. L. (1991) Coarse-graining spectral analysis: new method for studying heart rate variability. *J Appl Physiol* (1985), 71: 1143-1150
172. Meneveau, C., Sreenivasan, K. R. (1987) Simple multifractal cascade model for fully developed turbulence. *Phys Rev Lett*, 59: 1424-1427

173. Hu, K., Ivanov, P. C., Chen, Z., Carpena, P., Stanley, H. E. (2001) Effect of trends on detrended fluctuation analysis. *Phys Rev E*, 64: 011114
174. Chen, Z., Ivanov, P., Hu, K., Stanley, H. E. (2002) Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis. *Phys Rev E*, 65: 041107
175. Delignieres, D., Ramdani, S., Lemoine, L., Torre, K., Fortes, M., Ninot, G. (2006) Fractal analyses for 'short' time series: A re-assessment of classical methods. *J Math Psychol*, 50: 525-544
176. Kantelhardt, J. W., Zschiegner, S. A., Koscielny-Bunde, E., Havlin, S., Bunde, A., Stanley, H. E. (2002) Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series. *Physica A*, 316: 87-114
177. Ihlen, E. A. (2012) Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in matlab. *Front Physiol*, 3: 141
178. Gu, G. F., Zhou, W. X. (2010) Detrending moving average algorithm for multifractals. *Phys Rev E*, 82: 011136
179. Schumann, A. Y., Kantelhardt, J. W. (2011) Multifractal moving average analysis and test of multifractal model with tuned correlations. *Physica A*, 390: 2637-2654
180. Feder, J. (1989) *Fractals*, Plenum Press, New York
181. Jaffard, S. (2004) Wavelet techniques in multifractal analysis. *Proc. Symp. Pure Math.*, 72: 91-152
182. Wendt, H., Abry, P., Jaffard, S. (2007) Bootstrap for empirical multifractal analysis. *IEEE Signal Processing Magazine*, 24: 38-48
183. Serrano, E., Figliola, A. (2009) Wavelet Leaders: A new method to estimate the multifractal singularity spectra. *Physica A*, 388: 2793-2805
184. Figliola, A., Serrano, E., Paccosi, G., Rosenblatt, M. (2010) About the effectiveness of different methods for the estimation of the multifractal spectrum of natural series. *Int J Bifurc Chaos*, 20: 331-339
185. Ciuciu, P., Varoquaux, G., Abry, P., Sadaghiani, S., Kleinschmidt, A. (2012) Scale-free and multifractal time dynamics of fmri signals during rest and task. *Front Physiol*, 3 JUN: 186
186. Kantelhardt, J. W., Koscielny-Bunde, E., Rego, H. H. A., Havlin, S., Bunde, A. (2001) Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis. *Physica A*, 295: 441-454
187. Barunik, J., Kristoufek, L. (2010) On Hurst exponent estimation under heavy-tailed distributions. *Physica A*, 389: 3844-3855
188. Ludescher, J., Bogachev, M. I., Kantelhardt, J. W., Schumann, A. Y., Bunde, A. (2011) On spurious and corrupted multifractality: The effects of additive noise, short-term memory and periodic trends. *Physica A*, 390: 2480-2490
189. Grech, D., Pamuła, G. (2012) Multifractal background noise of monofractal signals. *Acta Phys Pol*, 121: B34-B39
190. Myung, I. J. (2003) Tutorial on maximum likelihood estimation. *J Math Psychol*, 47: 90-100
191. Basingthwaighte, J. B., Raymond, G. M. (1994) Evaluating rescaled range analysis for time series. *Ann Biomed Eng*, 22: 432-444
192. Davies, R. B., Harte, D. S. (1987) Tests for hurst effect. *Biometrika*, 74: 95-101
193. Saupe, D. (1988) Algorithms for random fractals. In *The Science of Fractal Images* (Peitgen, H.-O., and Saupe, D., eds) pp. 71-136, Springer-Verlag, New York

194. Bernaola-Galván, P. A., Gómez-Extremera, M., Romance, A. R., Carpena, P. (2017) Correlations in magnitude series to assess nonlinearities: Application to multifractal models and heartbeat fluctuations. *Phys Rev E*, 96: 032218
195. Gomez-Extremera, M., Carpena, P., Ivanov, P. C., Bernaola-Galvan, P. A. (2016) Magnitude and sign of long-range correlated time series: Decomposition and surrogate signal generation. *Phys Rev E*, 93:
196. Makse, H. A., Havlin, S., Schwartz, M., Stanley, H. E. (1996) Method for generating long-range correlations for large systems. *Phys Rev E*, 53: 5445-5449
197. Xu, L., Ivanov, P. C., Hu, K., Chen, Z., Carbone, A., Stanley, H. E. (2005) Quantifying signals with power-law correlations: A comparative study of detrended fluctuation analysis and detrended moving average techniques. *Phys Rev E*, 71: 051101
198. Bashan, A., Bartsch, R., Kantelhardt, J. W., Havlin, S. (2008) Comparison of detrending methods for fluctuation analysis. *Physica A*, 387: 5080-5090
199. Cannon, M. J., Percival, D. B., Caccia, D. C., Raymond, G. M., Bassingthwaight, J. B. (1997) Evaluating scaled windowed variance methods for estimating the Hurst coefficient of time series. *Physica A*, 241: 606-626
200. Kahan, W., Darcy, J. D. (1998) How Java's floating-point hurts everyone everywhere. In *ACM 1998 Workshop on Java for High-Performance Network Computing*
201. IEEE. (2008) IEEE standard for floating point arithmetic. pp. 1-58
202. Chan, T. F., Golub, G. H., LeVeque, R. J. (1983) Algorithms for computing the sample variance: Analysis and recommendations. *Amer Statist*, 37: 242-247
203. Chance, B., Nioka, S., Zhao, Z. (2007) A wearable brain imager. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 26: 30-37
204. Firbank, M., Okada, E., Delpy, D. T. (1998) A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to near-infrared spectroscopy studies of visual evoked responses. *Neuroimage*, 8: 69-78
205. Waltz, R. A., Morales, J. L., Nocedal, J., Orban, D. (2006) An interior algorithm for nonlinear optimization that combines line search and trust region steps. *Mathematical Programming*, 107: 391-408
206. Wink, A. M., Bullmore, E., Barnes, A., Bernard, F., Suckling, J. (2008) Monofractal and multifractal dynamics of low frequency endogenous brain oscillations in functional MRI. *Hum Brain Mapp*, 29: 791-801
207. Zimeo Morais, G. A., Scholkmann, F., Balardin, J. B., Furucho, R. A., de Paula, R. C. V., Biazoli, C. E., Jr., Sato, J. R. (2018) Non-neuronal evoked and spontaneous hemodynamic changes in the anterior temporal region of the human head may lead to misinterpretations of functional near-infrared spectroscopy signals. *Neurophotonics*, 5: 011002
208. Clauset, A., Shalizi, C. R., Newman, M. E. J. (2009) Power-law distributions in empirical data. *SIAM Review*, 51: 661-703
209. Lo, C. C., Amaral, L. A. N., Havlin, S., Ivanov, P. C., Penzel, T., Peter, J. H., Stanley, H. E. (2002) Dynamics of sleep-wake transitions during sleep. *Europhys Lett*, 57: 625-631
210. He, B. J. (2011) Scale-free properties of the functional magnetic resonance imaging signal during rest and task. *J Neurosci*, 31: 13786-13795
211. Ihlen, E. A., Vereijken, B. (2013) Multifractal formalisms of human behavior. *Hum Mov Sci*, 32: 633-651

212. Roux, S. G., Venugopal, V., Fienberg, K., Arneodo, A., Foufoula-Georgiou, E. (2009) Evidence for inherent nonlinearity in temporal rainfall. *Adv Water Resour*, 32: 41-48
213. Ihlen, E. A., Vereijken, B. (2010) Interaction-dominant dynamics in human cognition: beyond  $1/f(\alpha)$  fluctuation. *J Exp Psychol Gen*, 139: 436-463
214. Dutta, S. (2010) Eeg Pattern of Normal and Epileptic Rats: Monofractal or Multifractal? *Fractals*, 18: 425-431
215. Werner, G. (2010) Fractals in the nervous system: conceptual implications for theoretical neuroscience. *Front Physiol*, 1: 15
216. Bak, P., Tang, C., Wiesenfeld, K. (1987) Self-organized criticality: An explanation of the  $1/f$  noise. *Phys Rev Lett*, 59: 381-384
217. Sporns, O. (2006) Small-world connectivity, motif composition, and complexity of fractal neuronal connections. *Biosystems*, 85: 55-64
218. Buxton, R. B., Wong, E. C., Frank, L. R. (1998) Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. *Magn Reson Med*, 39: 855-864
219. Didier Delignieres, S. R., Loïc Lemoine, Kjerstin Torre,, Ninot, M. F. G. (2006) Fractal analyses for 'short' time series: A re-assessment of classical methods. *J Math Psychol*, 50: 525-544
220. Delignières, D., Torre, K., Lemoine, L. (2005) Methodological issues in the application of monofractal analyses in psychological and behavioral research. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci*, 9: 435-461
221. Gao, J., Hu, J., Tung, W. W., Cao, Y., Sarshar, N., Roychowdhury, V. P. (2006) Assessment of long-range correlation in time series: How to avoid pitfalls. *Phys Rev E*, 73:
222. Gilden, D. L., Thornton, T., Mallon, M. W. (1995)  $1/f$  noise in human cognition. *Science*, 67: 1837-1839
223. Gisiger, T. (2001) Scale invariance in biology: coincidence or footprint of a universal mechanism? *Biol Rev*, 76: 161-209
224. Milotti, E. (2002)  $1/f$  noise: a pedagogical review. arxiv preprint, physics/0204033,
225. Csermely, P. (2004) *A rejtett hálózatok ereje*, Vince kiadó, Budapest
226. Beggs, J. M., Plenz, D. (2003) Neuronal Avalanches in Neocortical Circuits. *J Neurosci*, 23: 11167
227. Chialvo, D. R. (2004) Critical brain networks. *Physica A*, 340: 756-765
228. Bullmore, E., Barnes, A., Bassett, D. S., Fornito, A., Kitzbichler, M., Meunier, D., Suckling, J. (2009) Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems. *Neuroimage*, 47: 1125-1134
229. Weiss, B. (2010) Az agy önszerveződő kritikussága: A humán alvás EEG fraktál analízise. In *Interdiszciplináris Műszaki Tudományok Doktori Iskola Vol. PhD*, Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Kar
230. Prigogine, I. (1967) *Introduction to thermodynamics of irreversible processes*, Interscience, New York
231. Callen, H. B., Welton, T. A. (1951) Irreversibility and Generalized Noise. *Phys Rev*, 83: 34-40
232. Lo, C. C., Bartsch, R. P., Ivanov, P. C. (2013) Asymmetry and basic pathways in sleep-stage transitions. *Europhys Lett*, 102: 10008



233. Alvarez-Ramirez, J., Alvarez, J., Rodriguez, E. (2008) Short-term predictability of crude oil markets: A detrended fluctuation analysis approach. *Energy Econ*, 30: 2645-2656
234. Wang, Y., Wei, Y., Wu, C. (2010) Auto-correlated behavior of WTI crude oil volatilities: A multiscale perspective. *Physica A*, 389: 5759-5768
235. Vela-Martínez, L., Carlos Jauregui-Correa, J., Rodriguez, E., Alvarez-Ramirez, J. (2010) Using detrended fluctuation analysis to monitor chattering in cutter tool machines. *International Journal of Machine Tools and Manufacture*, 50: 651-657
236. Staudacher, M., Telsler, S., Amann, A., Hinterhuber, H., Ritsch-Martel, M. (2005) A new method for change-point detection developed for on-line analysis of the heart beat variability during sleep. *Physica A*, 349: 582-596
237. Shao, Y. H., Gu, G. F., Jiang, Z. Q., Zhou, W. X., Sornette, D. (2012) Comparing the performance of FA, DFA and DMA using different synthetic long-range correlated time series. *Sci Rep*, 2: 835
238. Arianos, S., Carbone, A. (2007) Detrending moving average algorithm: A closed-form approximation of the scaling law. *Physica A*, 382: 9-15
239. Bryce, R. M., Sprague, K. B. (2012) Revisiting detrended fluctuation analysis. *Sci Rep*, 2: 315
240. Mielniczuk, J., Wojdylo, P. (2007) Estimation of Hurst exponent revisited. *Computational Statistics & Data Analysis*, 51: 4510-4525
241. Herman, P., Sanganahalli, B. G., Hyder, F., Eke, A. (2011) Fractal analysis of spontaneous fluctuations of the BOLD signal in rat brain. *Neuroimage*, 58: 1060-1069
242. Shimizu, Y., Barth, M., Windischberger, C., Moser, E., Thurner, S. (2004) Wavelet-based multifractal analysis of fMRI time series. *Neuroimage*, 22: 1195-1202
243. Biswal, B. B., Mennes, M., Zuo, X. N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S. M., Beckmann, C. F., Adelstein, J. S., Buckner, R. L., Colcombe, S., Dogonowski, A. M., Ernst, M., Fair, D., Hampson, M., Hoptman, M. J., Hyde, J. S., Kiviniemi, V. J., Kotter, R., Li, S. J., Lin, C. P., Lowe, M. J., Mackay, C., Madden, D. J., Madsen, K. H., Margulies, D. S., Mayberg, H. S., McMahon, K., Monk, C. S., Mostofsky, S. H., Nagel, B. J., Pekar, J. J., Peltier, S. J., Petersen, S. E., Riedl, V., Rombouts, S. A., Rypma, B., Schlaggar, B. L., Schmidt, S., Seidler, R. D., Siegle, G. J., Sorg, C., Teng, G. J., Veijola, J., Villringer, A., Walter, M., Wang, L., Weng, X. C., Whitfield-Gabrieli, S., Williamson, P., Windischberger, C., Zang, Y. F., Zhang, H. Y., Castellanos, F. X., Milham, M. P. (2010) Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 4734-4739
244. Dzung, N. T. (2010) Multifractality in NIRS data of brain activity. In *IFMBE Proceedings Vol. 27* pp. 80-83, Ho Chi Minh City
245. He, B. J., Zempel, J. M., Snyder, A. Z., Raichle, M. E. (2010) The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity. *Neuron*, 66: 353-369
246. Tachtsidis, I., Leung, T. S., Devoto, L., Delpy, D. T., Elwell, C. E. (2008) Measurement of frontal lobe functional activation and related systemic effects: a near-infrared spectroscopy investigation. *Adv Exp Med Biol*, 614: 397-403
247. Valencia, M., Artieda, J., Alegre, M., Maza, D. (2008) Influence of filters in the detrended fluctuation analysis of digital electroencephalographic data. *J Neurosci Methods*, 170: 310-316

248. Colantuoni, A., Bertuglia, S., Intaglietta, M. (1994) Microvascular vasomotion: origin of laser Doppler flux motion. *Int J Microcirc Clin Exp*, 14: 151-158
249. Buzsaki, G. (2006) *Rhythms of the Brain*, Oxford University Press, New York
250. Freeman, W. J., Holmes, M. D., Burke, B. C., Vanhatalo, S. Spatial spectra of scalp EEG and EMG from awake humans.
251. Baria, A. T., Mansour, A., Huang, L., Baliki, M. N., Cecchi, G. A., Mesulam, M. M., Apkarian, A. V. (2013) Linking human brain local activity fluctuations to structural and functional network architectures. *Neuroimage*, 73: 144-155
252. Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., Bullmore, E. (2009) Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *Neuroimage*, 44: 715-723
253. Stam, C. J. (2005) Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clin Neurophysiol*, 116: 2266-2301
254. Chialvo, D. R. (2010) Emergent complex neural dynamics. *Nature Physics*, 6: 744-750
255. Sporns, O. (2011) The human connectome: A complex network. In *Ann N Y Acad Sci* Vol. 1224 pp. 109-125
256. Tebaldi, C., De Menech, M., Stella, A. L. (1999) Multifractal scaling in the Bak-Tang-Wiesenfeld sandpile and edge events. *Phys Rev Lett*, 83: 3952-3955
257. Ashkenazy, Y., Havlin, S., Ivanov, P. C., Peng, C. K., Schulte-Frohlinde, V., Stanley, H. E. (2003) Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series. *Physica A*, 323: 19-41
258. Ge, E., Leung, Y. (2012) Detection of crossover time scales in multifractal detrended fluctuation analysis. *J Geogr Syst* 15: 115-147
259. Kuznetsov, N., Bonnette, S., Gao, J., Riley, M. A. (2013) Adaptive fractal analysis reveals limits to fractal scaling in center of pressure trajectories. *Ann Biomed Eng*, 41: 1646-1660
260. Obrig, H., Neufang, M., Wenzel, R., Kohl, M., Steinbrink, J., Einhaupl, K., Villringer, A. (2000) Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage*, 12: 623-639
261. Schroeter, M. L., Schmiedel, O., Von Cramon, D. Y. (2004) Spontaneous low-frequency oscillations decline in the aging brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 24: 1183-1191
262. Vermeij, A., Meel-van den Abeelen, A. S., Kessels, R. P., van Beek, A. H., Claassen, J. A. (2014) Very-low-frequency oscillations of cerebral hemodynamics and blood pressure are affected by aging and cognitive load. *Neuroimage*, 85 Pt 1: 608-615
263. Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., Hyde, J. S. (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn Reson Med*, 34: 537-541
264. Chen, B. R., Kozberg, M. G., Bouchard, M. B., Shaik, M. A., Hillman, E. M. (2014) A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*, 3: e000787
265. Monto, S. (2012) Nested synchrony—a novel cross-scale interaction among neuronal oscillations. *Front Physiol*, 3: 384
266. McGeer, P. L., McGeer, E. G., Suzuki, J., Dolman, C. E., Nagai, T. (1984) Aging, Alzheimer's disease, and the cholinergic system of the basal forebrain. *Neurology*, 34: 741-745

267. Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., Toga, A. W. (2003) Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*, 6: 309-315
268. Gibbs, R. B., Aggarwal, P. (1998) Estrogen and basal forebrain cholinergic neurons: implications for brain aging and Alzheimer's disease-related cognitive decline. *Horm Behav*, 34: 98-111
269. Khan, M. M., Dhandapani, K. M., Zhang, Q. G., Brann, D. W. (2013) Estrogen regulation of spine density and excitatory synapses in rat prefrontal and somatosensory cerebral cortex. *Steroids*, 78: 614-623
270. Ferreira, L. K., Busatto, G. F. (2013) Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neurosci Biobehav Rev*, 37: 384-400
271. Sun, J. F., Tong, S. B., Yang, G. Y. (2012) Reorganization of Brain Networks in Aging and Age-related Diseases. *Aging Dis*, 3: 181-193
272. Achard, S., Bullmore, E. (2007) Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks. *PLoS Comput Biol*, 3:
273. Mevel, K., Landeau, B., Fouquet, M., La Joie, R., Villain, N., Mezenge, F., Perrotin, A., Eustache, F., Desgranges, B., Chetelat, G. (2013) Age effect on the default mode network, inner thoughts, and cognitive abilities. *Neurobiol Aging*, 34: 1292-1301
274. Toda, N. (2012) Age-related changes in endothelial function and blood flow regulation. *Pharmacol Ther*, 133: 159-176
275. Zhu, Y. S., Tseng, B. Y., Shibata, S., Levine, B. D., Zhang, R. (2011) Increases in cerebrovascular impedance in older adults. *J Appl Physiol*, 111: 376-381
276. Wardlaw, J. M., Smith, C., Dichgans, M. (2013) Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*, 12: 483-497
277. Attwell, D., Iadecola, C. (2002) The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*, 25: 621-625
278. Tarantini, S., Tran, C. H. T., Gordon, G. R., Ungvari, Z., Csiszar, A. (2017) Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol*, 94: 52-58
279. Fabiani, M., Gordon, B. A., Maclin, E. L., Pearson, M. A., Brumback-Peltz, C. R., Low, K. A., McAuley, E., Sutton, B. P., Kramer, A. F., Gratton, G. (2014) Neurovascular coupling in normal aging: a combined optical, ERP and fMRI study. *Neuroimage*, 85 Pt 1: 592-607
280. Stefanovska, A., Bracic, M., Kvernmo, H. D. (1999) Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46: 1230-1239
281. Reinhard, M., Wehrle-Wieland, E., Grabiak, D., Roth, M., Guschlbauer, B., Timmer, J., Weiller, C., Hetzel, A. (2006) Oscillatory cerebral hemodynamics--the macro- vs. microvascular level. *J Neurol Sci*, 250: 103-109
282. Wylie, G. R., Graber, H. L., Voelbel, G. T., Kohl, A. D., DeLuca, J., Pei, Y., Xu, Y., Barbour, R. L. (2009) Using co-variations in the Hb signal to detect visual activation: a near infrared spectroscopic imaging study. *Neuroimage*, 47: 473-481
283. Pierro, M. L., Sassaroli, A., Bergethon, P. R., Ehrenberg, B. L., Fantini, S. (2012) Phase-amplitude investigation of spontaneous low-frequency oscillations of cerebral hemodynamics with near-infrared spectroscopy: a sleep study in human subjects. *Neuroimage*, 63: 1571-1584

284. Kristoufek, L. (2011) Multifractal height cross-correlation analysis: A new method for analyzing long-range cross-correlations. *Europhys Lett*, 95: Artn 68001
285. Zhou, W. X. (2008) Multifractal detrended cross-correlation analysis for two nonstationary signals. *Phys Rev E*, 77: 066211
286. Ciuciu, P., Abry, P., He, B. J. (2014) Interplay between functional connectivity and scale-free dynamics in intrinsic fMRI networks. *Neuroimage*, 95: 248-263
287. Jiang, Z. Q., Zhou, W. X. (2011) Multifractal detrending moving-average cross-correlation analysis. *Phys Rev E*, 84: Artn 016106

## Saját publikációk jegyzéke

### A disszertáció alapját képező közlemények

1. **Mukli, P.**, Nagy, Z., Racz, F.S., Herman, P., Eke, A.. Impact of Healthy Aging on Multifractal Hemodynamic Fluctuations in the Human Prefrontal Cortex. (2018) *Frontiers in Physiology* 9. IF: 3,394
2. **Mukli P.\***, Nagy Z.\*, Eke A. Multifractal formalism by enforcing the universal behavior of scaling functions. *Physica A – Statistical mechanics and its applications* 417: pp. 150-167. (2014); IF: 1,784 \*megosztott elsőszereplőség
3. Hartmann A., **Mukli P.**, Nagy Z., Kocsis L., Hermán P., Eke A. Real-time fractal signal processing in the time domain. *Physica A – Statistical mechanics and its applications* 392:(1) pp. 89-102. (2013) IF: 1,722
4. Eke A., Herman P., Sanganahalli BG., Hyder F., **Mukli P.**, Nagy Z. Pitfalls in fractal time series analysis: fMRI BOLD as an exemplary case. *Frontiers in physiology* 3: Paper 417. 24 p. (2012) IF: 0

**A disszertációétól eltérő témájú közlemények**

1. Nagy, Z., **Mukli, P.**, Herman, P., Eke, A. (2017). Decomposing multifractal crossovers. *Frontiers in Physiology* 8(JUL). doi: 10.3389/fphys.2017.00533. IF: 4,134
2. Racz, F.S., **Mukli, P.**, Nagy, Z., Eke, A. (2017). Increased prefrontal cortex connectivity during cognitive challenge assessed by fNIRS imaging. *Biomedical Optics Express* 8(8), 3842-3855. doi: 10.1364/BOE.8.003842. IF: 3,344
3. Racz, F.S., **Mukli, P.**, Nagy, Z., Eke, A. (2018). Multifractal dynamics of resting-state functional connectivity in the prefrontal cortex. *Physiological Measurements*. doi: 10.1088/1361-6579/aaa916. IF: 2,006
4. Racz, F.S., Orestis Stylianou, **Mukli, P.**, Eke, A. (2018). Multifractal dynamic functional connectivity in the resting-state brain. *Frontiers in Physiology* 9. doi: 10.3389/fphys.2018.01704. IF: 3,394

## **Köszönetnyilvánítás**

Mindenekelőtt hálával tartozom Dr. Eke Andrásnak, aki vállalta a témavezetésem TDK- és PhD-hallgatóként. Ezúton is köszönöm Tanár úrnak, hogy munkacsoportjának tagjaként számomra érdekes és izgalmas tudományos kérdésekkel foglalkozhattam. Töretlen és magával ragadó lelkesedése, támogatása sokat számított abban, hogy az évek során felmerülő nehézségeket leküzdve hozzá tudjak járulni a szakterületemen zajló kutatásokhoz és fejlesztésekhez. Szeretném kifejezni köszönetemet volt és jelenlegi közvetlen munkatársaimnak, akikkel megtiszteltetés és élmény volt együtt dolgozni. Szerencsés vagyok, hogy olyan tehetséges és nagyszerű kollégákat ismerhettem meg az itt töltött évek során, mint: Dr. Daragó Anita, Dr. Hartmann András, Dr. Hermán Péter, Dr. Kocsis László, Dr. Nagy Zoltán, Dr. Németh Endre, Dr. Orbán Kata, Orestis Stylianou, Dr. Rácz Frigyes Sámuel és Dr. Portörő István. Őszintén remélem, hogy a kialakult szakmai és baráti kapcsolataink hosszú távra szólnak.

Külön szeretném megköszönni a Semmelweis Egyetem vezető kutatóinak és tanárainak minden nagylelkű támogatást, amely a tudományos pályafutásom elindulásában és kibontakozásában sokat jelentett, ezért hálás vagyok Prof. Benyó Zoltánnak, Prof. Hunyady Lászlónak, Prof. Kollai Márknak, Prof. Ligeti Erzsébetnek, Prof. Merkely Bélának, Prof. Monos Emilnek, Prof. Sándor Péternek és Prof. Rosivall Lászlónak. Szűkebb értelemben a Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet és az Élettani Intézet jelentik számomra azt a műhelyet, ahol az élettudományi kutatások gyakorlatát és szemléletét elsajátíthattam egy remek hangulatú és alkotó légkörben. Rengeteg volt és jelenlegi kollégámnak tartozom köszönettel, akiktől az elmúlt években sok szakmai segítséget és bátorító visszajelzést kaptam. Hálás vagyok a Fazekas Mihály Fővárosi Gyakorló Gimnáziumban töltött évekért kiváló tanáraimnak, akik nélkül nem alakult volna ki bennem kellőképpen a problémaorientált és kritikus gondolkodás képessége. Sokat köszönhetek a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológia és Bionika Karának is, az ott hallgatott tárgyak szakmailag feltétlenül javamra váltak.

Végül, de nem utolsósorban hálás vagyok szeretteimnek: családomnak és barátaimnak megértésükért, türelmükért, és szeretetükért; nélkületek nem tartanék ma itt. Felbecsülhetetlenül sokat jelent, hogy a nehéz pillanatokban is számíthattam Rátok.