

Spontán agyi hemodinamikai fluktuációk komplexitásának multifraktális elemzése

Doktori tézisek
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
2018

Bevezetés

A természetben előforduló önszervező struktúrák túlnyomó többsége az önhasonlóság matematikai modelljeivel leírható. A fraktálgeometria eszköztárának fejlődésével egyrészt lehetővé vált ennek vizsgálata valós (pl. biológiai) adatokon, melyek a fraktális tulajdonságokat nem egzakt módon (azaz nem úgy, mint pl. matematikai objektumok) hordozzák. Másrészt számos fizikai, kémiai és élettani folyamat ún. skálafüggetlen tulajdonságát lehetett számszerűsíteni a fraktálok elemzésére alkalmas statisztikus fizikai módszerek segítségével.

A fraktális paraméterek általában változnak az idő függvényében, melyeket a lokális skálafüggetlenség vizsgálatára alkalmas multifraktális idősor-analízissel célszerű meghatározni. A hagyományos monofraktális algoritmusok egy globális skálafüggetlenségre utaló paramétert becsülnek meg „offline” módon, a teljes idősor birtokában (mérést követően). A szakirodalomban korábban még nem írtak le olyan algoritmust, amely valóban képes becslést adni az időben potenciálisan változó monofraktális paraméterekre (pl. Hurst-exponens), és hatékonyan alkalmazható előrejelzésre / monitorozásra.

A lokális skálafüggetlenséget ún. skálázási együtthatók eloszlásával lehet jellemezni. Az indirekt formalizmus során egy skálától (s) függő mennyiség konstrukciója történik: $S(q, s) =$

$\left[\frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \mu_v^q(s) \right]^{1/q} \propto s^{H(q)}$. A multifraktális analízis lényege a hatványkitevők – generalizált Hurst-exponens függvény, $H(q)$ – becslése, mely lineáris regresszióval történik. Az elemzés végpontja a szingularitási spektrum a $\tau(q) = qH(q) - 1$ kifejezés Legendre-transzformációjával: $D(h) = \inf_q (qh(q) - \tau(q))$. Az idősorok vizsgálata során e számítási lépések sorozata gyakran nem vezetett egyértelmű eredményre.

Az agykérgi hemoglobin-koncentráció változások (HbO – oxy-Hb, HbR – deoxy-Hb, HbT=HbO+HbR) közeli infravörös spektroszkópiával (NIRS) monitorozhatóak (Beer–Lambert-törvény). Korábban fény derült a HbT fraktális autokorreláltságára, mely bimodális (más jellegű az alacsony és a magas időskálák tartományában), és az életkor függvényében változik. A NIRS-jeleket szisztémás és helyi hatások alakítják, melyek a HbO–HbR korrelációt eltérően befolyásolják. A lokális hatások közül jelentős az idegi aktivitás szerepe, mely a neurovaszkuláris csatoláson (NVC) keresztül hat a HbT fluktuációkra, és jellemzően antikorrelált HbO–HbR-dinamika kíséri.

Célkitűzések

Valós idejű (RT-) fraktális algoritmus továbbfejlesztése:
Célom volt egyrészt egy időtartománybeli idősorelemző módszer (detrended fluctuation analysis, DFA) lehető legpontosabb valós idejű paraméter becslésre képes változatának létrehozása, másrészt alkalmazhatóságának demonstrálása. A teljesítmény-jellemzőket numerikus tesztek során kívántuk meghatározni.

Fókusz-alapú multifraktális idősor-analízis: A munkacsoportunkban kifejlesztett algoritmusok validálása érdekében megvizsgáltam a fókusz-alapú regressziós modell hatását a DFA multifraktális változatával végzett elemzés kvalitatív kimenetelére. Továbbá okszerű, numerikus és analitikus magyarázatot kívántam találni a standard algoritmusok kapcsán gyakran fellépő, sikeres elemzést megghiúsító jelenségre.

Az életkor hatásának tisztázása humán agyi hemodinamikai jelek esetében: Validált és a bimodalitást adaptívan kezelő, fókusz-alapú multifraktális elemző módszer alkalmazásával tisztázni kívántuk az életkor hatását a HbT-jelek lokális skálafüggetlen fluktuációinak multifraktális végpont-paramétereire. Az eredmények értelmezése céljából azok HbO–HbR-kapcsolattal való összefüggését elemeztem.

Módszerek

Fraktális tulajdonságú, sztochasztikus idősorok előállítása

A valós idejű, időtartománybeli elemzőmódszerek (RT-DFA és RT-SSC) teszteléséhez a beállított Hurst-exponens által definiált autokorrelációs struktúrájú fGn- (fractional Gaussian noise) és fBm-jeleket (fractional Brownian motion) állítottunk elő Davies és Harte módszere (DHM) alapján. A skálafüggetlen idősorokra frekvenciatartományban jellemző inverz hatványtörvény kimutatása céljából szintetizált $f^{-\beta}$ teljesítmény eloszlást követő spektrum inverz Fourier-transzformációjával kapott monofraktálokat alkalmaztunk. A multifraktális idősorokat generalizált binomiális kaszkádok segítségével állítottuk elő, melyeknek monofraktális Hurst-exponense és multifraktalitásának erőssége függetlenül kontrollálható.

A hemoglobin fluktuációk regisztrálása és előkezelése

A Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága által jóváhagyott vizsgálatunkban 52 egészséges alany vett részt, akiket életkor (fiatal: ≤ 45 év) és nem alapján négy csoportba osztottunk. A folytonos hullámú NIRS-mérés 2 Hz-es mintavételi gyakorisággal, $\geq 2^{14}$ adatpontban rögzítette a nyugalmi állapotra jellemző HbO, HbR és HbT dinamikát egy prefrontális kérgi régióban (csatornán). A nem-neurális

hemodinamikai hatások mérséklése céljából korreláció-alapú előkezelést (CBSI) alkalmaztunk, mely az NVC – mint lokális hatás – által kiváltott antikorrelált HbO–HbR-dinamikára épít. A nyers és a CBSI-előkezelt jelekre egyaránt elvégzett multifraktális analízisek eredményeit párhuzamosan értékeltük.

A valós idejű fraktális idősor-analízis menete

Az $y=mx+b$ szerinti lineáris trendeltávolítást (') alkalmazó DFA mértéke a fluktuáció (F), melynek értéke a v . ablakban, a nyers jel $X(i)$ kumulálásával kapott $Y(i)$ jelre: $F(v, s) =$

$$\sqrt{\frac{1}{s} \cdot \sum_{i=1}^s (Y'_v(i))^2},$$

egy adott s időskálán. Az $X(i)$ és $Y(i)$ jelekben

a skálafüggő mennyiség „múltbeli” adatok alapján történő számításához (csúszóablak, mérete: M) segédváltozókat definiáltunk, így $F^2(v, s) = \frac{m^2 \cdot s^2}{3} + \frac{m^2 \cdot s}{2} + \frac{m^2}{6} + m \cdot b \cdot s + m \cdot$

$$b + b^2 + \frac{1}{s} \cdot \sum_{i=1}^s Y^2(i) - 2m \cdot Y(i) \cdot i - 2b \cdot Y(i).$$

A hídrend eltávolítást alkalmazó SSC mértéke a szórás: $\sigma(v, s) =$

$$\sqrt{\frac{1}{s} \cdot \sum_{i=1}^s (Y'_v(i) - \langle Y'_v \rangle)^2},$$

amiből a valós idejű képlet DFA-hoz hasonló módon levezethető. Az ezt követő lépések a

hagyományos fraktális analízisnek megfelelőek voltak.

A valós idejű fraktális elemző módszerek jellemzése

Vizsgálatainkban a becsült Hurst-exponens (\hat{H}) torzítása alapján karakterizáltuk az algoritmusokat. Kvalitatív szempontból ez alkalmasnak bizonyult a numerikus stabilitás vizsgálatára. A lebegőpontos számítások bizonytalanságát a jelek variációs koefficiense tükrében ítéltük meg. A numerikus instabilitás kiküszöbölése céljából valós idejű jelosztályozást implementáltam, melynek megbízhatóságát a kapott \hat{H} -k fGn/fBm határt képező $H=1$ értékhez viszonyítva határoztam meg. A numerikus hibával nem terhelt jelosztályok azonosítása után lehetővé vált a pontosabb fraktális paraméterbecslés. A kvantitatív vizsgálatok során különböző diadikus hosszúságú ($2^8 \leq L \leq 2^{14}$) és Hurst-exponensű ($0 < H_{valós} < 2$, 0,01-enként) szintetizált fGn és fBm monofraktális idősorok populációit ($n=100$ jelhosszanként és H -nként) értékeltem RT-DFA módszerrel. A %-ban kifejezett pontosság meghatározásához különböző torzításra vonatkozó tolerancia-küszöbököt definiáltunk (0,05 és 0,2). Végül változó H -jú szintetikus (összefűzött monofraktálok) és valós – szívűtét közben NIRS-szel mért agyi hemodinamikai – jeleken teszteltük az analízis dinamikai érzékenységet (azaz a változó fraktális paraméter követésének képességét), egyúttal demonstrálva annak alkalmazhatóságát.

A fókusz-alapú multifraktális analízis menete

A multifraktális idősorok indirekt elemzése során először skálázási függvényt számoltunk, pl. multifraktális DFA (MF-DFA) esetén $S_F(q, s) = \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \{F(v, s)\}^{q/2} \right\}^{1/q}$. Ebből becsülhetőek az egyes statisztikai momentumokhoz tartozó köztifüggvény (jelen esetben $H(q)$) értékek. A standard illesztés minden egyes q értékhez $\ln(S(q, s)) = C + H(q) \cdot \ln s$ modell alapján, egymástól függetlenül történt. Ezzel szemben, a kifejlesztett új módszercsalád esetében a $\hat{H}(q)$ értékek meghatározására egyszerre került sor egy ún. fókusz ($\ln(\hat{S}(L))$) illesztésével, a regressziós modell (összes q -ra egyszerre illesztve): $\ln(S(q, s)) = \hat{H}(q) \cdot (\ln s - \ln L) + \ln(\hat{S}(L))$.

Multifraktális elemzőmódszerek kvalitatív vizsgálata

A fókusz-alapú formalizmust szintetizált multifraktális jelpopuláció segítségével teszteltem. A numerikus vizsgálat paramétertere két különböző jelhossz ($L_1=1024$ és $L_2=16384$) mellett széles tartományt fedett le multifraktalitás és korreláció mértéke tekintetében. Minden egyes beállított $H(q)$ mellett előállított 50 realizációt a multifraktális DFA-val értékeltem. A skálázási függvényt a diadikus skálákon számolt fluktuációk képezték a $Q_{MF} := \{\forall q \in Z \mid -15 \leq q \leq +15\}$ momentumok

halmazán. A kapott $D(h)$ jellege alapján összehasonlítottam a standard és fókusz-alapú módszerek viselkedését, nem megfelelő kvalitású kimenetként értékelve a „törött” – azaz nem egyértelmű függvénykapcsolatot mutató – szingularitási spektrumokat.

NIRS-jelek varianciaprofilja és skálázási függvénye, HbO–HbR kapcsolat jellemzése

Az eredeti- és CBSI-előkezelt hemoglobin fluktuációkat reprezentáló idősorokat fókusz-alapú multifraktális SSC-vel értékeltük (FMF-SSC), amelynek skálázási függvényét $s_{\min}=16$ és $s_{\max}=8192$ között 60 különböző, geometriai sort követő érték

és Q_{MF} mellett vettük fel: $S_{\sigma}(q, s) = \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \{\sigma(v, s)^2\}^{q/2} \right\}^{1/q}$.

Az L hosszúságú jel így $N_s = \text{int}(L/s)$ nem átfedő időbeli ablakokra van osztva (index: $v= 1, 2, \dots, N_s$).

A HbO, HbR és HbT=HbO+HbR jelek $q=2$ esetre számolt $S_{\sigma}(2, s)$ függvényei varianciaprofilokat adnak meg. Explicit kapcsolatuk ezen a szinten is megnyilvánul: ${}^T S_{\sigma}(2, s)^2 = {}^O S_{\sigma}(2, s)^2 + {}^R S_{\sigma}(2, s)^2 + 2r_{\sigma}(s) \cdot {}^O S_{\sigma}(2, s) \cdot {}^R S_{\sigma}(2, s)$. Ezt az ún. Bienaymé-formulát átalakítva egy HbO–HbR-kapcsolatot jellemző paramétert fejezhetünk ki, a skála-függő keresztkorrelációs együtthatót ($r_{\sigma}(s)$).

Az FMF-SSC kivitelezése során egy adaptív bimodális regressziós sémát alkalmaztunk, azaz a multifraktális jellemzők meghatározásra kerültek egy alacsony, illetve egy magas skálákat átfogó tartomány esetében. A kapott $\hat{H}(q)$ ($=$ becsült $H(q)$) és $D(h)$ függvényeket az alábbi végpont-paraméterekkel jellemeztük: $\hat{H}(2)$, h_{\max} ($D=1$ -hez $-D(h)$ maximumához $-$ tartozó Hölder-exponens), $\Delta H_{15}=H(-15)-H(15)$ és a $D(h)$ csúcsértékének 50%-ához tartozó spektrális szélesség paramétere ($fwhm$).

Statisztikai analízis

A NIRS-jeleket ismert fraktális/sztochasztikus tulajdonságú idősorok egy populációjával egyoldalas próbával összehasonlítva előzetesen vizsgáltuk a valódi, élettani szempontból releváns multifraktalitás jelenlétét, valamint a bimodalitást (F-próba alapján). A bizonyítottan korreláció típusú, bimodális multifraktális jeleket vettük figyelembe a további összehasonlítások során.

A csoportszintű összehasonlításokhoz alkalmazott statisztikai tesztek a kísérleti elrendezés, a normalitás-próba (Shapiro-Wilk) és a variancia homogenitás (Levene-teszt) függvényében választottuk meg. Az *életkor* hatását kétutas ANOVA-val (második faktor: *nem*, post-hoc teszt: Tukey) vagy Mann-

Whitney teszttel vizsgáltuk A szignifikancia szint $\alpha_s=0,05$ volt, vagyis a nullhipotéziseket $p<0,05$ esetben vetettük el.

A HbO–HbR-kapcsolat statisztikai elemzéséhez a Bienaymé-formulát az általános lineáris modell (GLM) keretében vizsgáltam, melynek függő változója a HbT varianciaprofilja volt. Az életkori és a nemi hatásokat nem elkülönítő többszörös regressziós analízis, illetve azokat figyelembe vevő kovariancia analízis (AnCOVA) regresszora / kovariánsa a skálafüggő keresztkorrelációs együttható volt.

Eredmények

A valós idejű fraktális elemző módszerek teljesítménye

A numerikus instabilitást a tesztelt legkisebb $H_{\text{valós}}$ értékű, illetve a perzisztens fBm ($H_{\text{valós}} > 1,5$) jeleknél tapasztaltuk. A valós idejű jelosztályozás bevezetésével az ebből származó torzítást ki lehetett küszöbölni. Az fGn/fBm dichotóm modell szerinti \hat{H} alapján elvégzett klasszifikáció a két jelosztály határán bizonyult legnagyobb arányban tévesnek, ebből a szempontból az RT-DFA és RT-SSC egymástól nem különbözött. Az algoritmusok a jelhossz növelésével egyre pontosabbnak bizonyultak. A torzítás mértékében nem volt különbség a valós idejű módszerek között; de az RT-DFA-val kapott \hat{H} értékek torzítása szignifikánsan kisebbek voltak az „offline” DFA-hoz képest. Az analízis dinamikai érzékenysége változó H -jú folyamatoknál kisebb csúszóablak-méret mellett nagyobb volt. Szintén kisebb késéssel történt a H változásának monitorozása, amennyiben az egy lépcsőszerű csökkenés volt; növekvő H -jú folyamatokat az analízis ehhez képest nagyobb lemaradással követte. Az *in vivo* – szívűtét során mért – NIRS-jelekre is alkalmazhatónak bizonyult a módszer; melynek eredményét RT-DFA esetén a műtermékek és az operáció fázisa is befolyásolta.

A fókusz-alapú multifraktális idősor-elemzés

Az FMF–DFA-módszer alkalmazása során sem szintetikus, sem *in vivo* NIRS-jelekre nem tapasztaltuk a szingularitási spektrum inverzióját. A DFA kvalitatív vizsgálata során a standard (MF) és fókusz-alapú (FMF) regressziós modell analitikus viselkedését statisztikailag is összehasonlítottam. Az e célból végzett binomiális logisztikus regresszió (függő változó: $D(h)$ törött / töretlen állapota, független változó: modell illeszkedési pontosságát kifejező négyzetes hibaösszeg, SSE) statisztikailag igazolta, hogy minél inkább meghaladja az FMF-SSE az MF-SSE-t annál nagyobb valószínűséggel következett be a szingularitási spektrum inverziója.

Hemoglobin-fluktuációk valódi bimodális multifraktalitása

A regisztrált jelek spektruma nyolc alany esetében a fraktális idősorokat jellemző f^β -modelltől szignifikánsan eltért. További két alany esetében nem volt igazolható a bimodalitás, ezért a fraktális analízis eredményeit negyvenkét alany adatai alapján vetettük alá csoportszintű statisztikai analízisnek.

Az életkor és a nem hatása a multifraktális végpont-paraméterekre

Az eredeti HbT-jelek magas skálákat átfogó (lassú: \circ) komponense, míg a CBSI-előkezelt HbT-jelek alacsony

skálákhoz tartozó (gyors: f) komponense mutattak életkor-függő változást. Nevezetesen: a HbT lassú komponens az idős csoportban korreláltabbá vált (emelkedett $\hat{H}(2)$ és h_{\max}), míg a fókuszpontjának helyzete nem változott. Ezzel párhuzamosan a CBSI-HbT gyors komponensét a $\hat{H}(2)$ és h_{\max} mérséklődése mellett a csökkent $\ln(\hat{S}(L))$ jellemezte. A multifraktalitási paraméterek nem mutattak életkorfüggést. A férfi / női nem nem bizonyult az eredményeket jelentősen befolyásoló tényezőnek.

HbO–HbR-kapcsolatra vonatkozó eredmények

A magasabb életkorú alanyok esetében az $r_{\sigma}(s)$ emelkedett, a különbség a magas időskálák (>2000 másodperc) esetében szignifikáns volt, és a $\hat{H}(2)$ -növekedéssel korrelált. A Bienaymé-formula statisztikai analízise igazolta a skálafüggő keresztkorreláció változásának szignifikáns, az életkortól és a nemtől függetlenül jelentős hatását a HbT-fluktuációk varianciaprofiljára a legtöbb időskálán.

Következtetések

Valós idejű fraktális analízis

Az RT-DFA módszer segítségével a skálázási függvény gyorsan, és a monofraktális paraméter legalább olyan pontosan számolható, mint a hagyományos DFA segítségével. Az értekezésben leírt módszerek továbbá valós időben képesek a fraktális mérőszám becslésére.

- A Hurst-exponens kevésbé torzított becslését a valós idejű osztályozás bevezetésével értem el, ami a numerikus instabilitásból származó hibát küszöbölte ki. Változó H -jú szintetizált idősoron, illetve szívűműtét során nyert agyi hemodinamikai regisztrátumon becsült $H(t)$ függvény segítségével demonstráltam a valós idejű fraktális idősor-elemző módszerek dinamikai érzékenységét.

Fókusz-alapú multifraktális analízis

A Legendre-transzformációt alkalmazó, standard indirekt multifraktális formalizmust követő módszerek gyakran vezetnek a szingularitási spektrum analitikus sérüléséhez (inverziójához). Ezt még az általunk vizsgált ideális sztochasztikus multifraktáloknál is számos alkalommal megfigyeltük, rövidebb jelhosszak esetén nagyobb arányban.

- A modell illeszkedési hiba vizsgálata során feltártam, hogy a hiba oka a jelek diszkrét természetéhez és véges hosszához köthető ún. „véges méret hatás”. Ez a jelenség közvetlenül a generalizált Hurst-exponens függvény egyes értékeinek becslési hibáját eredményezi, melynek következtében a $\hat{H}(q)$ gyakran nem mutatja a skálázási függvény geometriája által sugallt monoton csökkenő jelleget. Belátható továbbá, hogy a $D(h)$ megtörésének közvetlen oka a kapott $\tau(q)$ nem-konkáv jellege, ami nem teljesíti a Legendre-transzformáció feltételét.
- Bizonyítottam, hogy a $\tau(q)$ konkavitásának $(d^2\tau(q)/dq^2 < 0)$ analitikus kritériuma szoros kapcsolatban áll a $\hat{H}(q)$ monotonitásával. A $\tau(q) = q \cdot H(q) - 1$ egyenletet kétszer deriválása után a kapott $\frac{d^2(q \cdot H(q) - 1)}{dq^2} = \frac{2dH(q)}{dq} + q \cdot \frac{d^2H(q)}{dq^2}$ negativitását elsősorban $H(q)$ monoton csökkenése okozza. Megmutatható, hogy a fókusz-alapú regressziós modell monoton csökkenő $\hat{H}(q)$ -hoz vezet, amely biztosítja az analitikusan ép $D(h)$ -t. Az eljárás a multifraktális idősor-elemző algoritmusok által számolt skálázási függvény konvergens geometriájára épít. Ezt tükrözi egyrészt az $s=L$ helyettesítés alkalmazásával kapott $S(q,s)$ érték momentumoktól függetlenné válása, másrészt a

hatványközép-értékekre vonatkozó egyenlőtlenség értelmében a monotonitás teljesülése: $q_2 > q_1 \Rightarrow S(q_2, s) > S(q_1, s)$.

Az életkor hatása az agykérgi hemoglobin-fluktuáció lokális skálafüggetlen viselkedésére

Legtöbb vizsgált személy esetében igazoltuk a regisztrált NIRS-jelek valódi, korreláció típusú, bimodális multifraktalitását, melyekből származó végpont-paramétereket és HbO–HbR-kapcsolati mérőszámokat az életkor és a nem szerint csoportosítva statisztikai analízisnek vetettük alá (a csoportosítás szignifikanciáját nem befolyásolták azok az alanyok, ahol a hemoglobin fluktuációkra nem teljesült a fraktális modell).

Az eredeti és CBSI-előkezelt jelek lokális skálafüggetlen viselkedésében tapasztalt bimodalitása alapján lehetőség nyílt az életkor-függő neurogén és vazogén hatások elkülönítésére. A nem előkezelt jelek lassú komponensének autokorreláltabb (emelkedett $\hat{H}(2)$) volt az idős csoportban, melyből arra következtettünk, hogy a lokális vaszkuláris eredetű korreláló hatásokhoz köthető a különbség, melyet a CBSI eltüntetett. Ezzel szemben a gyors komponens csak a CBSI-előkezelt HbT jelek esetében mutatott csoportok közötti eltérést: idősokban alacsonyabb volt a $\hat{H}(2)$, h_{\max} és a fókusz. Ennek legvalószínűbb magyarázata, hogy az eredeti HbT-jelekben is meglévő különbséget a vazogén komponens elfedte, melyeknek jelentős

részét – ami a HbO–HbR-dinamikát korreláltabbá tette – CBSI-vel eltávolítva az életkor-függő eltérés detektálhatóvá vált. A szakirodalomból és a spektrális vizsgálatainkból származó adataink is amellet szólnak, hogy a megfigyelt korfüggő változásokat az eredeti HbT lassú komponense esetében vaszkuláris (simaizom, endothel), míg a CBSI-kezelt HbT gyors komponense esetében neurális eredetű hatások dominálják. Ezen komponensben tapasztalt mérséklődés értelmezhető az idős alanyok vizsgált agyi régiójába bejövő neurális aktivitás csökkenésének következményeként. Korfüggő különbségre nem derült fény a vizsgált agyi hemodinamika multifraktalitási paramétereiben.

- Az idős csoportban a skálafüggő keresztkorreláció emelkedését találtam, különösen a magas skálákon. Ez az eredmény okszerűen is magyarázza a vazogén hatásokat jellemző multifraktális paraméterek életkor-függő változásait a Bienaymé-formula alapján, mely összefüggés statisztikai vizsgálata is megerősítette $r_{\sigma}(s)$ szignifikáns hatását. Ez felveti NVC attenuációját, mint lehetséges oki tényezőt; amely szintén HbO–HbR-kapcsolat korreláltabbá válását idézi elő.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertáció alapját képező közlemények

1. **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. *Frontiers in Physiology* 9: 1072. IF: 3,394
2. **Mukli P.***, Nagy Z.*, Eke A. (2014). Multifractal formalism by enforcing the universal behavior of scaling functions. *Physica A – Statistical mechanics and its applications* 417: pp. 150-167. IF: 1,784, *megosztott elsőszerzőség
3. Hartmann A., **Mukli P.**, Nagy Z., Kocsis L., Hermán P., Eke A. (2013). Real-time fractal signal processing in the time domain. *Physica A – Statistical mechanics and its applications* 392(1): pp. 89-102. IF: 1,722

4. Eke A., Herman P., Sanganahalli BG., Hyder F., **Mukli P.**, Nagy Z. (2012). Pitfalls in fractal time series analysis: fMRI BOLD as an exemplary case. *Frontiers in Physiology* 3: 417. IF: 0

A disszertációétól eltérő témájú közlemények

1. Nagy, Z., **Mukli, P.**, Herman, P., and Eke, A. (2017). Decomposing multifractal crossovers. *Frontiers in Physiology* 8: 533. IF: 4,134
2. Racz, F.S., **Mukli, P.**, Nagy, Z., and Eke, A. (2017). Increased prefrontal cortex connectivity during cognitive challenge assessed by fNIRS imaging. *Biomedical Optics Express* 8(8), pp. 3842-3855. IF: 3,344
3. Racz, F.S., **Mukli, P.**, Nagy, Z., and Eke, A. (2018). Multifractal dynamics of resting-state functional connectivity in the prefrontal cortex. *Physiological Measurements* 39(2): 024003 IF: 2,006