

# A nyugalmi agyi konnektivitás multifraktális dinamikája

Doktori tézisek

**Dr. Rácz Frigyes Sámuel**

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Doktori Iskola

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók:

Dr. Liliom Károly, Ph.D., tudományos főmunkatárs  
Prof. Dr. Szász András, Ph.D., egyetemi magántanár

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Varga Gábor, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Vásárhelyi Barna, DSc, egyetemi tanár  
Dr. Ambrus Csaba, Ph.D., klinikai szakorvos

Budapest  
2019

## Bevezetés

Az agy mind anatómiai szerkezetében, mind funkcionális felépítésében egy komplex rendszerként jelenik meg, mely alapvetően egyszerű elemekből épül fel, azonban az ezek közti interakciók által képessé válik magasabb rendű funkciók ellátására is. Az agyműködés vizsgálata során ennél fogva az elmúlt évtizedekben kiemelt figyelmet kapott nem csupán a lokális idegi aktivitás, de a különböző kérgi területek közti interakciók elemzése és megértése is. A *funkcionális konnektivitási* (FC) vizsgálatok – melyek az agyi kapcsolati rendszerek, hálózatok leírására és az agyműködés alapvető szerveződési elveinek feltárására törekcszenek – rövid idő alatt az idegtudományok egyik vezető ágává fejlődtek.

A funkcionális konnektivitás vizsgálatára számos különböző módszertant dolgoztak ki, illetve adaptáltak más tudományterületekről. Ezek közül az egyik legelterjedtebb a hálózatelméleti megközelítés, melynek során az agyat, mint hálózatot vizsgáljuk, a hálózat csúcsaival a vizsgált agyi régiókat, élével pedig a köztük húzóóó funkcionális kapcsolatokat reprezentálva. Ezen hálózatok leírása különböző hálózatelméleti

paramétereken keresztül – melyek a hálózat topológiájának eltérő aspektusait jellemzik – kvantitatív módon lehetséges.

Az agyi konnektivitási vizsgálatok hosszú ideig statikus módszertant követtek, implicit módon feltételezve az agyi kapcsolatok (statisztikai értelemben vett) időbeli állandóságát. Ezzel szemben egy dinamikus megközelítéssel – mely figyelembe veszi az agyi kapcsolatok, illetve azok erősségének funkciótól függő, fluktuáló jellegét – jóval részletgazdagabb és valóságosabb kép nyerhető az agy működéséről. Az utóbbi irányvonalat képviselő, úgynevezett *dinamikus funkcionális konnektivitási* vizsgálatok (DFC) csupán az elmúlt szűk tíz évben kerültek a figyelem középpontjába, miután kutatások igazolták, hogy az agyi FC nyugalmi állapotban sem statikus, hanem fluktuáló jellegűt követ. A dinamikus konnektivitás és a hálózatelmélet módszertanainak ötvözése lehetőséget teremt rá, hogy az agyi hálózatok térbeli tulajdonságainak változását az időben nyomon kövessük és így a rendszer tér-idő dinamikáját monitorozzuk.

Számos élettani folyamat – mint például a szívritmus variabilitása, az ioncsatornák kinetikája illetve a nyugalmi idegi aktivitás – jellemezhető skálafüggetlen, úgy nevezett *fraktális* dinamikával, melynek lényege, hogy a folyamat nem rendelkezik

karakterisztikus időskálával, helyette annak statisztikai tulajdonságai a vizsgálathoz használt időskálával hatványfüggvényszerinti összefüggést mutatnak. Maga a skálázási tulajdonság számos élettani folyamat – köztük a neurális dinamika – esetén időben változik, melynek következtében ezen folyamatok dinamikája *multifraktális* (MF) jelleget ölt és így leírásukhoz nem egy, hanem számos skálázási exponensen szükséges.

Korábbi tanulmányok – hálózatelméleti analízistől eltérő módszertannal – igazolták a DFC skálafüggetlen dinamikáját. Ennek ellenére jelenleg a DFC vizsgálatok legnagyobb része alapvetően a hálózati topológia részletgazdagabb leírására – például visszatérő, karakterisztikus topológiai állapotok azonosítására – törekszik, míg maga a fluktuáció jellemzése többnyire egyszerűbb statisztikai leíró paramétereken keresztül történik, melyek nem veszik figyelembe a folyamat skálafüggetlen, esetleg multifraktális jellegét. A DFC multifraktalitásának igazolása nem csupán az agyműködés egy eddig nem ismert aspektusára hívná fel a figyelmet, de a jövőben potenciális biomarkerekkel szolgálhatna klinikai szituációkban is.

## Célkitűzések

Ugyan korábbi tanulmányok igazolták a DFC skálafüggetlen (monofraktális) jellegét, ezen munkák a folyamat esetleges multifraktalitását i) nem vizsgálták, illetve ii) az alkalmazott módszertannal a dinamika szigorúan monofraktálisnak adódott. A dinamikus gráfelméleti megközelítés egy viszonylag egyszerű, mégis robusztus lehetőséget teremt a DFC monitorozására és vizsgálatára. Ennél fogva, PhD-munkám során a következő célokat tűztem ki:

- Egy dinamikus gráfelméleti analízis keretrendszer kidolgozása, mellyel a DFC multifraktalitása vizsgálható.
- A DFC valódi multifraktális jellegének igazolása.
- Az agyi hálózatok topológiai aspektusainak összevetése azok (multi)fraktális tulajdonságain keresztül.
- Az agyi régiók között húzódó, egyéni funkcionális kapcsolatok valódi multifraktális dinamikájának igazolása.
- Annak vizsgálata, hogy az egyéni kapcsolatok (multi)fraktális tulajdonságai mutatnak-e jellegzetes térbeli eloszlást.

## Módszerek

### **Mérési módszerek, egyének, elrendezések**

Első vizsgálatunkban 13 fiatal, egészséges egyénen (átlagéletkor  $23 \pm 2$  év, 7 nő) vizsgáltuk 20 percen keresztül a prefrontális kéreg (PFC) nyugalmi idegi aktivitását indirekt módon, funkcionális közeli-infravörös spektroszkópia (fNIRS) segítségével. A méréshez használt eszköz a PFC 16 régiójának lokális vértartalom változásait monitorozta 3Hz-es mintavételi frekvencia mellett.

Második vizsgálatunkban 24 fiatal, egészséges egyén vett részt (átlagéletkor  $24 \pm 2$  év, 12 nő), akiken elektroencefalográfias (EEG) mérést végeztünk szintén nyugalomban, 5-5 perccig nyitott, illetve csukott szem mellett. A méréshez egy Emotiv EPOC+ eszközt használtunk, mely 128Hz-es mintavételi frekvenciával rögzítette a teljes agykérgen a nemzetközi 10-20-as rendszernek megfelelően elhelyezkedő 14 régió idegi aktivitását. Mindkét vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta, valamint a vizsgálatban résztvevők írásos beleegyező nyilatkozatot tettek a mérést megelőzően.

### **A nyers regisztrátumok előfeldolgozása**

A nyers fNIRS jelekből eltávolítottam az első- illetve másodrendű trendeket, majd azokat sáváteresztő szűrővel kezeltem 0,01

és 0,1Hz között, a szisztémás pulzatis hatások eltávolítása érdekében. Korreláció alapú jelfeldolgozást (CBSI) alkalmaztam továbbá, mely egyszerre alkalmas mozgási artefaktok eltávolítására, valamint kiemeli az fNIRS jelek neurális aktivitáshoz jobban kötődő komponensét. A további analízist az oxy- és deoxyhemoglobin koncentrációk összegeként adódó teljes hemoglobin (HbT) jeleken végeztem.

A nyers EEG jelekből EEGLAB toolbox segítségével, független komponens analízissel (ICA) eltávolítottuk a szemmozgás, pislogás valamint egyéb (pl. izom) eredetű artefaktokat, majd az így megtisztított jeleket sáváteresztő szűrővel az EEG analízis során tradicionálisan használt frekvenciatartományokra (delta, téta, alfa, béta és gamma) bontottuk. Az ezt következő analíziseket ezen felül szűretlen, szélessávú EEG jeleken is elvégeztem.

### **Dinamikus konnektivitási analízis**

Az előkezelt fNIRS jeleken csúsztatott időablakos korrelációs analízist végeztem. Ennek során különböző ablakméreteket (30, 45, 60, 75 és 90s) alkalmazva egy időablakot csúsztattam végig a teljes regisztrátumon, minden időpillanatban az aktuális ablakba eső adatokon meghatározva az összes lehetséges csatornapár

esetén a Pearson-féle keresztkorrelációs együtthatót. Az így kapott kapcsolati mátrixokból (melyek egy súlyozott élű, irányítatlan hálózatot határoznak meg) különböző küszöbértékeket (0,05 és 0,7 között) alkalmazva eltávolítottam a gyenge, zaj jellegű kapcsolatokat. Végül, minden időpillanatban a kapott hálózatokat három hálózatelméleti paraméterrel jellemeztem (lásd alább), így kapva a PFC funkcionális hálózatának tér-idő dinamikáját megragadó hálózatelméleti paraméter idősorokat.

Az EEG adatokon végzett DFC analízishez a Synchronization Likelihood (SL) módszert alkalmaztam, mely két folyamat szinkronizációjának mértékét jellemzi, valamint a szinkronizáció mértékének időbeli monitorozására is alkalmas. Az SL ideális EEG adatok elemzésére, ugyanis kevésbé érzékeny a vizsgálati adat esetleges nemstacionárius jellegére, valamint nemlineáris összefüggések azonosítására is alkalmas. Az összes csatornapár esetén kiszámítottam az azok szinkronizáltságát időben jellemző SL idősorokat. Minden frekvenciatartományban az SL kezdeti paramétereit az adott tartománynak megfelelően hangoltam. Az így kapott adathalmaz szintén egy dinamikus kapcsolati mátrixba rendezhető, melyen aztán a hálózatelméleti paraméterek minden időpillanathoz kiszámíthatók.



Mindkét tanulmányunk során a dinamikus hálózatok topológiáját három globális hálózatelméleti paraméterrel, a Denzitással (D), a Csoporterősségi együtthatóval (C) valamint a Hatékonysággal (E) jellemeztem, melyek mind eltérő, lényeges aspektusait ragadják meg a hálózat topológiájának. Ezen felül, második vizsgálatunkban az SL idősorokat is elemeztem, melyek a különböző kérgi régiók közti, egyéni funkcionális kapcsolatok dinamikáját ragadják meg.

### **Multifraktális idősor elemzés**

A hálózatelméleti paraméter idősorok, valamint az SL idősorok MF tulajdonságait fókusz-alapú multifraktális signal summation conversion (FMF-SSC) módszerrel határoztam meg. FMF-SSC analízis során a folyamat szórását ( $\sigma$ ) különböző ablakméretek (skálák,  $s$ ) és statisztikai momentumok ( $q$ ) mellett kiszámítva nyerhető a skálázási függvény,  $S_\sigma(q, s) = \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{v=1}^{N_s} \{\sigma(v, s)\}^q \right\}^{1/q}$ .  $S_\sigma(q, s)$ -ből az egyes  $q$ -értékek mentén lineáris regresszióval becsülhető a generalizált Hurst exponens,  $H(q)$ . Monofraktalitás esetén  $H(q)$  független  $q$ -tól, míg multifraktalitás esetén  $H(q)$  értékei  $q$  növelésével monoton csökkennek. A hálózatok dinamikáját két végpont paraméterrel jellemeztem, a globális skálázási tulajdonságot jellemző  $H(2)$ -

vel, valamint a multifraktalitás mértékét jellemző  $\Delta H15$ -el, mely a minimális  $q_{min} = -15$ ) és maximális ( $q_{max} = 15$ ) momentum mellett kapott  $H(q)$  értékek különbsége (monofraktalitás esetén  $\Delta H15 \cong 0$ ). Az FMF-SSC analízis kezdeti paramétereit ( $s_{min}$  és  $s_{max}$ ,  $q$ -tartomány, különböző ablakméretek száma) mindig a vizsgált adatsor hosszához és a mintavételezési frekvenciához igazítottam.

### **A valódi multifraktalitás statisztikai igazolása**

Az idősorok multifraktális tulajdonságait megfelelően generált pótadatsorokkal szemben vizsgáltam, három aspektusból:

1. Globális skálafüggetlenség. A skálafüggetlenség meglétét a frekvenciatartományban, a teljesítménysűrűség spektrumon keresztül igazoltam, ahol azt ismert skálafüggetlen jelek spektrumával vettem össze, és az illeszkedés jóságát vizsgálva.

2. Autokorreláció eredetű multifraktalitás. A tapasztalt multifraktalitás autokorrelációs eredetének igazolása érdekében az idősorokat véletlenszerűen megkevertem, így megszüntetve minden autokorrelációt, majd megismételtem az FMF-SSC analízist.

3. Valódi multifraktalitás igazolása. Az vizsgált adatok  $\Delta H15$  értékeit összevettem megfelelően generált, de szigorúan

monofraktális jelekéivel, így zárva ki a multifraktális zaj esetének a lehetőségét.

### **Statisztikai analízis**

Első tanulmányunk során először a vizsgált adatsorok multifraktalitásának valódiságát igazoltam a fent leírt, három lépéses teszt segítségével. Ezt követően a különböző hálózatelméleti paraméterek MF tulajdonságait küszöbértéken-ként függetlenül, ismétléses ANOVA vizsgálattal hasonlítottam össze. A DFC analízis során használt ablakméret esetleges hatását szintén ismétléses ANOVA-val vizsgáltam.

Második tanulmányunkban szintén megvizsgáltam a folyamatok multifraktalitásának valódi jellegét. Ezt követően a hálózatelméleti paraméterek MF tulajdonságait két utas ismétléses ANOVA vizsgálattal vettem össze, figyelembe véve az állapot (csukott/nyitott szem), a nem (férfi/nő) és a hálózatelméleti paraméter (D, C és E) lehetséges hatását, illetve ezek interakcióit. Az egyedi kapcsolatok MF tulajdonságainak térbeli eloszlását az agykéregben – standardizálást követően – grafikusán, hálózatként ábrázoltam, valamint megvizsgáltam a  $H(2)$  és  $\Delta H15$  közötti, esetleges térbeli korrelációt is.

## Eredmények

### **Multifraktális DFC a prefrontális kéregben**

A DFC-t 60 másodperces csúszóablakkal vizsgálva Denzitás és Csoporterősségi együttható esetében a vizsgált idősorok több, mint 91%-a ment át a multifraktalitási teszt mindhárom lépésén, míg ez az arány a Hatékonyság tekintetében a 82%-ot haladta meg. A többi ablakméret esetén is hasonlóan magas arányokat tapasztaltunk, így elmondhattuk, hogy a PFC dinamikus funkcionális konnektivitása az esetek túlnyomó többségében valódi multifraktális dinamikával rendelkezett.

### **Hálózatelméleti paraméterek közti különbségek**

A hálózatelméleti paraméterek  $H(2)$ , illetve  $\Delta H_{15}$  értékeit (60 másodperces időablak mellett végzett analízis esetén) egymással összevetve azt tapasztaltuk, hogy az esetek legnagyobb részében C értékei alacsonyabbnak bizonyultak D és E értékeinél (azaz  $H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$ , valamint  $\Delta H_D 15 > \Delta H_C 15 < \Delta H_E 15$ ). Ez a tendencia küszöbértéktől függetlenül volt jelen.

### **Az ablakméret hatása a multifraktális paraméterekre**

Az ablakméret hatásának vizsgálata során az ablakméret növelésével mindhárom hálózatelméleti paraméter  $H(2)$ , valamint  $\Delta H_{15}$  értékei emelkedtek, azonban a D, C és E

multifraktális tulajdonságai között 60 másodperces időablak mellett tapasztalt tendencia ( $D > C < E$ ) mindkét MF paraméter esetében egyaránt megmaradt. Megjegyzendő, hogy mind  $H(2)$ , mind  $\Delta H15$  esetében 75 másodperces időablak fölött az értékek szaturációját tapasztaltuk.

### **Multifraktális DFC a teljes agykéregben**

A DFC-t a teljes agykérgen, EEG-vel vizsgálva a hálózatelméleti paraméter idősorok az első tanulmányunkhoz hasonlóan magas arányban (90% felett) bizonyultak valódi multifraktáloknak mindhárom hálózatelméleti paraméter esetében, mindegyik vizsgált frekvenciatartományban.

### **Hálózatelméleti paraméter, állapot és nem hatásai**

$H(2)$  tekintetében az első tanulmányunkhoz hasonló tendenciát ( $H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$ ) tapasztaltunk mindegyik frekvenciatartományban, azonban ugyanez a jelleg a  $\Delta H15$ -t vizsgálva csak a delta tartományban jelent meg. Az alfa és béta tartományokban csukott szem mellett magasabb  $H(2)$  értékek adódtak, azonban az állapotnak a  $\Delta H15$  értékekre nem volt hatása. Nemi különbségek tendencia szinten jelentek meg, mindkét MF paraméter esetén a férfi csoportokban magasabb értékekkel.

### **Egyéni kapcsolatok multifraktalitása**

Az egyéni kapcsolatok valódi multifraktalitása során azt tapasztaltuk, hogy míg a delta, téta és alfa tartományokban a kapcsolatok több, mint 90%-a bizonyult valódi multifraktálnak, addig a magasabb frekvenciatartományokban ez az arány számottevően alacsonyabb volt.

### **A kapcsolatok multifraktális tulajdonságainak topológiája**

A kapcsolatok  $H(2)$  értékeinek térbeli eloszlását vizsgálva minden tartományban a magasabb  $H(2)$  értékek a térben közeli kérgi területek közti kapcsolatokra voltak jellemzők. A többi terület közül kiemelkedett a frontális és prefrontális kéreg, melyek belső kapcsolatai általánosan a legmagasabb  $H(2)$  értékekkel voltak jellemezhetőek  $\Delta H15$  tekintetében igen hasonló eloszlást tapasztaltunk minden tartományban a delta kivételével, ahol épp az ellenkező topológiát figyeltük meg, azaz a legmagasabb  $\Delta H15$  értékek a térben távoli, prefrontális és okcipitális régiókat összekötő kapcsolatok esetén adódtak. A  $\Delta H15$  és  $H(2)$  térbeli korrelációját vizsgálva ennek megfelelően a delta tartományban erős negatív, míg a többi tartományban erős pozitív korrelációt találtunk. Szélessávú EEG jelek esetében a két paraméter függetlennek adódott.

## Következtetések

### **Az agyi dinamikus konnektivitás multifraktális jellege**

Eredményeink alapján elmondható, hogy az agy dinamikus funkcionális konnektivitása (az esetek túlnyomó részében) nyugalomban multifraktális időbeli mintázatnak megfelelően fluktuál. Az erre vonatkozó feltevésünket a prefrontális kéregben, valamint a teljes agykéregben is sikerült igazolnunk, két, alapvetően különböző mérési módszerrel. Ezen felül, a DFC analízis során alkalmazott, önkényesen választható paraméterek (ablakméret, küszöbérték, frekvenciatartomány) hatásának vizsgálata során minden esetben magas arányú multifraktalitást tudtunk bizonyítani. Eredményeink így arra engednek következtetni, hogy a multifraktális dinamika valóban a dinamikus funkcionális konnektivitás jellemző tulajdonsága.

A teljes agykéreg funkcionális kapcsolatait individuálisan elemezve szintén erős multifraktalitást találtunk. A valódi multifraktalitás aránya a legmagasabbnak a delta, téta és alfa tartományokban adódott, míg az azok feletti frekvenciatartományokban ez az arány számottevően kisebb volt. Fontos azonban megjegyezni, hogy a vizsgálatban használt eszköz időbeli felbontóképességének következtében a magasabb

frekvenciatartományok (és szűretlen EEG) elemzése során az SL módszer tökéletes hangolása csupán korlátozott mértékben volt lehetséges, így ezen eredmények értelmezése során ez figyelembe veendő. Mindazonáltal megállapíthattuk, hogy az agyi funkcionális hálózatok – melyek globális topológiája multifraktális dinamikát követ – olyan kapcsolatokból épülnek fel, melyek maguk is multifraktális dinamika szerint fluktuálnak.

### **Globális hálózati tulajdonságok multifraktális jellege**

A prefrontális kéregben végzett DFC analízis során azt találtuk, hogy a vizsgált hálózat különböző topológiai aspektusai eltérő multifraktális dinamikával fluktuáltak. A hálózatelméleti paraméterek MF tulajdonságait összevetve egy jellemző tendencia ábrázolódott, melynek során a Csoporterősségi együttható – mely a hálózat szegregáltságát jellemzi – mind autokorrelációjában ( $H(2)$ ), mind annak variabilitásában ( $\Delta H15$ ) elmaradt a Denzitástól és Hatékonyságtól, melyek a hálózat költségességének, illetve integráltságának jellemzői. Ez a tendencia  $H(2)$ -t illetően a teljes agykéregben minden frekvenciatartományban igazolódott, míg  $\Delta H15$  esetében csupán a delta tartományban (0,5-4Hz) jelent meg. A PFC-ben végzett vizsgálatunkban szintén alacsony frekvenciás, 0,01-0,1Hz



tartományba eső idegi aktivitást vizsgáltunk, így ez alapján lehetséges, hogy a multifraktalitás mértékében tapasztalt különbségek csupán az alacsony frekvenciás idegi aktivitásra jellemzőek. Vizsgálatunkban a szemzárás hatására a hálózati dinamikában kialakuló magasabb  $H(2)$  értékeket egy korábbi tanulmány szintén igazolta, így ezen eredményeink összhangban vannak az irodalomban korábban találtakkal, kiterjesztve azokat a hálózat specifikusabb topológiai aspektusaira is (szegregáció, integráció).

Eredményeink alapján azt mondhatjuk, hogy az agy működése során egy olyan komplex rendszerként jelenik meg, melyben a globális és lokális információfeldolgozás eltérő komplexitással jellemezhető, ami összhangban áll azon korábbi megfigyelésekkel, melynek során a nagymértékű, mind funkcionálisan mind anatómiailag nagy skálákon megfigyelt agyi aktivitást skálafüggetlen ( $1/f^\beta$ -jellegű), míg a lokalitás felé haladva egyre inkább szinkronizált jellegű dinamika jellemezte.

Végül, a globális dinamika igazolt skálafüggetlen jellege felvetette annak lehetőségét, hogy az agy dinamikus kapcsolati hálózata egy önszerveződő kritikus rendszer sajátosságait mutathatja. Ennek igazolása céljából megvizsgáltam a rendszer

hasonló konnektivitási állapotai között eltelt várakozási idők kumulatív eloszlását, mely eloszlás mindhárom hálózatelméleti paraméter dinamikája esetén exponenciális-jellegűnek adódott. Az agy dinamikus kapcsolati hálózata tehát az önszerveződő kritikus rendszerek két, alapvető tulajdonságával – skálafüggetlen dinamika, valamint az események között eltelt idők sztochasztikus jellege – is rendelkezik, így eredményeink alátámasztani látszanak azon felvetéseket, melyek szerint az agy nyugalomban önszerveződő kritikus állapotban van.

### **Egyéni kapcsolatok multifraktalitása**

Az egyéni kapcsolatok multifraktális paramétereinek térbeli eloszlása során egy karakterisztikus topológiát találtunk, melynek során az erősen autokorrelált (magas  $H(2)$  –vel rendelkező) kapcsolatok az anatómiaiailag és funkciójában is igen erősen kapcsolt frontális és prefrontális területekre voltak jellemzők, míg a gyengébben autokorrelált kapcsolatok az anatómiaiailag és funkcionálisan is távoli területek között adódtak. A multifraktalitás mértékében azonos topológiát találtunk minden esetben, a delta tartományt kivéve, ahol ennek éppen fordítottját tapasztaltuk.

A két paraméter kapcsolatát – mely alapvetően nem triviális, mivel a (multi)fraktalitás két független jellemzőjét ragadják meg – vizsgálva erős pozitív (illetve a delta tartományban negatív) korrelációt találtunk. Egy másik tanulmányunkban végzett *in silico* szimulációink eredménye alapján a két paraméter között talált pozitív korreláció arra enged következtetni, hogy az önszerveződő kritikus jelleg nem csupán a hálózat globális jellemzőin keresztül, de annak egyedi kapcsolataiban is tetten érhető. Továbbá, szimulációnk alapján erős korreláció melletti magasabb  $H(2)$  és  $\Delta H15$  értékek az azokat generáló rendszer nagyobb méretére utalnak. Mivel a magasabb  $H(2)$  értékek a lassú oszcillációk relatív dominanciáját jelölik, így ezek szintén a dinamikát kialakító neuron populációk nagyobb méretére utalnak. Ezen megfontolások alapján eredményeink élettani szempontból is alátámaszthatóak, mivel a legmagasabb  $H(2)$  és  $\Delta H15$  értékeket a frontális és prefrontális kéregben találtuk, mely kérgi területről ismert, hogy mind strukturálisan, mind funkcionálisan igen sűrű összeköttetésekkel rendelkezik, ezáltal egy magas rendű, asszociációs egységet alkotva, szerteágazó funkciókkal. A delta tartományban tapasztalt eltérő viselkedés mélyebb megértése további vizsgálatokat igényel.

Összefoglalás képpen, két tanulmányunk eredményeiből az alábbi következtetéseket vontam le:

- A PFC konnektivitása multifraktálisan fluktuáló jelleget mutat nyugalmi állapotban, mely globális hálózatelméleti paraméterek –  $D$ ,  $C$  és  $E$  – segítségével megragadható.
- A PFC hálózatának különböző topológiai aspektusai eltérő multifraktális tulajdonságokkal jellemezhetők.
- A PFC dinamikus kapcsolati hálózata egy önszerveződő kritikus állapotban lévő rendszer jellemzőit mutatja.
- A DFC MF jellege nem csupán a PFC-ben, de a teljes agykérgen is megjelenik.
- A hálózat különböző topológiai aspektusainak MF tulajdonságaiban a PFC-ben megfigyelt különbségek jelentős része a teljes kérgen vizsgálva is tapasztalható.
- Az alfa és béta tartományban zárt szem mellett a DFC magasabb  $H(2)$  értékekkel jellemezhető  $D$ ,  $C$  és  $E$  tekintetében.
- Nem csupán a DFC globális tulajdonságai, de a hálózat egyedi kapcsolatai is valódi multifraktális fluktuáló jelleget mutatnak.
- Az egyedi kapcsolatok jellegzetes térbeli eloszlást mutatnak multifraktális tulajdonságaikban.

## Saját publikációk jegyzéke

### A disszertáció alapját képező közlemények:

- **Racz, F.S.**, Mukli, P., Nagy, Z., and Eke, A. (2018) Multifractal dynamics of resting-state functional connectivity in the prefrontal cortex. *Physiol Meas*. IF: 2,006
- **Racz, F.S.**, Stylianou, O., Mukli, P., Eke, A. (2018) Multifractal dynamic functional connectivity in the resting-state brain. *Front Physiol* 9. IF: 3,394

### A disszertációétól eltérő témájú közlemények

- **Racz, F.S.**, Mukli, P., Nagy, Z., and Eke, A. (2017) Increased prefrontal cortex connectivity during cognitive challenge assessed by fNIRS imaging. *Biomed Opt Express* 8(8), 3842-3855. IF: 3,344
- 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. IF: 3,394