A nyugalmi agyi konnektivitás multifraktális dinamikája

Doktori értekezés

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

Komplex vizsga bizottság elnöke: Dr. Varga Gábor, DSc, egyetemi tanár
Komplex vizsga bizottság tagjai: Dr. Vásárhelyi Barna, DSc, egyetemi tanár
Dr. Ambrus Csaba, Ph.D., klinikai szakorvos

Budapest
2019

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke 4

A dolgozatban használt rövidítések 4

A dolgozatban használt szimbólumok 5

Ábrajegyzék 8

Táblázatok jegyzéke 8

1. Bevezetés 9

1.1 A neurális aktivitás non-invazív vizsgálómódszerei 10

1.2 Funkcionális konnektivitás 14

1.3 Dinamikus funkcionális konnektivitás 18

1.4 Skálafüggetlenség, fraktális dinamika 21

1.5 Önszerveződő kritikalitás 27

2. Célkitűzések 30

3. Módszerek 32

3.1 Mérési személyek, mérési elrendezések 32

3.2 Funkcionális közeli-infravörös spektroszkópia – fNIRS 33

3.2.1 Az fNIRS-jelek előfeldolgozása 34

3.3 Elektroenkefalográfia – EEG 36

3.3.1 Az EEG-jelek előfeldolgozása 37

3.4 Dinamikus funkcinonális konnektivitási analízis 38

3.4.1 Dinamikus kapcsolatok vizsgálata fNIRS-jeleken Pearson-féle keresztkorreláció segítségével 38

3.4.2 Dinamikus kapcsolatok vizsgálata EEG-jeleken – a Synchronization Likelihood módszer 41

3.5 Dinamikus gráfelméleti paraméterek 43

3.6 Fókusz-alapú multifraktális (FMF) idősor-analízis 46

3.6.1 Valódi multifraktalitás igazolása 52

3.7 Módszertani összefoglalás 55

3.7.1 A prefrontális kéreg dinamikus funkcionális konnektivitásának multifraktális vizsgálata fNIRS képalkotással 55

3.7.2 A teljes agykéreg dinamikus konnektivitásának multifraktális jellege EEG-vel vizsgálva 57

4. Eredmények 60

4.1 A prefrontális kéreg multifraktális hálózati dinamikája 60

4.1.1 Globális hálózatelméleti paraméterek valódi multifraktális dinamikája a prefrontális kéregben 60

4.1.2 A hálózatelméleti paraméterek eltérő multifraktális tulajdonságai 60

4.1.3 Validáció és az ablakméret hatása 62

4.2 A teljes agykéreg multifraktális hálózati dinamikája 64

4.2.1 Globális hálózatelméleti paraméterek valódi multifraktális dinamikája a teljes agykéregben 64

4.2.2 A multifraktális tulajdonságok hálózatelméleti paraméterhez, nemhez és állapothoz kapcsolt jellemzői 65

4.3 Egyedi kapcsolatok multifraktális dinamikája a teljes agykéregben 70

4.3.1 Az egyedi kapcsolatok valódi multifraktális dinamikája 70

4.3.2 Az individuális kapcsolatok hosszú távú memóriája – $H(2)$ 71

4.3.3 Az individuális kapcsolatok multifraktalitásának mértéke – $\Delta H15$ 72

4.3.4 z($H(2)$) és z($\Delta H15$) kapcsolata 73

5. Megbeszélés 75

5.1 Globális hálózati tulajdonságok multifraktális jellege 75

5.2 Önszerveződő kritikalitás az agyműködésben 81

5.3 Az egyedi kapcsolatok multifraktális dinamikája 86

5.4 Limitációk, megfontolások 89

6. Következtetések 94

7. Összefoglalás 96

8. Summary 97

9. Irodalomjegyzék 98

10. Saját publikációk jegyzéke 118

10.1 A disszertáció alapját képező közlemények 118

10.2 A disszertációétól eltérő témájú közlemények 118

11. Köszönetnyilvánítás 119

Rövidítések jegyzéke

A dolgozatban használt rövidítések

ANOVA – variancia analízis (analysis of variance)

BOLD – vér oxigénszint-függő (blood oxygen level dependent)

C – csoporterősségi együttható (clustering coefficient)

CBSI – korreláció alapú jelfeljavítás (correlation based signal improvement)

CMS – common mode sense

D – denzitás (density)

DFC – dinamikus funkcionális konnektivitás (dynamic functional connectivity)

DHM – Davies-Harte módszer

DMN – default mode network

DRL – driven right leg

E – hatékonyság (efficiency)

EC – zárt szem (eyes closed)

ECoG – elektrokortikográfia (electrocorticography)

EEG – elektroenkefalográfia (electroencephalography)

EO – nyitott szem (eyes open)

F_{EO}, F_{EC} – női nyitott (female eyes open), illetve női csukott (female eyes closed) szem

FC – funkcionális konnektivitás (functional connectivity)

FMF – fókusz-alapú multifraktális formalizmus (focus-based multifractal formalism)

FMF-SSC – focus-based multifractal signal summation conversion

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

fNIRS – funkcionális közeli-infravörös spektroszkópia (functional near-infrared spectroscopy)

GoF – az illesztés jósága (goodness of fit)

ICA – független komponens analízis (independent component analysis)

HbO – oxigenált hemoglobin (oxygenated hemoglobin)

HbR – deoxigenált hemoglobin (reduced hemoglobin)

HbT – teljes hemoglobin (total hemoglobin)

LFP – lokális mezőpotenciál (local field potential)

LRC – hosszú-távú korreláció (long-range correlation)

M_{EO}, M_{EC} – férfi nyitott (male eyes open), illetve férfi csukott (male eyes closed) szem

MEG – magnetoenkefalográfia (magnetoencephalography)

MF-SSC – multifractal signal summation conversion

MRI – mágneses magrezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging)

NIR – közeli-infravörös (near-infrared)

NIRS – közeli-infravörös spektroszkópia (near-infrared spectroscopy)

NVC – neurovaszkuláris csatolás (neurovascular coupling)

PFC – prefrontális kéreg (prefrontal cortex)

SOC – önszerveződő kritikalitás (self-organized criticality)

SSM – spektrális szintézis módszer (spectral synthesis method)

SL – synchronization likelihood

SSC – signal summation conversion

SW – csúsztatott időablak (sliding window)

TPN – task positive network

A dolgozatban használt szimbólumok

A – attenuáció

β – spektrális index

c_{ij} – az i és j csúcsok közötti él súlya

C, C^W – bináris és súlyozott globális Csoporterősségi együttható (clustering coefficient)

$C(t)$ – Csoporterősségi együttható idősor

C_i^W – az i csúcs súlyozott Csoporterősségi együtthatója

$C(r_x(t), X)$, $C(r_y(t), Y)$ – $X(t)$, illetve $Y(t)$ állapottér-vektorok közötti távolság feltételes valószínűsége

$\Delta H15$ – a multifraktalitás mértékét megragadó paraméter

ΔH_D15, ΔH_C15 és ΔH_E15 – a Denzitás, Csoporterősségi együttható és Hatékonyság paraméterekhez tartozó $\Delta H15$ értékek

d – beágyazási dimenzió

d_{ij}^W – az i és j csúcsok közötti legrövidebb (súlyozott) út hossza

D, D^W – Denzitás (density), súlyozott Denzitás

$D(t)$ – Denzitás idősor

D_f – fraktális dimenzió

$D_g(q)$ – generalizált dimenzió

$D_f(h)$ – multifraktális (szingularitás) spektrum

ε – skálázási exponens

e – az Euler-szám

E, E^W – Hatékonyság (efficiency), súlyozott Hatékonyság

$E(t)$ – Hatékonyság idősor

f – frekvencia

$f(\mathbf{x}, t)$ – a t időpillanatban, $\mathbf{x}$ pozícióban disszipált szimbolikus energia egység

$F(t)$ – a Bak-féle disszipációs ráta függvény

h – Hölder exponens

$h(t)$ – Hölder trajektória

G – a szövet szórási tulajdonságait jellemző geometriai állandó

H, $H(2)$ – (monofraktális) Hurst exponens

$H(q)$ – generalizált Hurst exponens

$H_D(2)$, $H_C(2)$ és $H_E(2)$ – a Denzitás, Csoporterősségi együttható és Hatékonyság paraméterekhez tartozó monofraktális Hurst exponensek

I_{be}, I_{det} – a beeső, valamint a detektált fény intenzitása

k_i – az i csúcs klasszikus (bináris) fokszáma

KS – Kolmogorov-Smirnov távolság

λ – skálázási konstans

L – jelhossz (adatpontban)

L_p – a fotonok által átlagosan megtett út hossza

μ – tetszőleges leíró statisztikai paraméter

μ_a – a szövet abszorpciós koefficiense

m – a beágyazáshoz használt időegység

n – elemszám

$p(r)$ – az r és $r+dr$ közé eső várakozási idők sűrűség függvénye

p_{ref} – Küszöbvalószínűség

$P(t)$ – kumulatív eloszlás függvény

q – generalizált statisztikai momentum

q_{min}, q_{max} – az analízis során használt legkisebb, illetve legnagyobb momentum

Θ – Heaviside-függvény

r_{AB} – A és B folyamatok közti Pearson keresztkorrelációs együttható

$r_x(t)$, $r_y(t)$ – $X(t)$ (illetve $Y(t)$) állapottér vektorai között számított távolság

σ – szórás

s – skála

s_{min}, s_{max} – a multifraktális analízis során használt legkisebb, illetve legnagyobb skála

$S(q,s)$ – skálázási függvény

$S_\sigma(q,s)$ – szórás alapján meghatározott skálázási függvény

$S(L)$ – fókusz

$SL(t)$ – synchronization likelihood idősor

τ – karakterisztikus idő konstans

τ_D, τ_C és τ_E - a Denzitás, Csoporterősségi együttható és Hatékonyság paraméterekhez tartozó karakterisztikus időkonstansok

t – idő

T – a teljes regisztrátum hossza (időben)

u – tetszőleges időbeli távolság

$x(t)$, $y(t)$ – tetszőleges időbeli folyamatok

$X(t)$, $Y(t)$ – az $x(t)$, illetve $y(t)$ folyamatok állapottér-vektorait tartalmazó vektormező

w_1 – Theiler-féle korrekció

w_2 – időablak paraméter

z(H(2)), z(ΔH15) – standardizált H(2) és ΔH15

Ábrajegyzék

1. ábra. Hálózat típusok. 17
2. ábra. A Koch-görbe különböző felbontóképességek mellett szemlélve. 23
3. ábra. fNIRS-rendszer az agyi aktivitás monitorozására. 36
4. ábra. Funckionális konnektivitás vizsgálata hálózatelméleti megközelítésben 39
5. ábra. Dinamikus funkcionális konnektivitási analízis csúsztatott időablakos módszer és gráfelmélet alkalmazásával 40
6. ábra. Multifraktális idősoranalízis és a valódi multifraktalitás tesztelésének lépései 50
7. ábra. az fNIRS jelek analízisének folyamatábrája 56
8. ábra. az EEG jelek analízisének folyamatábrája 59
9. ábra. Dinamikus hálózatelméleti paraméterek multifraktális tulajdonságai 61
10. ábra. Az időablak hatása a hálózatelméleti paraméterek multifraktális tulajdonságaira. 63
11. ábra. Globális hálózatelméleti paraméterek H(2) értékei a vizsgált frekvenciatartományokban. 68
12. ábra. Globális hálózatelméleti paraméterek ΔH15 értékei a vizsgált frekvenciatartományokban. 69
13. ábra. A funkcionális kapcsolatok H(2) értékeinek topológiai eloszlása. 71
14. ábra. A funkcionális kapcsolatok ΔH15 értékeinek topológiai eloszlása. 73
15. ábra. A funkcionális kapcsolatok z(H(2)) és z(ΔH15) értékeinek összefüggése. ... 74
16. ábra. A várakozási idők sztochasztikus eloszlásának vizsgálata. 85

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat. Synchronization Likelihood kezdeti paraméterek. 43
2. táblázat. Valódi multifraktális idősorok aránya az ablakméret függvényében 62
3. táblázat. Az adott teszten átmenő idősorok hányada 65
4. táblázat. A valódi multifraktális kapcsolatok aránya 70

1. Bevezetés

Az emberi agy közel száz milliárd idegsejtből épül fel, melyek megközelítőleg három nagyságrenddel több axonális kapcsolat révén képeznek rendkívül bonyolult anatómiai hálózatot (Sporns *és mtsai.*, 2005, Ihlen és Vereijken, 2010). Ezen strukturális hálózaton belül idegsejt-csoportok apró funkcionális egységekké szerveződnek valamely alacsonyabb szintű funkció ellátása érdekében, míg az összetettebb, 'komplexebb' feladatok elvégzése ezen funkcionális egységek magasabb rendű együttműködésének eredményeképpen valósul meg (Bullmore és Sporns, 2009, van den Heuvel és Hulshoff Pol, 2010). Ez a hálózatjellegű szerveződés tehát mind az agy struktúrájában, mind funkcionalitásában egyaránt megjelenik, azokat akár a mikro-, mezo- vagy makroanatómiai tartományban szemlélve (Werner, 2010, Sporns, 2011). A Friston *és mtsai.* (1993), valamint Biswal *és mtsai.* (1995) által végzett úttörő kutatások rávilágítottak az agyi kapcsolati rendszerek vizsgálatabán rejlő potenciálra és lehetőségekre. Ennek következtében az idegtudományok egy teljesen új területe fejlődött ki, fő céljaként tűzve ki az agy leírását annak *strukturális* és *funkcionális konnektivitásán* (functional connectivity, FC) keresztül (Sporns *és mtsai.*, 2005, van den Heuvel és Hulshoff Pol, 2010, Friston, 2011). Ezt a területet egészen a közelmúltig egy alapvetően statikus módszertani megközelítés jellemezte, melynek keretrendszerén belül a funkcionális hálózatokat statisztikailag időben állandónak, stacionáriusnak tekintették. Ezzel szemben egy dinamikus modell, mely az agy területei közötti funkcionális kapcsolatok erősségét – azaz a funkcionális együttműködés mértékét – fluktuáló jellegűnek tekinti, sokkal részletgazdagabb és valósághűbb leírását adhatja az agyi hálózatoknak és így magának az agyműködésnek (Hutchison *és mtsai.*, 2013a). Bár az agyi kapcsolati erősségek dinamikus volta régóta ismert (Friston, 2000a, Buzsaki és Draguhn, 2004), a dinamkus funkcionális konnektivitási (dynamic functional connectivity, DFC) vizsgálatok csupán az elmúlt, szűk tíz évben vettek igazi lendületet. Ez nagyrészt Chang és Glover (2010) úttörő tanulmányának köszönhető, mely igazolta az agyi funkcionális konnektivitás fluktuáló jellegét nyugalmi állapotban is. Ennek következtében az utóbbi időben az FC vizsgálatok keretein belül egyre nagyobb teret hódít az a megközelítés, mely a funkcionális hálózatok topológiáján felül az agy hálózati dinamikájának leírására is törekszik (Preti *és mtsai.*, 2017), így próbálva jobban

megérteni az agy működését, klinikai kórállapotok etiológiáját és patológiáját, vagy éppen segíteni azok diagnosztikáját, progressziójuk követését. Az agyhoz hasonló, bonyolult rendszerek tér-időbeli dinamikájának megragadása és leírása azonban összetett feladat, mely több tudományterület és módszertan koncepcióinak ötvözését igényli (Chialvo, 2010). Az agyi hálózati dinamika jobb megértése érdekében nem elégséges csupán kizárólag konnektivitási, vagy épp ellenkezőleg, kizárólag lokális neurális dinamikai paraméterekre fókuszálni, hiszen mindkét esetben egyazon, komplex tér-időbeli dinamikával rendelkező rendszer kerül vizsgálatra, csupán két igen eltérő aspektusból (Chialvo, 2010, Ciuciu *és mtsai.*, 2014). Minthogy a neurális dinamika és az agyi konnektivitás két, egymással alapvetően összefüggő fogalom – hiszen az agyi területek közötti funkconális kapcsolat a lokálisan regisztrált idegi aktivitás alapján becsülhető, a lokális idegi aktivitást azonban az adott területre a kapcsolatokon keresztül beérkező idegi aktivitás határozza meg –, így a két módszertan ötvözése meghatározó jelentőségű az agy működésének pontosabb, valósághűbb leírása és mélyebb megértése szempontjából.

1.1 A neurális aktivitás non-invazív vizsgálómódszerei

Az idegi aktivitás non-invazív időbeli monitorozása alapvetően kétféle elv alapján lehetséges: regisztrálhatjuk az idegi működés következtében létrejövő közvetlen hatásokat, így azt *direkt* nyomon követve, illetve vizsgálhatjuk az idegi aktivitás által kiváltott egyéb élettani jelenségeket, melyek alapján *indirekt* módon tudunk következtetni az azokat létrehozó neurális aktivitásra.

Az idegi aktivitás során kialakuló, transzmembrán áramok következtében létrejövő potenciálkülönbség elektromos teret generál, mely extracelluláris elektródákkal *direkt* módon regisztrálható a regisztráló elektród és egy választott referencia elektród közti, μV-ban mért potenciálkülönbségként (Berger, 1929, Buzsaki *és mtsai.*, 2012). Ez az eljárás az elektródák pozíciójától és típusától függően számos különböző néven ismert: a fejbőrre helyezett elektródák esetén elektroenkefalogram (EEG), szubdurálisan, az agykéregre beültetett elktródaháló esetén elektrokortigoram (ECoG), illetve az agyszövetbe helyezett extracelluláris elektródok által közvetlenül rögzítve mint lokális mezőpotenciál (local field potential, LFP) (Buzsaki *és mtsai.*, 2012). Ez utóbbit az

irodalom gyakran mint mikroEEG említi. Fontos kiemelni, hogy minden esetben az elektródák által regisztrált aktivitás a környező terület időben és térben is integrált aktivitását tükrözi, melyet az idegi működésen felül számos egyéb tényező, például az elktromos jel forrása és az elektróda között elhelyezkedő közeg (úgy mint extracelluláris mátrix, illetve EEG esetében többek között az agyburkok, koponya illetve bőr) kapacitív és vezető tulajdonságai is befolyásolnak (Buzsaki *és mtsai.*, 2012). Mivel a fent említett eljárások közül (klasszikus értelemben) csak az EEG non-invazív, így a továbbiakban csupán ennek rövid tárgyalására szorítkozom.

A Hans Berger által kidolgozott eljárás, az elektroenkefalográfia az egyik legkorábbi non-invazív agyi vizsgáló módszer (Berger, 1929), mely a mai napig a legelterjedtebb és legszéleskörűbben alkalmazott módszerei közé tartozik az idegi képalkotásnak. Előnyei között sorolandó kiváló, akár milliszekundum alatti időbeli felbontóképessége, költséghatékonysága és mobilitása (Freeman és Quian Quiroga, 2013). Főbb korlátai, hogy térbeli felbontóképessége a centiméteres nagyságrendbe esik, illetve az elektromos jel forrásának precíz, pontos térbeli meghatározása továbbra is csak korlátozott mértékben lehetséges (Buzsaki *és mtsai.*, 2012). Az utóbbi időben azonban számos kutatás irányul ezen korlátok lekűzdésére. Az úgynevezett ’high-density’ EEG eszközökkel akár 256 (vagy több) lokalizációban is vizsgálható az agy a korábban megszokott 32 illetve 64 helyett (Tucker, 1993), valamint számos eljárást dolgoztak ki az EEG jel pontos forrásának modellezésére (Ebersole és Ebersole, 2010).

Az idegi működés során keletkező elektromos erőterek változásai Faraday törvényének megfelelően azokra merőleges térbeli orientációjú mágneses erőtereket (örvényeket) indukálnak, melyek kapcsolt fluktuációi megfelelően érzékeny műszerrel szintén regisztrálhatók. Ez az eljárás a magnetoenkefalográfia (MEG), mely az EEG-hez hasonlóan jó időbeli (ms-os) felbontóképességgel, azonban azzal szemben számos egyéb előnnyel is rendelkezik (Hamalainen *és mtsai.*, 1993): térbeli felbontóképessége milliméteres nagyságrendbe esik, továbbá a regisztrált mágneses jeleket sokkal kevésbé befolyásolják a környező szövet kapacitív és vezető tulajdonságai, mint az EEG esetében (Dehghani *és mtsai.*, 2010). Mivel azonban a mágneses tér változásai a nano- és pikoTesla tartományba esnek, így az eljárás igen érzékeny műszerezettséget és zavaró környezeti hatásoktól elszigetelt mérési környezetet igényel, ennél fogva költséges és csupán minimálisan mobilis.

A neurális aktivitás *indirekt* vizsgálatának egyik alapvető elvi alapját képező élettani jelenség már a XIX. század végén is ismert volt: először Angelo Mosso 1881-ben, majd röviddel ezt követően 1890-ben Roy és Sherrington figyelte meg, hogy az agykéreg különböző területeinek vérellátása az aktivitástól függően dinamikusan változik. Ezt a jelenséget lényegében egy évszázadon át az élettanban általánosan ismert 'klasszikus' funkcionális hiperémiaként értelmezték és céljának a fokozott aktivitás következtében keletkező oxigénhiány pótlását tekintették. Ezzel szemben 1986-ban Fox és Raichle megmutatta, hogy a nagymennyiségű beáramló vér oxigéntartalma messze meghaladja a megemelkedett fogyasztás következtében jelentkező hiány pótlásához szükséges mennyiséget, illetve a vaszkuláris reakció már azelőtt megindul, hogy a metabolizmus során keletkező, vazodilatatív hatású anyagcseretermékek megjelennének a perivaszkuláris térben (Fox és Raichle, 1986). A jelenség neurovaszkuláris csatolás (neurovascular coupling, NVC) néven vált ismertté és pontos mechanizmusának valamint okának feltárása jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képezi (Raichle és Mintun, 2006, Huneau *és mtsai.*, 2015, Iadecola, 2017). Egyes kutatási eredmények az asztrociták kiemelt szerepére utalnak a folyamatban (Koehler *és mtsai.*, 2006, Drake és Iadecola, 2007), míg más tanulmányok arra engednek következtetni, hogy a szinaptikus résbe felszabaduló, majd a perivaszkuláris térbe diffundáló neurotranszmitterek által közvetített, direkt hatás felelős a regionális véráramlás fokozódásáért (Attwell és Iadecola, 2002). A neurovaszkuláris csatolás jelentősége abban rejlik, hogy ezáltal az idegi aktivitásban bekövetkező változások a regionális hemodinamikai paraméterek monitorozásán kersztül, non-invazív és indirekt módon nyomon követhetők (Fox és Raichle, 1986, Villringer és Chance, 1997, Attwell és Iadecola, 2002).

A beáramló friss, oxigéndús vér következtében regionálisan megváltozik az oxigenált és deoxigenált (redukált) hemoblobin (HbO és HbR) aránya. Lényeges különbség, hogy míg a HbO izomágneses, addig a HbR paramágneses tulajdonságú az azt körülvevő agyszövethez képest (Pauling és Coryell, 1936), így a jelenlévő HbR enyhe torzulást hoz létre a környező szövet mágneses terében (Ogawa *és mtsai.*, 1990a, Ogawa *és mtsai.*, 1990b). Ez a torzulás mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging, MRI) során a T2* relaxációs idő rövidüléséhez vezet (Matthews és Jezzard, 2004). Amikor a fokozott idegi aktivitás következtében nagy mennyiségű oxigéndús vér áramlik a szövetbe, a HbO/HbR arány jelentősen megváltozik, a HbR torzító hatása

csökken és így a T2* relaxációs idő megnövekszik, fokozva ezzel az MRI jel intenzitását egy bazális szinthez képest (Ogawa *és mtsai.*, 1990a, Matthews és Jezzard, 2004). Az ezáltal nyerhető, HbO és HbR frakciók arányát tükröző kontrasztjel a vér oxigénszint-függő (blood oxygen level dependent, BOLD) jel, mely a funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (functional magnetic resonance imaging, fMRI) alapja. Az fMRI, köszönhetően kiváló (1-2 mm^3) térbeli felbontóképességének és anatómiailag pontos lokalizációs képességének hamar a funkcionális idegi képalkotás 'gold standard' eszközévé vált (Buxton, 2009, Soares *és mtsai.*, 2016). Hátrányai közé tartozik azonban korlátozott időbeli felbontóképessége (humán vizsgálatok során használt műszerek esetén ~0.5-1 Hz), immobilitása, valamint, hogy abszolút vértartalom és így abszolút idegi aktivitás meghatározására alkalmatlan.

Egy másik módja az agyi aktivitás indirekt monitorozásának a HbO és HbR koncentrációk változásainak direkt nyomon követése az agykéregben, mely optikai módszerekkel viszonylag egyszerűen, non-invazív módon lehetséges. A közeli-infravörös (700-1000 nm) tartományba eső fény képes áthatolni a bőrön, a koponyacsonton és az agyburkokon, így eléri az agykéreg állományát, ahol egyrészt (főleg a sejtmembránon és különböző sejtalkotókon) szóródik, másrészt a különböző szöveti kromofórokon elnyelődik (Jobsis, 1977a). Ezen kromofórok közül kiemelt jelentőségű a HbO és HbR, melyek koncentrációja a véráramlás és metabolizmus következtében folyamatosan változik, míg az egyéb, abszorpcióért felelős kromofórok – például szöveti citokrómok – koncentrációja fiziológiás körülmények között állandónak tekinthető (Uludag *és mtsai.*, 2004). Így, mivel a HbO és HbR abszorbanciája a közeli infravörös tartományban jelentősen elkülönül (Bunce *és mtsai.*, 2006), a fényabszorbció változásait (legalább) két, megfelelően megválasztott hullámhosszon monitorozva a HbO és HbR koncentrációjában bekövetkező változások a módosított Beer-Lambert törvény alapján kiszámíthatók és így időben nyomon követhetők (Cope *és mtsai.*, 1988, Kocsis *és mtsai.*, 2006). Ez az eljárás funkcionális közeli-infravörös spektroszkópia (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) néven vált ismertté és a funkcionális agyi képalkotás egyik legdinamikusabban fejlődő módszerévé vált az elmúlt 40 évben (Ferrari és Quaresima, 2012). Ugyan az fNIRS-nek számos előnye van az fMRI-vel szemben, úgy mint kiváló időbeli felbontóképessége (mely akár a 25 Hz-t is elérheti), hordozhatósága és költséghatékonysága, hátrányai közt sorolandó alacsony (3-4 cm) térbeli

felbontóképessége, illetve, hogy – mivel a beérkező fotonok szinte teljes mértékben visszaverődnek a szürke- és fehérállomány határáról (Chance, 1994, Firbank *és mtsai.*, 1998) – csak kérgi régiók vizsgálatára alkalmas.

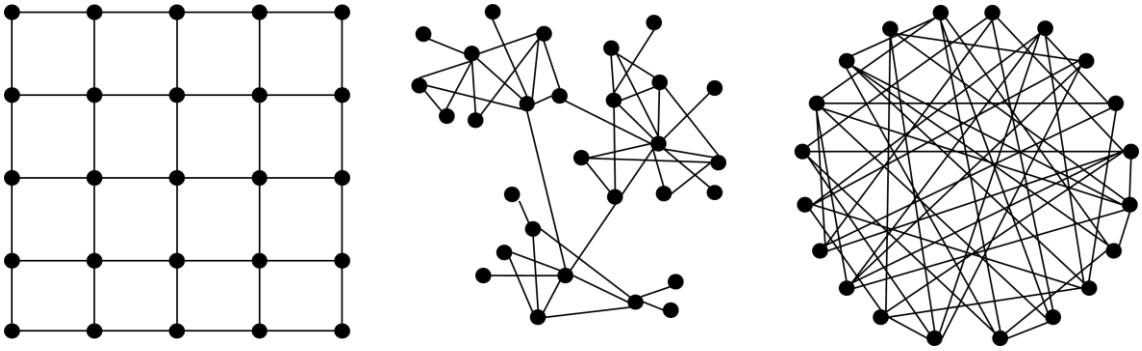
1.2 Funkcionális konnektivitás

A funkcionális konnektivitási vizsgálatok fő célja a különböző kérgi területek között kialakuló funkcionális kapcsolatok (i.e. együttműködés) azonosítása, az abban megjelenő mintázatok felismerése és leírása, valamint ezek mentén az agyi funkcionális hálózatok feltérképezése és jellemzése (Bullmore és Sporns, 2009, van den Heuvel és Hulshoff Pol, 2010, Friston, 2011). Az elmúlt 25 évben a funkconális konnektivitás az idegtudományok egyik vezető, leggyorsabban fejlődő ágává nőtte ki magát, melynek fő céljai közé tartozik az agyműködés szerveződési elveinek mélyebb megértése, az agyműködés holisztikus, rendszerszintű vizsgálata és leírása, valamint az idegrendszert érintő különböző kórállapotok etiológiájának feltárása, azok progressziójának követése illetve új biomarkerek azonosítása révén azok pontosabb diagnosztikája (Bullmore és Sporns, 2009, Sporns, 2013, Stam, 2014).

A funkcionális konnektivitás alapvető feltevése, hogy a különböző agyi területeken regisztrált idegi aktivitás statisztikai jellegű összefüggése arányos a két terület közötti funkcionális kapcsolat, együttműködés erősségével (Friston *és mtsai.*, 1993). Mivel a 'statisztikai jellegű összefüggés' definiálására számos különböző – ám egyedileg egyaránt megfelelő – módszer áll rendelkezésre, így FC vizsgálatok során a kutató számos különböző megközelítés közül választhatja ki azt, amely az adott kutatási kérdésre a legmegfelelőbbnek tekinthető. Ezen módszerek közül az egyik legelterjedtebb a hálózatelméleti megközelítés (Bullmore és Sporns, 2009, Stam, 2014), melynek során a különböző vizsgált régiókból és a köztük húzódó (becsült) funkcionális kapcsolatokból rekonstruálható agyi hálózat matematikai leírása hálózatelméleti paraméterekkel történik. Bármely rendszer hálózati vizsgálata során alapvető fontosságú, hogy miképpen kerülnek meghatározásra i) az adott rendszer csúcsai, illetve ii) a csúcsok közötti összeköttetések, kapcsolatok (Csermely, 2006), hiszen ezek a döntések alapvetően befolyásolják az analízis eredményét. Agyi funkcionális hálózatok vizsgálata során a csúcsokat igen gyakran maga a használt képalkotó eljárás határozza meg. A humán konnektivitási

vizsgálatok során leggyakrabban használt fMRI képalkotás esetén ezek lehetnek a regisztrátum voxelei (voxel-szintű konnektivitás), illetve valamely templátra történő normalizálás után anatómiai atlasz alapján kiválasztott régiók (például specifikus Brodmann-areák) (Baria *és mtsai.*, 2013). EEG vizsgálatok esetén a feltérképezett hálózat csúcsait maguk az elektródák által monitorozott agykérgi régiók képezik (Stam *és mtsai.*, 2007), míg fNIRS mérések során ezzel analóg módon az optód csatornái (és az azok által monitorozott agyi régiók) jelölik ki a rendszer elemeit (Mesquita *és mtsai.*, 2010). A kapcsolatok, kapcsolati erősségek becslése már jóval képlékenyebb feladat, hiszen a rendelkezésre álló, két folyamat kapcsolatát vizsgáló statisztikai módszerek száma rendkívül magas, ráadásul folyamatosan jelennek meg újabb és újabb módszerek, illetve korábbi eljárások továbbfejlesztett változatai. A kísérleti elrendezéstől függően sok esetben adódik preferált (vagy éppen ellenkezőleg, kerülendő) statisztikai paraméter, azonban a használt eljárás megválasztása legtöbbször – bizonyos mértékben legalábbis – önkényes. Az egyik legáltalánosabban használt statisztikai paraméter a kapcsolati erősség jellemzésére az egyszerű Pearson-féle keresztkorreláció (Biswal *és mtsai.*, 1995), illetve ennek frekvenciatartománybeli megfelelője, a kereszt-koherencia (Sun *és mtsai.*, 2004). Utóbbi előnyös lehet azon esetekben, melyekben maga a vizsgált jelenség különböző frekvenciatartományokban eltérő viselkedést mutat, így például EEG vagy MEG vizsgálatok során (Srinivasan *és mtsai.*, 2007). A fent említett két paraméter legnagyobb hátránya, hogy alapvetően lineáris összefüggések azonosítására alkalmasak, így az elmúlt évtizedekben számos eljárást dolgoztak ki a nemlineáris dinamikus analízis, káoszelmélet és információelmélet alapjairól kiindulva, melyek nemlineáris összefüggések azonosítására is alkalmasak (Friston *és mtsai.*, 2003, Stam, 2005, Hlavackova-Schindler *és mtsai.*, 2007, Sakkalis, 2011). A megfelelő módszer megválasztása kulcsfontosságú lehet a kísérlet szempontjából, hiszen különböző konnektivitást becslő paraméterek ettől eltekintve azonos analízis mellett jelentősen eltérő eredményekre vezethetnek (Jalili, 2016). Végül, a feltérképezett hálózatok leírása hálózatelméleti paramétereken keresztül kvantitatív módon lehetséges (Bullmore és Sporns, 2009, Rubinov és Sporns, 2010). Számos matematikai paraméter áll rendelkezésre a vizsgált hálózat topológiájának jellemzésére, amelyek többnyire három fő topológiai aspektus, a hálózat i) általános kapcsolati telítettsége, ii) szegregációja és iii) integrációja mentén csoportosíthatók (lásd alább) (Rubinov és Sporns, 2010).

A funkcionális konnektivitási vizsgálatok az elterjedésük óta eltelt viszonylag rövid idő alatt igen jelentősen hozzájárultak az agy működéséről napjainkban alkotott kép formálásához. Ezen kutatásoknak köszönhetően megtudtuk, hogy az agyműködés nyugalmi állapotban, illetve specifikus feladatvégzés alatt is számos, egymással átfedő funkcionális hálózatba szerveződik (Rosazza és Minati, 2011). Ezek közül talán legismertebb az úgynevezett *default mode network* (DMN) (Raichle *és mtsai.*, 2001, Greicius *és mtsai.*, 2003), melynek sajátossága, hogy míg nyugalomban (i.e. specifikus feladatvégzés hiányában) a hálózatot alkotó agyi régiók funkcionális kooperációja – és így a hálózat szerkezete – megtartott, addig feladatvégzés hatására ez a hálózat felbomlik. A DMN felfedezése után rövidesen azonosították annak lényegében antagonista hálózatát, a *task positive network*-öt (TPN) (Fox *és mtsai.*, 2005), mely azon régiókat foglalja magában, melyek a DMN-el ellentétben feladatvégzés során aktiválódnak. Fény derült továbbá arra is, hogy a nagy méretű (angolul large-scale) agyi funckionális hálózatok úgynevezett 'kis-világ' (angolul small-world) (Watts és Strogatz, 1998) felépítést mutatnak (Stam, 2004, Achard *és mtsai.*, 2006, Bassett és Bullmore, 2006, van den Heuvel *és mtsai.*, 2008). Ezen típusú hálózatok több érdekes tulajdonsággal is rendelkeznek (**1. ábra**). Egyrészt, az ilyen hálózatokon belül a csúcsok fokszámának (azaz az egy adott csúccsal kapcsolatban álló egyéb csúcsok számának) eloszlása több nagyságrendet átfogóan hatványfüggvény-eloszlást követ, azaz *skálafüggetlen* (Barabasi és Albert, 1999, Albert és Barabasi, 2002). Másrészt, (részben ennek következtében) olyan kapcsolati topológiával rendelkeznek, melyben a hasonló tulajdonságú csúcsok jól elkülönülő csoportokat alkotnak, tehát a hálózat jól szegregált, ezzel szemben mégis a hálózat két tetszőleges pontja közötti út statisztikailag rövid, azaz a hálózat egyszerre jól integrált is (Watts és Strogatz, 1998, Latora és Marchiori, 2001). Ez a tulajdonság a hálózatban található csomópontok, angolul 'hub' csúcsok jelenlétének következménye, melyekből kevés van, azonban ezek kiemelkedően sok kapcsolattal rendelkeznek. Végül fontos megjegyezni, hogy a kis-világ hálózatok funkciójukat tekintve igen ellenállóak csúcsaik elvesztésével szemben, amíg az véletlenszerűen történik, azonban célzott (például hub-csomópontokat érintő) támadásokkal szemben igen érzékenyek és ilyen esetekben a hálózat integritása hamar megbomlik (Albert és Barabasi, 2002).



1. ábra. *Hálózat típusok.*
Szabályos rács (balra), kis-világ (középen) és random (jobbra) hálózatok. A kis-világ hálózatban jól megfigyelhetők a magas fokszámú, hub jellegű csúcsok.

További kutatások, különböző fiziológiás állapotok funkcionális konnektivitásra kifejtett hatását vizsgálva igazolták a konnektivitás megváltozását kognitív stimuláció hatására (Rissman *és mtsai.*, 2004, Esposito *és mtsai.*, 2006, Racz *és mtsai.*, 2017). Az eredmények arra engednek következtetni, hogy a kognitív stimuláció rövidtávon is a kapcsolati sűrűség emelkedésével jár (Racz *és mtsai.*, 2017), valamint a tartósan fennálló fokozott kognitív igénybevétel új, tartós funkcionális kapcsolatok létrejöttéhez vezethet (De Marco *és mtsai.*, 2015). Alvás során a különböző alvásfázisok szintén eltérő konnektivitási mintázatokkal jellemezhetők (Horovitz *és mtsai.*, 2009, Liu *és mtsai.*, 2015). Végül, számos neurodegeneratív és pszichiátriai kórállapot során sikerült az egészségeshez képest megváltozott konnektivitási tulajdonságokat azonosítani. Alzheimer kórban a funkcionális hálózatok szétesését figyelték meg (Delbeuck *és mtsai.*, 2003, Pievani *és mtsai.*, 2011), melynek következtében a betegséget gyakran ’diszkonnektivitási szindróma’-ként említik a szakirodalomban (Delbeuck *és mtsai.*, 2003). Megfigyelték továbbá, hogy Alzheimer kórban leggyakrabban a hálózat kommunikációjában kiemelt szereppel bíró hub-régiók, azaz csomópontok érintettek, mely folyamat a hálózatok gyors felbomlásához vezet (Tijms *és mtsai.*, 2013, van den Heuvel és Sporns, 2013). Hasonló elváltozásokat találtak Parkinson kórban is (Skidmore *és mtsai.*, 2011, Sharman *és mtsai.*, 2013). Sclerosis multiplexben szenvedő betegekben a fehérállomány pusztulása értelemszerűen az anatómiai kapcsolatok felbomlásával jár, mely maga után vonja a funkcionális kapcsolatok leépülését is. MRI traktográfiás vizsgálatokkal kimutatható volt, hogy a fehérállományi destrukció kiterjedésének

mértékével arányosan vész el az agyi strukturális hálózatok kis-világ jellege (He *és mtsai.*, 2009), mely megragadható a hálózat csoporterősségi együtthatójának és centralitásának csökkenésében, valamint a hálózat átlagos legrövidebb úthosszának növekedésében (Shu *és mtsai.*, 2011). Végül, skizofréniában szenvedő betegekben, fMRI képalkotással szintén a funkcionális kapcsolati hálózatok kis-világ jellegének leépülését mutatták ki, melynek mértéke igen jó korrelációt mutatott a betegség progressziójával (Liu *és mtsai.*, 2008). Igen hasonló eredmények adódtak EEG-vel végzett mérések során is (Micheloyannis *és mtsai.*, 2006, Rubinov *és mtsai.*, 2009). Skizofréniában a funkcionális kapcsolatok leépülése mellett a kortikális (anatómiai) hálózat csúcsainak hierarchikus átrendeződését is megfigyelték (Bassett *és mtsai.*, 2008). Mindezen eredmények hangsúlyozzák, hogy a funkcionális konnektivitás területén végzett kutatások nem csupán alaptudományi, de igen erős klinikai potenciállal is rendelkeznek (Stam, 2014).

1.3 Dinamikus funkcionális konnektivitás

Egészen a közelmúltig a legtöbb konnektivitási tanulmány a funkcionális kapcsolatokat és így magát a funkcionális konnektivitást is – módszertani szempontból – időben állandónak, stacionáriusnak (statikusnak) tekintette, holott egy dinamikus megközelítés részletgazdagabb és valósághűbb leírását jelentené az agyműködésnek (Hutchison *és mtsai.*, 2013a). Csakugyan sikerült kimutatni, hogy az agyi funkcionális konnektivitás fMRI-vel vizsgálva dinamikus, fluktuáló jelleget követ nyugalmi állapotban (Chang és Glover, 2010), illetve feladatvégzés közben is (Sakoglu *és mtsai.*, 2010). A nyugalmi konnektivitás dinamikus jellegét ezt követően számos egyéb képalkotó eljárással is igazolták (Chang *és mtsai.*, 2013, Li *és mtsai.*, 2015). Ezen tanulmányok rövidesen egy lényegében új kutatási terület létrejöttéhez vezettek, melynek fő célja a dinamikus funkcionális konnektivitás vizsgálata és amely azóta az idegtudományok egyik leggyorsabban fejlődő területévé vált (Hutchison *és mtsai.*, 2013a, Calhoun *és mtsai.*, 2014, Preti *és mtsai.*, 2017).

A funkcionális konnektivitás dinamikus jellegének megragadása leggyakrabban csúsztatott időablakos (sliding window, SW) módszer segítségével történik (Hutchison *és mtsai.*, 2013a, Preti *és mtsai.*, 2017), bár más megközelítések is ismertek, mint az úgynevezett ’paradigm free mapping’ (Gaudes *és mtsai.*, 2013) vagy ’point process

analysis' (Tagliazucchi *és mtsai.*, 2012a). Az SW analízis egy lépése során a konnektivitási paraméterek nem a mérési adat teljes egészén, annak csupán egy kis – az aktuális időablakba eső – részén kerülnek kiszámításra. Az időablak ezután egy előre meghatározott időegységgel előrecsúszik és a folyamat egészen addig ismétlődik, míg a teljes jelhossz feldolgozásra nem került. A konnektivitási paraméterek számítása az időablakon belül a stacionárius konnektivitási vizsgálatokhoz hasonló módon történik. Leggyakrabban bivariáns statisztikai paramétereket használnak, mint például a Pearson-féle keresztkorrelációs együttható (Hutchison *és mtsai.*, 2013b), azonban multivariáns eljárások is alkalmazhatók, példaként említve a térbeli független komponens analízist (Allen *és mtsai.*, 2014). További, előszeretettel alkalmazott eljárások között említendők az úgynevezett idő-frekvencia módszerek (Chang és Glover, 2010), melyeknek előnye, hogy a folyamatot az időn felül egyszerre a frekvencia függvényeként is vizsgálják. Az így keletkező, igen nagy mennyiségű adat (idő-frekvencia mátrix) áttekinthetősége érdekében azonban ezen módszereket elsősorban egyedi (illetve alacsony számú) kapcsolatok vizsgálata során alkalmazzák. Szintén számos tanulmány alkalmaz dinamikus gráfelméleti analízist (Tagliazucchi *és mtsai.*, 2012b, Yu *és mtsai.*, 2015, Racz *és mtsai.*, 2018a, Racz *és mtsai.*, 2018b), melynek során a – többnyire globális – gráfelméleti paraméterek minden időpontban kiszámításra kerülnek, végeredményképp olyan idősorokat generálva, melyek a vizsgált rendszer topológiájának időbeli evolúcióját, azaz a komplex rendszer tér-idő dinamikáját ragadják meg. A funkcionális konnektivitás dinamikus jellegének leírása a DFC analízist követően számos különböző módon történhet, mint például – a teljesség igénye nélkül – a stabil konnektivitási állapotok számán, azok variabiliátásán illetve a köztük számítható átmeneti (tranzíciós) valószínűségeken keresztül (Allen *és mtsai.*, 2014, Calhoun *és mtsai.*, 2014, Damaraju *és mtsai.*, 2014). További lehetőségek közé tartozik a fluktuációt jellemző statisztikai változók kiszámítása, mint például a standard deviáció/szórás (Kucyi és Davis, 2014, Falahpour *és mtsai.*, 2016), vagy a variációs együttható (Gonzalez-Castillo *és mtsai.*, 2014), azonban ezek a leíró statisztikai paraméterek érzéketlenek lehetnek bizonyos magasabb rendű, komplex temporális szerveződés eseteire (lásd alább).

A DFC területén végzett kutatások számos esetben igazolták a dinamikus megközelítés alkalmasságát olyan információ kiemelésére, melyre a hagyományos, stacionárius konnektivitási modellek érzéketlenek maradnak. Damaraju *és mtsai.* (2014)

egy nagy (több, mint 300) elemszámú, egészséges kontroll és skizofrén beteg fMRI felvételeket tartalmazó mintán végeztek dinamikus konnektivitási analízist, melynek során 5 stabil, egymást váltó konnektivitási állapotot azonosítottak mindkét csoportban a korábban Allen *és mtsai.* (2014) által javasolt eljárással. Kimutatták, hogy a skizofrén csoport egyénei átlagosan több időt töltenek a 4-es és 5-ös sorszámmal azonosított, kevésbé telített kapcsolati állapotokban, míg az egészséges egyének több időt töltenek az 1-es és 2-es állapotokban, melyekre erősebb kapcsolati telítettség jellemző (Damaraju *és mtsai.*, 2014). Ma *és mtsai.* (2014) hasonló módszerrel a stabil kapcsolati állapotok közötti átmenetek valószínűségében mutattak ki különbséget egészséges és skizofrén egyének között. Du *és mtsai.* (2016) a DMN dinamikus konnektivitását vizsgálták szintén egészséges és skizofrén egyénekben, majd dinamikus gráfelméleti paramétereket számítottak a teljes DMN-re, valamint az általuk azonosított két stabil konnektivitási állapotra is. A két csoportot végül az átlagolt dinamikus gráfelméleti paramétereken keresztül hasonlították össze, így kimutatható volt a skizofrén csoportban szignifikánsan alacsonyabb konnektivitás (az alacsonyabb átlagos hálózatelméleti paraméter értékeken keresztül), azonban a hálózatelméleti paraméterek dinamikai tulajdonságai nem kerültek vizsgálatra (Du *és mtsai.*, 2016). Yu *és mtsai.* (2015) a teljes agyi hálózatok dinamikus gráfelméleti elemzése során megmutatták, hogy a különböző gráfelméleti paraméterek kisebb varianciával fluktuálnak skizofrén, mint egészséges egyénekben. A dinamikus konnektivitás területén elért további eredmények egy kiváló, aktuális összefoglalása megtalálható Preti *és mtsai.* (2017) áttekintő munkájában.

Korábbi kutatások már felhívták a figyelmet a neuroncsoportok közötti funkcionális csatolás nemlineáris jellegére (Friston, 2000a, Friston, 2000b), valamint EEG és MEG vizsgálatokkal is sikerült igazolni a funkcionális kapcsolatok nemlineáris dinamikáját (Stam és van Dijk, 2002, Stam *és mtsai.*, 2003). Egyes tanulmányok arra is rávilágítottak, hogy a dinamikus konnektivitás bizonyos jellemzői úgynevezett *skálafüggetlen* (fraktális) dinamikát követnek, azaz nem rendelkeznek karakterisztikus idő konstanssal: Gong *és mtsai.* (2003) megmutatták, hogy különböző agyi területek idegi aktivitása közötti fázis szinkronizáció skálafüggetlen jelleggel fluktuál, melynek számos egyénen megvizsgált skálázási exponense igen stabilnak mutatkozott. Stam és de Bruin (2004) EEG-vel regisztrált agyi aktivitás globális szinkronizációjának erősségét vizsgálva mutatta meg a dinamika skálafüggetlen jellegét, valamint, hogy az alfa és béta

frekvenciatartományokban számított skálázási exponensek magasabbak voltak zárt, mint nyitott szem mellett. Az EEG mikroállapotok – rövid, 80-120 ms hosszú periódusok, melyek során az EEG topográfia viszonylagosan állandó marad (Lehmann *és mtsai.*, 1987) – szintén skálafüggetlen dinamika szerint követik egymást (Van de Ville *és mtsai.*, 2010). A fent említett tanulmányok eredményei mind arra utalnak, hogy a funkcionális konnektivitás dinamikájában mind *globális* (állapot), mind *lokális* (egyedi funkcionális kapcsolat) szinten jelen van egy finom, több időskálán átívelő rendezési elv, mely egyrészt releváns élettani információt hordozhat, másrészt egyszerű, hagyományos statisztikai leíró paraméterekkel nem megragadható.

1.4 Skálafüggetlenség, fraktális dinamika

A skálafüggetlenség fogalmának megértése érdekében érdemes először röviden tárgyalni azon rendszereket, melyek karakterisztikus skálával rendelkeznek és így ez alapján jellemezhetők. Ezt a skálát igen gyakran 'korrelációs távolság'-ként határozza meg az irodalom (Ivanov *és mtsai.*, 2004). Ezen esetben a vizsgált rendszerben egyértelműen meghatározható az a távolság – mely térbeli rendszerekben jelölhet fizikai, míg folyamatok esetén időbeli távolságot is –, melyen túl a redszer (vagy folyamat) elemei valamely vizsgált tulajdonságuk alapján egymástól függetlennek tekinthetők, azaz a rendszer elemei közti korreláció elhanyagolható mértékűre csökken. Ehhez hasonló rendszerekre igen gyakran jellemző a vizsgált tulajdonság korrelációs függvényének exponenciális lecsengése (Ivanov *és mtsai.*, 2004). Karakterisztikus időskálára példaképpen említhető a radioaktív izotópok felezési ideje, vagy sztochasztikus időbeli folyamatok karakterisztikus időkonstansa (tehát az idő, mely alatt a folyamat autokorrelációja a kezdeti érték $1/e$-ed részére csökken). Ezzel szemben skálafüggetlen (idegen kifejezéssel skála-invariáns) rendszerekben a rendszer elemei közti korreláció a (tér és/vagy időbeli) távolság függvényében nem exponenciális, hanem hatványfüggvény-szerinti lecsengést követ, melynek következtében az igen nagy (a teljes rendszer méretével összemérhető) távolság esetén sem csökken elhanyagolható mértékűre. Ezen rendszerek bizonyos tulajdonságai (a hatványfüggvény jellegű korrelációs függvény következtében) homogén, skálafüggetlen függvényekkel írhatók le, melyekre igaz a következő azonosság (Ivanov *és mtsai.*, 2004):

$$f(\lambda x) = \lambda^{\varepsilon} f(x). \tag{1}$$

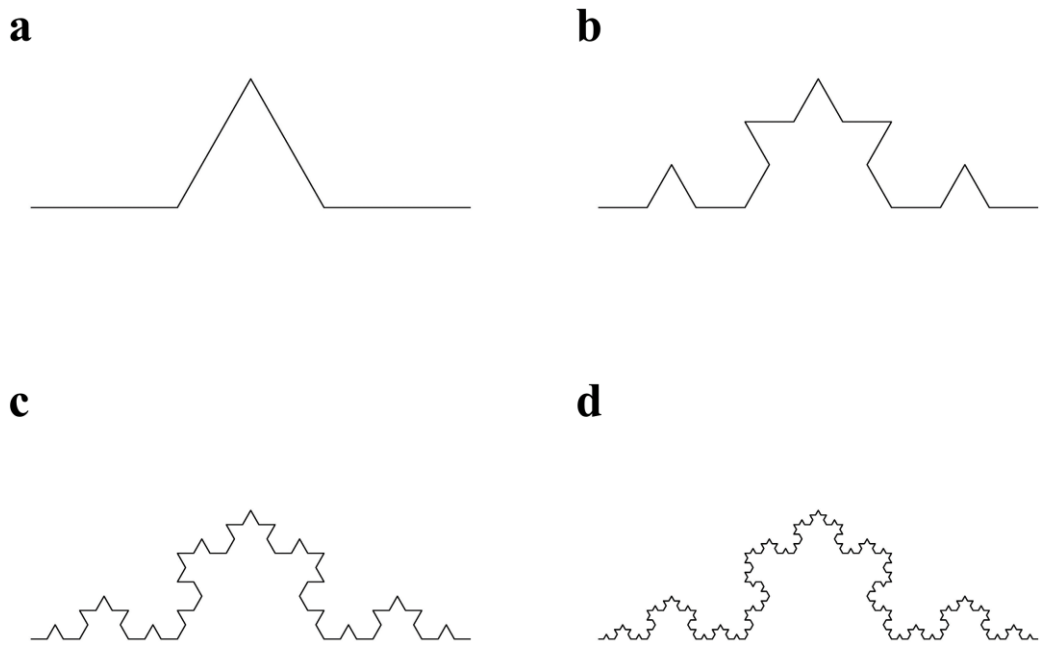
Ennek értelmében ha a vizsgált x változót valamilyen tetszőleges λ skálázási konstanssal szorozzuk (vagyis a vizsgált rendszert/folyamatot átskálázzuk), úgy a függvény értéke az eredeti skálán vett értéktől hatványfüggvény szerint változik, melynek kitevője a skálázási exponens, ε. Az (1) azonosságot

$$\frac{f(x, \lambda_1)}{f(x, \lambda_2)} = \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right)^{\varepsilon} \tag{2}$$

alakban megfogalmazva jól láthatóvá válik, hogy skálafüggetlen rendszerek esetén a rendszer valamely tulajdonságát különböző skálákon vizsgálva az nem függ az adott skálák léptékeitől, csupán azok arányától (Eke *és mtsai.*, 2002). A karakterisztikus skálával rendelkező valamint skálafüggetlen rendszerek egy kiváló, rövid összefoglalása olvasható Ivanov *és mtsai.* (2004) munkájában.

Az önhasonlóság (fraktalitás) egy, a természetben és így az élettani rendszerekben is általánosan előforduló jelenség (Mandelbrot, 1983, Bassingthwaighte *és mtsai.*, 1994, Eke, 2003). Önhasonló (szintén akár tér- akár időbeli) objektumokra jellemző, hogy azokat különböző nagyítás mellett vizsgálva lényegében ugyanazt a mintázatot figyelhetjük meg: A Koch-görbét példaként véve (**2. ábra**) annak egyes szakaszai a görbe alapmotívumának kicsinyített másai. Fraktális struktúrákat az emberi szervezetben is találunk, példaként említve a tüdő bronchusfáját (Bassingthwaighte *és mtsai.*, 1994) vagy az agy piális érhálózatát (Herman *és mtsai.*, 2001). A skálafüggetlenség és a fraktalitás úgy kapcsolódnak egymáshoz, hogy az önhasonlóság következtében a fraktális objektumok is rendelkeznek olyan tulajdonságokkal, melyek skálafüggetlen függvénnyekkel írhatók le (azaz hatványfüggvény-jellegű skálázási összefüggést mutatnak). A Koch-görbe esetén egy ilyen tulajdonság annak teljes hossza, mely a felbontóképességtől – ebben az esetben a legkisebb, még meghatározható szakasz hosszától – hatványfüggvény szerint függ $\varepsilon = \log_3 3/4 \cong -0.2619$ skálázási exponenssel. A skálázási összefüggés a Koch görbéhez hasonló, matematikai fraktálokra egzakt módon, míg a természetben előforduló (fizikai, valós) fraktálokra statisztikai

értelemben teljesül. Fontos megjegyezni, hogy szigorúan véve a fraktális struktúrák nem minden esetben általánosan skálafüggetlenek. Maradva a Koch görbe példájánál könnyedén belátható, hogy az (1) és (2) egyenletekben megfogalmazott skálázási összefüggés csak speciális λ skálázási konstansok esetén ($\lambda = 1/3^n, n\epsilon\mathbb{Z}$) teljesül, míg a általános skálafüggetlenség esetén ez tetszőleges λ mellett is igaz kéne, hogy maradjon. Ennek ellenére az irodalom a skálafüggetlenséget és a fraktalitást igen gyakran egymással rokon értelmű fogalmaknak tekinti.



2. ábra. *A Koch-görbe különböző felbontóképességek mellett szemlélve.*
A Koch-görbe egy (a), kettő (b), három (c) illetve négy (d) iterációs lépést követően (az iteráció lépései analógnak tekinthetők a felbontóképesség növelésével). Jól látható, hogy a görbe egyes szakaszai minden lépésben az előző állapot kicsinyített másai, jelezve az objektum önhasonlóságát.

Sztochasztikus időbeli folyamatok esetén a skálafüggetlenség (illetve fraktalitás) megnyilvánulása a teljesítménysűrűség-spektrumban a teljesítmény frekvenciától való, hatványfüggvény szerinti függése (Mandelbrot és Van Ness, 1968). A

teljesítménysűrűség-spektrum, $P(f)$ hatványfüggvény jellege az (1) azonosságot felhasználva és azt átrendezve

$$P(f) = \lambda^{-\beta} P(\lambda f). \tag{3}$$

alakban írható fel, ahol f a frekvencia, β pedig a skálázási exponens (mely a teljesítménysűrűség-spektrumot logaritmikus tengelyeken ábrázolva a spektrumra illeszthető egyenes meredeksége). Az ilyen jellegű teljesítménysűrűség-spektrumot az irodalom gyakran $1/f^{\beta}$ néven említi (Eke *és mtsai.*, 2002). A (3) egyenlet alapján belátható, hogy a fehérzaj, melyben minden frekvenciakomponens teljesítménye azonos, szintén kezelhető skálafüggetlen folyamatként $\beta = 0$ skálázási exponenssel. A dinamika skálafüggetlen jellege a frekvenciatartomány mellett az időtartományban is megragadható. Erre a célra leggyakrabban használt paraméter a Hurst exponens (*H*), mely úgy nyerhető, hogy a vizsgált folyamat egy bizonyos leíró statisztikai paraméterét (például varianciáját) különböző időbeli felbontóképesség mellett meghatározzuk, majd az eredményeket a skála függvényében (logaritmikus tengelyek mentén) ábrázoljuk és azokra egy hatványfüggvényt illesztünk. Az illesztett függvény log-log skálán szintén egyenesként jelenik meg, így annak meredeksége – mely lineáris skálán a függvény hatványkitevője – a Hurst exponens (Mandelbrot és Van Ness, 1968, Cannon *és mtsai.*, 1997, Eke *és mtsai.*, 2000). *H* és β egymásnak egyértelműen megfeleltethetők a

$$\beta = 2H - 1, \text{ ha } -1 < \beta < 1 \text{ és} \tag{4}$$

$$\beta = 2H + 1, \text{ ha } 1 < \beta < 3 \tag{5}$$

azonosságok alapján (Yamamoto és Hughson, 1991, Eke *és mtsai.*, 2000), melyből azonnal adódik, hogy a fehérzaj jellegű folyamatok Hurst exponense mindig 0,5. Megmutatható továbbá, hogy skálafüggetlen dinamika esetén a folyamat autokorrelációja valóban hatványfüggvényre illeszkedik (Eke *és mtsai.*, 2000), míg sztochasztikus folyamatok esetén az autokorrelációs függvény valamilyen τ karakterisztikus időállandóval jellemezhetően exponenciális lecsengésű. Ennek matematikai alapját a Wiener-Khinchin tétel adja, mely kimondja, hogy stacionárius folyamatok esetén a

teljesítménysűrűség-spektrum megegyezik az autokorrelációs függvény Fourier-transzformáltjával (Kantz és Schreiber, 2004). Visszautalva a karakterisztikus skálával rendelkező, valamint a skálafüggetlen rendszerek alapvető tulajdonságaira, időbeli folyamatok esetén a skálafüggetlen tulajdonság azt jelenti, hogy a folyamat különböző időpillanatokban vett állapotai közötti korreláció még rendkívül nagy (időbeli) távolság következtében sem csökken elhanyagolható mértékűre. A skálafüggetlen folyamatokat az irodalom szintén gyakran említi *fraktális* folyamatokként is (Eke *és mtsai.*, 2002, Kantelhardt, 2009). Fontos kiemelni, hogy míg *térbeli* fraktálok esetén az önhasonlóság dilatáció (nyújtás, újraskálázás) során minden topológiai dimenzió esetén azonosan jelenik meg, úgy *időbeli* fraktálok esetén a skálafüggetlenségnek kitüntetett dimenziója, iránya van – azaz csak az időtengely mentén van jelen, az amplitúdó tengely mentén nem (csak egy felbontásfüggő újraskálázást követően), így ezek szigorúan véve nem önhasonló, hanem ön-affin (self-affine) objektumok (Mandelbrot, 1985, Eke és mtsai., 2002).

A skálafüggetlen dinamika leírása mindössze H-ra és β-ra szorítkozva implicit módon azt feltételezi, hogy a teljesítménysűrűség-spektrum frekvencia komponensei egymástól függetlenek, hiszen a teljesítménysűrűség-spektrum nem tartalmazza a fázisokban kódolt információt. Schreiber és Schmitz (2000) definíciója szerint az előbbi tulajdonság, azaz a frekvenciakomponensek függetlensége csupán lineáris folyamatokra igaz. Ezen felül, egy globális skálázási exponens alkalmazása csupán akkor elégséges, ha a skálázási tulajdonság a folyamat során végig állandó, azaz a folyamat *monofraktális* (Eke *és mtsai.*, 2012). Ahogy korábban említésre került, az idegi sejtpopulációk közötti funkcionális kapcsolatok erősen nemlineáris, illetve sokszor nemstacionárius jelleget mutatnak, így ezek skálafüggetlen dinamikájának kellő mélységű, részletes jellemzésére a monofraktális analízis várhatóan nem elegendő. A *multifraktális* analízis ezzel szemben a skálázási jelleget nem *globális*, hanem *lokális* tulajdonságnak tekinti (Mandelbrot, 1986, Tel, 1988, Theiler, 1990), mely folyamatok esetén azt jelenti, hogy a skálázási tulajdonság időben változó jelleget mutat. Ennél fogva skálafüggetlenség leírása nem egy, hanem számos skálázási exponensen keresztül történik, melyek külön jellemzik a különböző mértékű (kisebb/nagyobb) fluktuációk eltérő skálázási tulajdonságait (Kantelhardt *és mtsai.*, 2002, Kantelhardt, 2009, Eke *és mtsai.*, 2012, Mukli *és mtsai.*, 2015). Számos tanulmány igazolta továbbá, hogy egy folyamat multifraktalitásának

mértéke igen erős összefüggést mutat annak nemlineáris jellegével is (Ashkenazy *és mtsai.*, 2001, Ashkenazy *és mtsai.*, 2003, Gomez-Extremera *és mtsai.*, 2016, Bernaola-Galvan *és mtsai.*, 2017), így a multifraktális formalizmus egy megfelelő választásnak adódik potenciálisan komplex, sok tényező által nemlineárisan regulált folyamatok dinamikájának jellemzésére.

Számos élettani folyamatról – ilyen például a szívritmusvariabilitás, a nyugalmi járásritmus, az ioncsatornákon keresztül folyó ionáramok fluktuációja – igazolódott annak skálafüggetlen, fraktális jellege (Bassingthwaighte *és mtsai.*, 1994). Ezt követően Ivanov *és mtsai.* (1999) megmutatták, hogy a szívritmus variabilitás nem csupán mono- de valójában multifraktális dinamikát követ. Ez a felismerés – mely multifraktális dinamika jelenlétét elsőként igazolta élettani rendszerekben – lényegében elvezetett azon tudományterület kialakulásához, melynek célja az élettani folyamatok multifraktális dinamikájának vizsgálata. E területen végzett kutatások igazolták többek között a szívritmus variabilitás mellett (Ivanov *és mtsai.*, 2001) a testtartás (Ashkenazy *és mtsai.*, 2002) és a motoros koordináció (Ihlen és Vereijken, 2013) multifraktális jellegét is. A szívritmus variabilitásának multifraktális elemzésével továbbá rendkívül jól nyomon követhetőek voltak az indukált szimpatikus illetve paraszimatikus blokád eltérő hatásai (Amaral *és mtsai.*, 2001), valamint a multifraktális jelleg beszűkülésén keresztül a krónikus, pangásos szívelégtelenség is kimutathatóvá vált (Ivanov *és mtsai.*, 1999, Ivanov *és mtsai.*, 2001, Ivanov *és mtsai.*, 2004). Ezen tanulmányok mind demonstrálták a multifraktális analízisben rejlő alaptudományos és klinikai potenciált is.

Idegtudományi vizsgálatok szintén igazolták az agynak mind struktúrájában, mind konnektivitásában jelenlévő, alapvető jelentősségű (geometriai) fraktális tulajdonságát (Bullmore és Sporns, 2009, Werner, 2010). Továbbá a spontán idegi aktivitás is ismerten skálafüggetlen dinamikát követ, mely számos, egymástól alapvetően különböző mérési módszerrel kimutatható (Eke és Herman, 1999, Linkenkaer-Hansen *és mtsai.*, 2001, Thurner *és mtsai.*, 2003, He, 2011, Herman *és mtsai.*, 2011). A lokális neurális dinamika monofraktális jellegének igazolását követően először fMRI vizsgálatokkal (Shimizu *és mtsai.*, 2004, Wink *és mtsai.*, 2008), majd további idegi képalkotó eljárásokkal (Dzung, 2010, Ciuciu *és mtsai.*, 2012, Zilber *és mtsai.*, 2012, Zhang *és mtsai.*, 2015b) sikerült az agyi aktivitás multifraktalitását is igazolni. Végül, ugyan a dinamikus funkcionális konnektivitás bizonyos aspektusainak skálafüggetlen

jellegét is sikerült megmutatni (Gong *és mtsai.*, 2003, Stam és de Bruin, 2004, Van de Ville *és mtsai.*, 2010), az agyi funkcionális kapcsolati hálózatok tér-időbeli dinamikájának multifraktális jellegét korábbi tanulmány – legjobb tudomásom szerint – még nem közölte.

1.5 Önszerveződő kritikalitás

A tér- és időbeli események eloszlásában illetve dinamikájában megjelenő skálafüggetlenség igen jellegzetes tulajdonsága az úgynevezett kritikus állapotban lévő rendszereknek (Stanley, 1971). Kritikus állapot olyan rendszerekre lehet jellemző, melyeket sok, egymáshoz hasonló és egymással kölcsönhatásba lépő elem épít fel, mint például a víz, vagy valamilyen mágneses anyag, például vas (Beggs és Timme, 2012). Sok, ezekhez hasonló rendszer esetében egy bizonyos külső kontroll-paraméter megfelelő hangolásának következtében a rendszer globális viselkedésében, tulajdonságaiban alapvető változás áll be, a rendszer úgynevezett fázisátmeneten megy keresztül. Ilyen külső kontroll-paraméter lehet például a hőmérséklet, melyet víz esetében fokozatosan 0 °C alá csökkentve a víz folyékonyból szilárd halmazállapotúvá válik (megfagy), illetve a vas esetében, mely megfelelő hőmérséklet fölé hevítve elveszíti addigi mágnesességét. A jelenség egyszerűen – a teljesség igénye nélkül – szemléltethető a széleskörűen vizsgált, a vas mágneses tulajdonságát modellező Ising modellen keresztül (Brush, 1967). A modell egy rács formájában szemléltethető, melynek minden cellájában egy 'spin' található. A spinek számára csak két irány megengedett (-1 és +1 jelöléssel). Ezen felül a spinek ferromagnetikus kölcsönhatásban vannak közvetlen szomszédaikkal, melyben alacsonyabb energiájú állapotot jelöl, ha a két szomszédos spin iránya azonos. Így lehetőség nyílik kisebb-nagyobb csoportok létrejöttére, mely csoportokon belül a spinek iránya megegyezik. Ebben a modellben ésszerűen definiálható a korrelációs távolság a rendszeren belüli átlagos csoportméret függvényeként, mely általánosan jól jellemzi a rendszert és annak állapotát. A modell alapján alacsony hőmérsékleten a spinek irányát alapvetően az egymással való kölcsönhatásaik befolyásolják, melynek következtében végül lényegében az összes spin azonos (-1 vagy +1) irányba áll be, így létrehozva a vas mágneses tulajdonságát. Ezzel szemben a rendszert igen magas hőmérsékletre hevítve a hő által közölt energia – legyőzve a szomszédos spinek egymásra kifejtett hatását – a

spineket ki tudja mozdítani az egymáshoz képest rendezett állapotukból. Ekkor a spinek irányát elsősorban a közölt termikus energia ’véletlen’ jellege határozza meg, melynek következtében a spinek véletlenszerűen helyezkednek a két irány valamelyikébe és így a globális rendezetlenség következtében a vas mágneses tulajdonsága elvész. Ebben az állapotban az átlagos csoportméret kicsi (de jól definiált), valamint a csoport méretek eloszlása exponenciális lecsengést mutat, azaz a nagyméretű csoportok rendkívül ritkák. A két fázis határán – amikor a hő által közölt energia összemérhető a szomszédos spinek közötti kölcsönhatások energiájával – azonban egy átmeneti állapot jelenik meg, melynek során a közölt termikus energia véletlen jellegének következtében folyamatosan különböző méretű, véges életidejű csoportok jönnek létre illetve bomlanak fel. Ennek különlegessége, hogy a kialakuló, azonos irányítottságú spineket tartalmazó csoportok méretének valamint életidejének eloszlása hatványfüggvényre illeszkedik. Ez az állapot a kritikus állapot, melynek során tehát a rendszer hosszú távú, hatványfüggvény jellegű korrelációval jellemezhető és megfelelő tulajdonságain keresztül vizsgálva skálafüggetlen dinamikát mutat (Stanley, 1971, Bak *és mtsai.*, 1987, Ivanov *és mtsai.*, 2004, Beggs és Timme, 2012).

Önszerveződő kritikalitás (self-organized criticality, SOC) jelenségéről akkor beszélhetünk, amikor a rendszer kritikus állapotban van, azonban a külső kontroll-paraméter kísérletileg nem befolyásolt, vagy éppen nem ismert (Bak *és mtsai.*, 1988, Bullmore *és mtsai.*, 2009). Az önszerveződő kritikus rendszerek leírására éppen az késztette Bakot és munkatárasait, hogy megmagyarázzák, miért annyira gyakori a természetben a skálafüggetlen, $1/f^{\beta}$ jellegű dinamika (Bak *és mtsai.*, 1987). Azóta kiderült, hogy kritikus rendszerekben nem csupán monofraktális, de multifraktális dinamika is kialakulhat (Tebaldi *és mtsai.*, 1999, Lima *és mtsai.*, 2017). A jelenség leggyakrabban használt modellje a Bak-Tang-Wiesenfeld (vagy egyszerűbb nevén homokdomb, illetve angolul sandpile) modell, melyben egy homokdombra véletlenszerűen homokszemeket ejtünk. Ezek a homokdomb méretétől függően azt addig növelik, míg a homokszemek száma az adott cellában – és így a domb ’meredeksége’ – egy előre meghatározott küszöböt meg nem halad. Az ekkor beeső homokszem – az adott cella homokszemeinek szomszédos cellákba történő áthelyezésén keresztül – lavinát, majd esetlegesen újabb lavinákat megindítva a homokdombot átrarendezi mindaddig, míg az összes homokszem nyugalmi állapotba nem kerül. A kritikus állapot a perturbációk

által keltett lavinák méretében és életidejében ragadható meg, melyek hatványfüggvény eloszlást követnek, illetve a rendszert valamilyen globális paraméterén (például az adott időpillanatban a rendszerben található homokszemek számán) keresztül vizsgálva az skálafüggetlen dinamikát mutat (Bak *és mtsai.*, 1987). A SOC egy rendkívül nagyhatású modellnek bizonyult, melyet azóta számos tudományterületen (úgy mint fizika, élettan, csillagászat vagy éppen közgazdaságtan) alkalmaznak a skálafüggetlen tulajdonságok magyarázatára (Bak, 1996).

Az önszerveződő kritikalitás gondolata az idegtudományokra is nagy hatással volt. Az agy és a önszerveződő kritikus rendszerek működése számos hasonlóságot mutat, mint például a kölcsönhatások fontossága, a tér- és időbeli skálafüggetlen jelleg, valamint a számtalan lehetséges metastabil állapot jelenléte, ezért a SOC egy igen kézenfekvő modell az agyműködés bizonyos aspektusainak értelmezésére (Bullmore *és mtsai.*, 2009). A neurális aktivitás skálafüggetlen jellegének felfedése óta számos tanulmány magyarázta azt az agyműködés esetleges önszerveződő kritikus jellegével (Linkenkaer-Hansen *és mtsai.*, 2001, Freeman *és mtsai.*, 2003, Van Orden *és mtsai.*, 2003, Chialvo, 2004, Stam, 2005). Egyes kutatások szimulációkon keresztül (de Arcangelis *és mtsai.*, 2006), míg mások kísérletileg, explicit módon demonstrálták a kritikus jelleg jelenlétét az idegi működésben például neuron hálózatokban létrejövő lavina eseményeken (Beggs és Plenz, 2003) illetve azonosítható fázisátmeneteken (Freeman *és mtsai.*, 2003) keresztül. Mindazonáltal, számos tanulmány véli úgy, hogy az ilyen irányú bizonyítékok nem kellően meggyőzőek (Wagenmakers *és mtsai.*, 2005, Bedard *és mtsai.*, 2006, He *és mtsai.*, 2010) és az agyműködés kritikus jellege továbbra is intenizív vita tárgyát képezi az idegtudományokban (Beggs és Timme, 2012).

2. Célkitűzések

A dinamikus konnektivitás területén eddig megjelent közlemények alapján megállapítható, hogy a jelenlegi DFC kutatások fókuszában főleg a hálózati topológia egyre részletgazdagabb, idő függvényében történő leírása szerepel, míg maga a dinamika jellemzése többnyire egyszerűbb paraméterekkel és módszerekkel történik, mint például a varianca vagy szórás, illetve esetlegesen a teljesítménysűrűség-spektrum vizsgálata (Preti *és mtsai.*, 2017). Korábbi közleményeknek köszönhetően (Gong *és mtsai.*, 2003, Stam és de Bruin, 2004, Van de Ville *és mtsai.*, 2010) azonban tudjuk, hogy a DFC temporális strukturáltsága összetettebb, mintsem az egyszerű, első- vagy másodrendű statisztikai változókkal kellő részletességgel leírható lenne. Mi több, az agyi dinamika ismert multifraktális jellege és az agyi kapcsolatok nemlineárs volta valószínűsíti, hogy az egyszerű, monofraktális analízis szintén nem elegendően precíz a dinamikai tulajdonságok megragadására. Mivel a DFC multifraktális jellegét korábbi tanulmány még nem vizsgálta, így PhD kutatásom fő témájának ezen kérdés vizsgálatát választottam. A dinamikus konnektivitás multifraktális jellegének bizonyításával nem csupán az agyi működés egy eddig feltáratlan aspektusát sikerülne igazolni, mely közelebb vihet az agyműködés mélyebb megértéséhez, de az ezen módszertanon alapuló vizsgálatok potenciálisan új biomarkerekkel szolgálhatnak későbbi klinikai kutatásokhoz is, melyek segíthetnek az agyat érintő patológiás állapotok etiológiájának jobb megértésében, diagnosztikájában vagy progressziójának követésében.

Ezen motivációk talaján a következő célok megvalósítását tűztem ki célul PhD tanulmányaim során:

i. Egy olyan elemzési keretrendszer felállítása, melynek segítségével az agyi funkcionális konnektivitás dinamikusan vizsgálható és így az agy, mint komplex rendszer tér-idő dinamikája egyszerűen megragadható.

ii. Ennek segítségével a dinamikus funkcionális konnektivitás időbeli fluktuációiban valódi multifraktális jelleg azonosítása, annak statisztikailag rigorózus tesztelése és így igazolása.

iii. Mivel a DFC-t dinamikus gráfelméleti analízis segítségével vizsgáltam, így indokoltnak tartottam a hálózat topológiájának különböző aspektusait jellemző paraméterek skálafüggetlen tulajdonságainak összevetését is.

iv. A globális hálózati topológián felül a különböző agyi régiók között kialakuló, egyéni funkcionális kapcsolatok esetleges multifraktális jellegét is fontosnak tartottam megvizsgálni, hiszen az egyéni kapcsolatok szintjén is eddig csupán azok monofraktális jellegére vonatkozóan találtam közleményt.

v. Az egyéni kapcsolatok elemzése során érdemesnek tartottam megvizsgálni, hogy azok skálafüggetlen tulajdonságaik alapján mutatnak-e valamilyen térbeli rendeződést, topológiát az agy különböző területein.

3. Módszerek

3.1 Mérési személyek, mérési elrendezések

A DFC multifraktális jellegét két különálló tanulmányban vizsgáltuk. Első tanulmányunkban a prefrontális kéreg (prefrontal cortex, PFC) funkcionális konnektivitásának dinamikáját vizsgáltuk nyugalmi állapotban, közeli-infravörös spektroszkópiával, tizennégy fiatal, egészséges egyénen (átlagéletkor 23±2,2 év). A vizsgálatban résztvevők nem szenvedtek semmilyen neurológiai, pszichiátriai vagy kardiovaszkuláris betegségtől. Egy esetben az egyénről rögzített mérési anyag nem megfelelő optód-illeszkedés miatt a további analízisből kizárásra került (lásd alább), kialakítva a végső n_1=13 (7 nő és 6 férfi) vizsgálati elemszámot. A vizsgálat során minden személy esetén megközelítőleg 30 percen keresztül regisztráltuk az agyi vértartalom fluktuációit (és ezen keresztül az idegi aktivitást, lásd alább) a prefrontális kéregben. A méréseket egy csendes, elsötétített szobában végeztük. A vizsgálat résztvevői a mérés ideje alatt egy kényelmes karosszékben ültek ébrenlét mellett csukott szemmel, mellőzve bármilyen nemű mozgást és beszédet.

Második tanulmányunkban a teljes agykérgen vizsgáltuk a konnektivitási dinamikát elektroenkefalográfiával, nyugalmi állapotban, nyitott és csukott szem mellett. A vizsgálatban n_2=24 fiatal, egészséges egyén vett részt (átlagéletkor = 24,3±2,4 év, 12-12 nő és férfi, összesen 6 balkezes), mely elemszám korábban végzett előkészítő vizsgálatok statisztikai power-analízise alapján került meghatározásra. A vizsgálat résztvevőinek egyike sem rendelkezett semmilyen neurológiai illetve pszichiátriai kórelőzménnyel. A vizsgálati személyek ezen felül nem fogyaszthattak semmilyen stimulánst (például koffeint) a mérést megelőző legalább 4 órában, valamint a vizsgálatot megelőző éjjelen legalább 6 órát kellett aludniuk. A méréseket egy csendes, elsötétített szobában végeztük, ahol a résztvevőknek egy kényelmes karosszékben kellett ülniük mozdulatlanul egy számítógép kijelzőjével szemben. A nyugalmi EEG-mérést először nyitott szemmel (eyes open, EO) végeztük, mialatt a vizsgálatban részt vevő egyént arra kértük, hogy a képernyőn megjelített pontra fókuszáljon, így csökkentve a szemmozgásból eredő, mérést zavaró hatásokat. Ezt követően zárt szemmel (eyes closed, EC) is megismételtük a mérést, melynek során az egyénnek továbbra is mozdulatlanul,

de ébren kellett maradnia. Ez a mérési elrendezés így végül négy vizsgálati csoportot eredményezett: női nyitott szemmel (female eyes open, F_{EO}), női zárt szemmel (female eyes closed, F_{EC}), férfi nyitott szemmel (male eyes open, M_{EO}) és férfi zárt szemmel (male eyes closed, M_{EC}). A regisztrált EEG-jeleket valós időben figyelve a mérést mindkét állapotban addig folytattuk, amíg 305-305 másodperc, lehetőleg zaj és artefakt mentes regisztrátumot rögzíteni tudtunk. Ez minden mérés esetében összesen legfeljebb 20 percet vett igénybe.

Mindkét vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága támogatta, valamint a vizsgálatban résztvevő minden személy a mérést megelőzően (szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően) írásos beleegyező nyilatkozatot tett.

3.2 Funkcionális közeli-infravörös spektroszkópia – fNIRS

Az fNIRS mérési módszer a közeli-infravörös tartományba (near-infrared, NIR, megközelítőleg 700-1000 nm) eső fotonok jó szöveti penetrációs képességén alapszik, melynek következtében ezen fotonok képesek áthatolni a bőrön, koponyán, cerebrospinális folyadékon és agyhártyákon, így elérve az agykérget (Jobsis, 1977b). Egy fNIRS-eszköz alapegysége egy fényforrásból és egy detektorból áll. A fényforrás által kibocsájtott fotonok az agykéregbe jutva ott egyrészt abszorbeálódnak a szöveti kromofórokon, másrészt egy részük szóródás útján eljut a néhány cm távolságban elhelyezett detektorhoz. A közeget optikailag homogénnek tekintve az abszorpció mértéke a módosított Beer-Lambert törvény (Cope *és mtsai.*, 1988, Kocsis *és mtsai.*, 2006) alapján a következő képlettel számítható:

$$A = ln\frac{I_{be}}{I_{det}} = L_p\mu_a + G, \qquad (6)$$

ahol A az attenuáció, I_{be} a beeső, I_{det} a detektált fény intenzitása, L_p a fotonok által átlagosan megtett út hossza, μ_a a szövet abszorpciós koefficiense, és G egy geometriai paraméter, mely a szóródás hatására bekövetkező intenzitás-csökkenést jelképezi. Amennyiben G-t konstansnak tekintjük, úgy az attenuáció megváltozása G-től és így a szóródástól függetlenné válik, és az attenuációban bekövetkező változások a differenciált,

módosított Beer-Lambert törvény (Cope *és mtsai.*, 1988, Kocsis *és mtsai.*, 2006) alapján számíthatók:

$$\Delta A = ln\frac{I_{det,1}}{I_{det,2}} = L_p \Delta\mu_a, \quad (7)$$

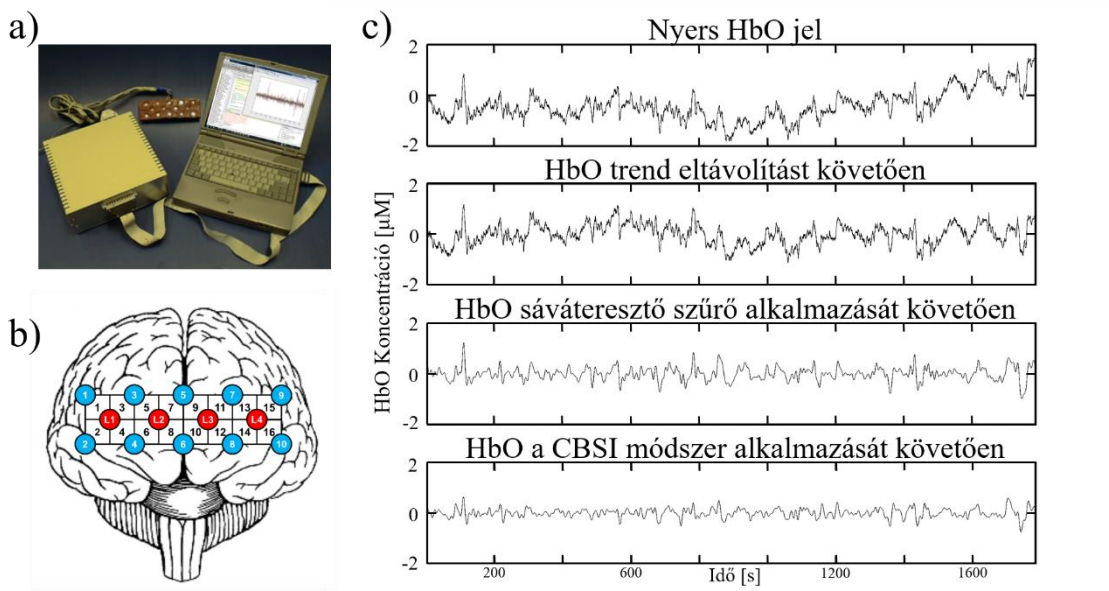
ahol $I_{\mathrm{det},1}$ és $I_{\mathrm{det},2}$ a detektált fény intenzitása két időpontban. Fiziológiás körülmények között az agykéregbe jutott fotonok abszorbciójáért és így az attenuációért felelős szöveti kromofórok közül számottevően csupán az oxigenált és deoxigenált hemoglobin koncentrációja változik (Uludag *és mtsai.*, 2004). Ezen molekulák abszorpciója a NIR-tartományban jól elkülönül (Bunce *és mtsai.*, 2006), így – tekintve, hogy *L* mérhető (Cope *és mtsai.*, 1988) illetve becsülhető (Hiraoka *és mtsai.*, 1993) – az attenuáció változásait legalább két, megfelelően megválasztott hullámhossz mellett monitorozva a HbO és HbR koncentrációkban bekövetkező változások számíthatók, és időben nyomon követhetők (Cope *és mtsai.*, 1988, Kocsis *és mtsai.*, 2006). Több hullámhossz egyidejű alkalmazása a mérést pontosítja (Cope, 1991).

Tanulmányunk során méréseinket egy Britton Chance professzor (NIM Inc., University of Pennsylvania, USA) által fejlesztett és építtett fNIRS eszközzel végeztük (**3. ábra**, a). A rendszer 4 fényforrásból és 10 detektorból állt, melyek elrendezése 16 agyi régió egyidejű monitorozását tette lehetővé. A detektorok a fényforrásoktól 2,5 centiméterre helyezkedtek el, melynek eredményeképp a NIR fotonok megközelítőleg 1.25 cm mélységig voltak képesek a szövetbe hatolni, így elérve a kéregállományt (Hiraoka *és mtsai.*, 1993, Firbank *és mtsai.*, 1998). A rendszer három hullámhossz mellett (730, 805 és 850 nm) monitorozta az attenuáció változásait, 3 Hz-es mintavételi frekvencia mellett. Az optód a vizsgált személy homlokára úgy került felhelyezésre, hogy megközelítőleg lefedje az anterior PFC-t, illetve részben a dorzo- és ventrolaterális PFC-t (**3. ábra**, b). A méréshez használt eszköz eredeti konfigurációjának részletes specifikációi és tesztelése Chance *és mtsai.* (2007) közleményében található.

3.2.1 Az fNIRS-jelek előfeldolgozása

Az adatok előfeldolgozását saját fejlesztésű programkódjaink felhasználásával, Matlab 2012a (The Mathworks, Natick, MA, USA) környezetben végeztem. A nyers fNIRS-jelek minőség-ellenőrzése során a Tian *és mtsai.* (2009) által javasolt módszertant követtük. Ennek részeként a nyers fNIRS-jeleket folytonos hullám transzformációnak (angolul

continuous wave transformation) vetettük alá (a Gauss-függvény negyedik deriváltját használva analizáló hullámfüggvényként), mely láthatóvá tette a jel periodikus komponenseit. A szívműködés, légzés és spontán vazomóció periodikus hatásai (megközelítőleg 1, 0,3 és 0,1 Hz-nél, megfelelően megválasztott analizáló hullám segítségével) jól láthatóvá válnak, így ezen komponensek minden csatornán történő egységes jelenléte a megfelelő mintavételezést (azaz optód megfelelő illeszkedését) bizonyítja (Tian *és mtsai.*, 2009). Ennek alapján egy női egyén került kizárásra nem megfelelő optód-illeszkedés miatt. A vizsgálatban résztvevők nyers adatai ezt követően a következő három lépésen mentek keresztül (**3. ábra**, c): i) az fNIRS-jelekből kivontuk az első- és másodrendű trendeket, így eltávolítva a jelben esetlegesen jelen lévő lassú sodródást (Zhang *és mtsai.*, 2015a). Ezt követően ii) sáváteresztő szűrőt alkalmaztunk 0.01 és 0.1 Hz-es határfrekvenciákkal, hogy eltávolítsuk a magasfrekvenciás, szisztémás eredetű oszcillációkat, mint például szívműködés vagy légzés pulzatilis hatásai (Tian *és mtsai.*, 2009). Végül, iii) korreláció alapú jeljavítást (correlation based signal improvement, CBSI) alkalmaztunk, mely egy Cui *és mtsai.* (2010) által közölt eljárás és fNIRS jelek szisztémás- illetve mozgás-eredetű zajoktól való megtisztítására szolgál, valamint ezzel egyidejűleg az idegi aktivitáshoz erősebben kapcsolódó komponens kiemelésére is alkalmas. A módszer lényege, hogy míg a Buxton *és mtsai.* (1998) által fejlesztett ballon modell alapján az idegi aktivitás során a HbO és HbR komponensekben bekövetkező koncentrációváltozások antikorreláltak, addig a szisztémás pulzatilis és mozgás-eredetű hatások a két komponens koncentrációjában korrelált változásokat keltenek (Buxton *és mtsai.*, 2004, Cui *és mtsai.*, 2010). A Cui *és mtsai.* (2010) által közölt modell alapján a HbO és HbR idősorokból leválasztható azok teljesen antikorrelált komponense, mely jel így alkalmas az idegi aktivitás vizsgálatára (Cui *és mtsai.*, 2010, Scholkmann *és mtsai.*, 2014, Racz *és mtsai.*, 2017). Minden további analízishez a fent említett három lépéssel előkezelt HbO és HbR jelek összegeként adódó teljes hemoglobin (HbT) adatsorokat használtuk (Mesquita *és mtsai.*, 2010).



3. ábra. *fNIRS-rendszer az agyi aktivitás monitorozására.*
(a) A méréshez használt fNIRS-rendszer a hozzá tartozó vezérlő egységgel, valamint az adatok rögzítésére szolgáló személyi számítógéppel. (b) A fényforrások (piros) és detektorok (kék) kiosztása a prefrontális kéreg 16 régiójának monitorozását teszi lehetővé. (c) A nyers fNIRS jel előkezelése során alkalmazott különböző lépések hatása jól megfigyelhető egy demonstratív HbO jelen.

3.3 Elektroenkefalográfia – EEG

Második tanulmányunk során méréseinket egy kereskedelmi forgalomban kapható, Emotiv Epoc+ vezeték nélküli EEG rendszerrel (Emotiv Systems Inc., San Francisco, CA, USA) végeztük, mely 14 agyi régió aktivitását képes egyidejűleg rögzíteni. Az elektródák elhelyezkedése a nemzetközi 10-20-as rendszernek megfelelő, mely lehetőséget nyújt az AF3, F3, F7, FC5, T7, P7, O1, O2, P8, T8, FC6, F8, F4 és AF4 agyi régiók monitorozására. A rendszer a T7 és T8 csatornák átlagolt jelét használja referenciaként, valamint további CMS/DRL referencia elektródák találhatók a P3 és P4 pozíciókban. Az eszköz az elektromos tér változásait 2048 Hz-es mintavételi frekvencián detektálja, mely belsőseg szűrve van a 0.2-45 Hz-es tartományra, valamint ezen felül a hálózati zaj eltávolítása érdekében az 50 és 60 Hz-es szűk tartományok is eltávolításra kerülnek. Ezt követően a regisztrált idegi aktivitás 128 Hz-es mintavételi frekvencia

mellett kerül továbbításra egy személyi számítógépre. Az eszközről további részletes információ a https://www.emotiv.com/epoc/ oldalon található, valamint tobábbi, az eszköz validálását szogláló független publikációk a https://www.emotiv.com/category/independent-studies/ cím alatt érhetők el. A mérési adatokat az eszközhöz biztosított Emotiv Xavier TestBench™ szoftverrel rögzítettük egy asztali számítógépre. A szoftver lehetőséget biztosított az elektróda-illeszkedés minőségének ellenőrzésére illetve a rögzített idegi aktivitás valós idejű követésére. Minden mérést a program által jelzett legjobb illeszkedés mellett végeztünk.

3.3.1 Az EEG-jelek előfeldolgozása

A nyers EEG-jelek zajszűréséhez a szabadon hozzáférhető EEGLAB programcsomag (Delorme és Makeig, 2004) függvényeit, valamint saját fejlesztésű programkódokat használtunk, Matlab 2012a környezetben. Független komponens analízis (independent component analysis, ICA) segítségével (Hyvarinen és Oja, 2000) a regisztrátumokat először lineárisan független komponenseikre bontottuk. Ezt követően azonosítottuk a szemmozgás, pislogás valamint izomaktivitás eredetű zaj-komponenseket azok teljesítménysűrűség-spektruma, vizuális megjelenése és az agykérgen való térbeli eloszlása alapján (Gabard-Durnam *és mtsai.*, 2018). Ezek eltávolítása után a megmaradt (idegi aktivitáshoz kötődő) komponenseket inverz ICA-transzformációval alakítottuk vissza az eredeti, 14-csatornás kiterjesztésre. Az így megtisztított EEG-jeleket ezt követően sáváteresztő szűrő segítségével az EEG-analízisben tradicionálisan alkalmazott frekvenciatartományokra bontottuk (Stam és de Bruin, 2004): δ 0,5-4 Hz; θ 4-8 Hz; α 8-13 Hz; β 13-30 Hz és γ 30-45 Hz. Minden további analízist az így előkezelt jeleken, valamint a teljes, szélessávú 0.2-45 Hz-es tartományt átfogó EEG-jeleken végeztünk. Minden regisztrátum első és utolsó 2 másodperce eltávolításra került, így eredményezve 301s * 128Hz = 38528 adapont hosszú adatsorokat.

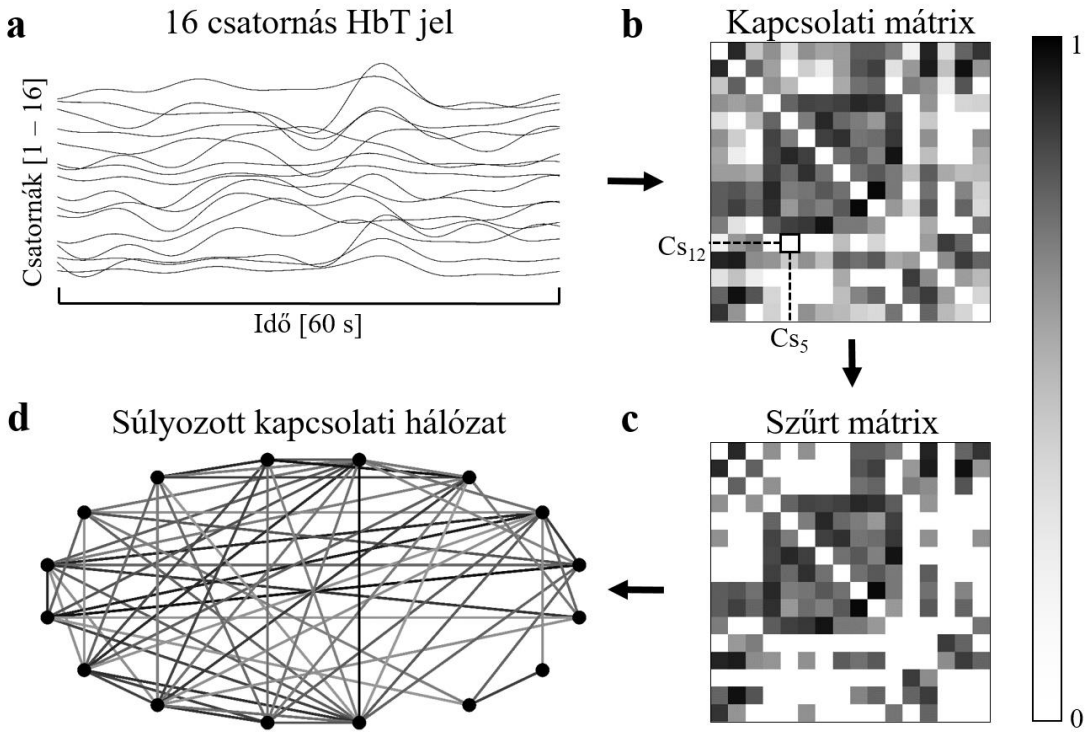
3.4 Dinamikus funkcinonális konnektivitási analízis

3.4.1 Dinamikus kapcsolatok vizsgálata fNIRS-jeleken Pearson-féle keresztkorreláció segítségével

Két agyi régió közti funkcionális kapcsolat becsülhető a két területen regisztrált lokális hemodinamikai fluktuációk keresztkorrelációjában (Biswal *és mtsai.*, 1995). A funkcionális kapcsolat erőssége megragadható a Pearson-féle korrelációs együttható, r_{AB} segítségével (Bullmore és Sporns, 2009, Chuang és Sun, 2014), mely a

$$r_{AB} = \frac{\sum_{t=1}^{T}(A_t - \bar{A})(B_t - \bar{B})}{\sqrt{\sum_{t=1}^{T}(A_t - \bar{A})^2(B_t - \bar{B})^2}} \tag{8}$$

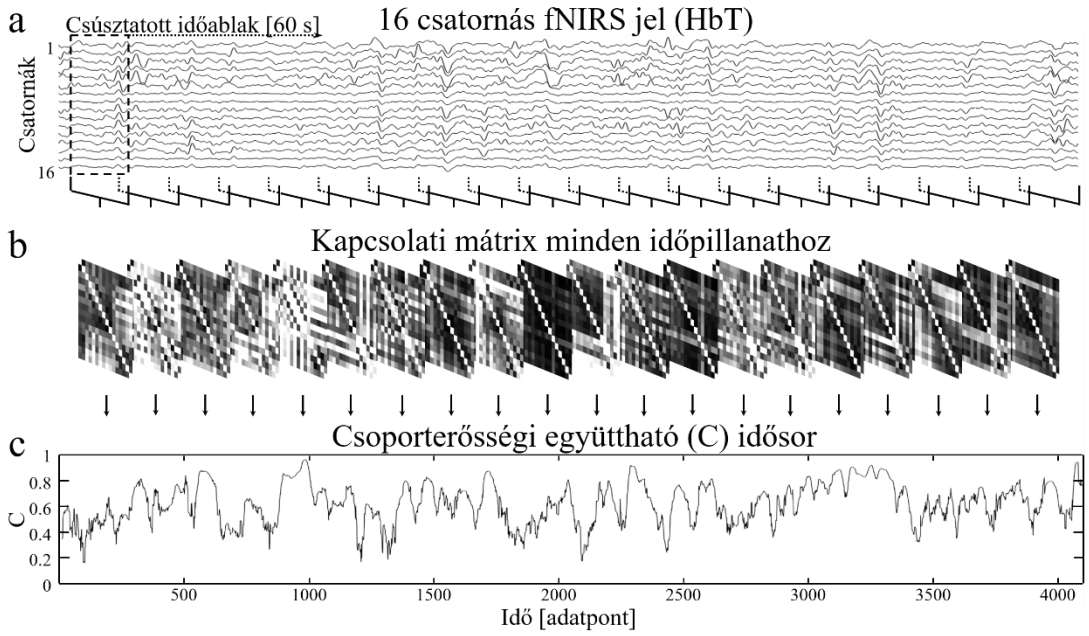
képlet alapján számítható, ahol A_t és B_t két csatornához (agyi területhez) tartozó HbT-jel, $\bar{A}$ és $\bar{B}$ a két folyamat átlaga, t az aktuális időpillanat és T a teljes regisztrátum hossza. Többcsatornás regisztrátumok esetén, mint amilyen a 16-csatornás HbT-jel (**4. ábra**, a) r_{AB}-t minden lehetséges csatornapárra kiszámítva egy szimmetrikus keresztkorrelációs (kapcsolati) mátrixot kapunk (**4. ábra**, b). Ezt követően ebből a mátrixból a gyenge, zavaró illetve hamis (zaj) kapcsolatokat küszöbértékhez történő viszonyítással eltávolítjuk (**4. ábra**, c) (Bullmore és Sporns, 2009, Rubinov és Sporns, 2010). Az irodalomban jelenleg nincs alapvetően elfogadott módszer ezen küszöbérték pontos, független meghatározására, helyette többnyire a teljes analízis és kiértékelés számos küszöbérték mellett megismétlésre kerül. A küszöbértékkel történő kezeléssel kapott kapcsolati mátrixok (minden küszöbértékhez) egyértelműen meghatároznak egy gráfot, mely ezt követően hálózatelméleti paramétereken keresztül kvantitatív módon jellemezhető (**4. ábra**, d). A küszöbértékkel történő kezelés alapvetően két módon történhet (Rubinov és Sporns, 2010): i) a mátrixban megmaradó értékeket (azaz a gráf éleinek súlyait) 1-el helyettesítjük, tehát csupán a kapcsolatok meglétét/hiányát vesszük figyelembe, így bináris gráfokhoz jutva. A másik lehetőség, hogy ii) a megmaradó értékek megtartják a koefficiens értékét, így súlyozott gráfokhoz jutunk. Mivel a hálózat binarizálása jelentős információvesztéssel jár, súlyozott gráfokon számított paraméterek pedig értelemszerűen érzékenyebbek az élek súlyában bekövetkező változásokra, így vizsgálatunk során mi is ez utóbbi módszertant követtük.



4. ábra. *Funckionális konnektivitás vizsgálata hálózatelméleti megközelítésben*
A 16-csatornás HbT-jelen (a) csatornapáronként kiszámított kétváltozós statisztikai paraméterek – jelen esetben Pearson-keresztkorrelációs együtthatók – egy kapcsolati mátrixba rendezhetők (b), melynek sorai és oszlopai az adott csatornáknak – itt a prefrontális kéreg régióinak – felelnek meg. Ebből a mátrixból a gyenge, hamis kapcsolatok küszöbértékhez való viszonyítással eltávolíthatók, így eredményezve egy szűrt kapcsolati mátrixot (c). Ez a mátrix egyértelműen meghatároz egy súlyozott, irányítatlan gráfot (d), mely különböző hálózatelméleti paramétereken keresztül kvantitatív módon jellemezhető. A hálózatban az élek árnyalata azok súlyát jelképezi.

A funkcionális konnektivitás dinamikus jellegének megragadására csúsztatott időablakos analízist (Chang és Glover, 2010, Li *és mtsai.*, 2015) végeztünk minden egyén 16-csatornás HbT regisztrátumán (**5. ábra**, a). Ennek során egy 60 másodperces időablakot (Hutchison *és mtsai.*, 2013b, Li *és mtsai.*, 2015) futtattunk végig a teljes regisztrátumon, adatpontonként léptetve. Az analízis minden lépése során elvégeztünk a fent leírt konnektivitási analízist az adott időablakba eső jelszakaszon, így minden időpillanathoz kaptunk egy szimmetrikus keresztkorrelációs mátrixot (**5. ábra**, b). Ezen mátrixok számos különböző küszöbérték mellett kerültek kiértékelésre. A küszöbértéket

0,05 és 0,7 között változtattuk, 0,05-ös léptékkel. Az így kapott (dinamikus) gráfokon három globális hálózatelméleti paraméter időbeli fluktuációját vizsgáltuk, a Denzitását (density, D), a Csoporterősségi együtthatóét (clustering coefficient, C) illetve a Hatékonyságét (efficiency, E, lásd alább). Mivel a vizsgált hálózatelméleti paramétereket minden időpillanatban kiszámítottuk, így azokról végül egy idősort nyertünk (**5. ábra**, c), mely a funkcionális hálózat tér-idő dinamikáját ragadja meg. A további analízist így végül 3 hálózatelméleti paraméter * 13 egyén * 14 küszöbérték = 546 idősoron végeztük el (egy ablakméret esetén).



5. ábra. *Dinamikus funkcionális konnektivitási analízis csúsztatott időablakos módszer és gráfelmélet alkalmazásával*
A 16-csatornás HbT regisztrátumon (a) egy időablakot futtatunk végig – jelen esetben 60 másodperc, adatpontonként léptetve – és minden időpillanatban elvégezzük a **4. ábrán** összefoglalt konnektivitási analízist. Ennek eredményeképpen egy dinamikusan változó kapcsolati mátrixot kapunk (b), mely a küszöbértékkel történő kezelést követően szintén minden időpillanatban jellemezhető különböző hálózatelméleti paraméterekkel – mint például a Csoporterősségi együtthatóval –, így eredményezve az analízis kimenetét képező hálózatelméleti paraméter idősorokat (c).

3.4.2 Dinamikus kapcsolatok vizsgálata EEG-jeleken – a Synchronization Likelihood módszer

A páronkénti kapcsolaterősség dinamikus kiszámítására EEG-jeleken a Synchronization Likelihood (SL) módszert (Stam és van Dijk, 2002) alkalmaztuk. A módszer képes nemlineáris statisztikai összefüggés azonosítására, kiszámítási módjából eredően dinamikus, normalizált (értéke 0 és 1 között változhat) és a vizsgált jelek esetleges nem-stacionárius jellege által kevéssé befolyásolt (Stam és van Dijk, 2002). Ezen tulajdonságainál fogva az SL módszer előnyös választás EEG-adatokon végzett konnektivitási analízis esetén, hiszen az EEG (és általános értelemben az agyi aktivitás) gyakran nem-stacionárius (Kaplan *és mtsai.*, 2005, Freeman és Quian Quiroga, 2013), valamint a magasfrekvenciás funkcionális csatolás nemlineáris jellege is ismert és bizonyított (Friston, 2000a, Stam *és mtsai.*, 2003).

Az SL két időbeli folyamat, $x(t) = x_1, x_2, \dots, x_T$ és $y(t) = y_1, y_2, \dots, y_T$ generalizált szinkronizációjának (Rulkov *és mtsai.*, 1995) mértékét becsli. Először $x(t)$ és $y(t)$ temporális evolúciója a Takens (1981) által bemutatott időbeli beágyazás segítségével egy állapottérben kerül rekonstruálásra. Ennek során az $x(t)$ és $y(t)$ idősorokból $X(t)$ és $Y(t)$, állapottér-vektorokat tartalmazó vektormezőket generálunk az

$$\begin{aligned} X(t) &= \left(x_t, x_{t-m}, x_{t-2m}, \dots, x_{t-(d-1)m}\right) \\ Y(t) &= \left(y_t, y_{t-m}, y_{t-2m}, \dots, y_{t-(d-1)m}\right) \end{aligned} \tag{9}$$

összefüggések alapján, ahol d a beágyazási dimenzió és m a beágyazáshoz használt időlépték (angolul delay). Ezt követően minden $X(t)$ (illetve ezzel analóg módon $Y(t)$) állapottér vektorhoz definiálható annak valószínűsége, hogy egy másik, véletlenszerűen választott $X(t+u)$ vektor $X(t)$-hez vett távolsága kisebb, mint $r_x(t)$ (illetve ennek megfelelően $r_y(t)$), úgy mint

$$C(r_x(t), X) = \frac{1}{2(w_2 - w_1)} \sum_{w_1 < |u| < w_2} \Theta\{r_x(t) - |X(t) - X(t+u)|\}, \tag{10}$$

ahol u az időbeli távolság, $|\cdot|$ az Euklideszi (vagy L_2) norma, Θ a Heaviside-függvény (azaz $\Theta(p) = 0$, ha $p < 0$ és $\Theta(p) = 1$, ha $p \geq 0$), w_1 a Theiler-féle korrekció (Theiler, 1986) és w_2 egy időablakjellegű paraméter, melyre $w_1 \ll w_2 \ll T$. Fontos megemlíteni,

hogy w_2 gyakorlatilag azonos szerepet tölt be, mint az időablak egy SW analízisben, és mivel u negatív értéket is felvehet, az effektív 'időablak' ebben az esetben $2w_2$-nek adódik, melynek középső, $2w_1$ hosszú szakaszát figyelmen kívül kell hagyni, hogy az autokorreláció hatásai ne torzítsák az analízis eredményét (azaz két állapottér vektor ne azért legyen közel egymáshoz az állapottérben, mert időben is közel vannak egymáshoz). A távolságot meghatározó $r_x(t)$ és $r_y(t)$ paraméterek minden *t* időpillanathoz úgy vannak megválasztva, hogy $C(r_x(t), X) = C\big(r_y(t), Y\big) = p_{ref}$, ahol p_{ref} egy előre (jellemzően 0 közelében) definiált, állandó küszöb-valószínűség (ennél fogva p_{ref} lényegében egy belső küszöbértékként funkcionál). Végül, a Synchronization Likelihood paraméter minden *t* időpillantban úgy definiálható, mint annak a feltételes valószínűsége, hogy ha *Y*(*t*) és *Y*(*t*+*u*) közelebb vannak egymáshoz, mint $r_y(t)$, akkor *X*(*t*) és *X*(*t*+*u*) is közelebb vannak egymáshoz, mint $r_x(t)$, és a

$$SL(t) = \frac{1}{2p_{ref}(w_2 - w_1)} \sum_{w_1 < |u| < w_2} \Theta_X \Theta_Y \tag{11}$$

összefüggés alapján számolható, ahol

$$\begin{aligned} \Theta_X &= \Theta\{r_x(t) - |X(t) - X(t+u)|\} \text{ és} \\ \Theta_y &= \Theta\big\{r_y(t) - |Y(t) - Y(t+u)|\big\}. \end{aligned} \tag{12}$$

Érdemes megjegyezni, hogy az SL koncepciója erősen kapcsolódik a Grassberger és Procaccia (1983) által bemutatott korrelációs integrál fogalmához, és annak tulajdonképpen egy 'fix tömeg' típusú, 'k-nearest neighbor' megközelítése (Theiler, 1990).

Az analízis során az SL kezdeti paramétereit (*d*, *m*, w_1 és w_2) a Montez *és mtsai.* (2006) által javasolt módon határoztuk meg úgy, hogy az egyes frekvenciatartományokhoz jól illeszkedjenek. A paraméterek értékei a frekvenciatartomány függvényében az **1. táblázatban** találhatók.

1. táblázat. Synchronization Likelihood kezdeti paraméterek.

Név	Tartomány	*d*	*m*	w_1	w_2
Delta	0.5 – 4 Hz	25	11	264	1264
Theta	4 – 8 Hz	7	5	30	1030
Alpha	8 – 13 Hz	6	3	15	1015
Beta	13 – 30 Hz	8	1	7	1007
Gamma	30 – 45 Hz	6	1	5	1005
Szélessávú	0.5 – 45 Hz	289	1	288	1288

d=beágyazási dimenzió; *m*=beágyazáshoz használt időlépték; w_1=Theiler-féle korrekció; w_2=időablak.

Mivel az SL(*t*) idősorok minden lehetséges csatornapárra számításra kerültek, így minden *t* időpillanathoz az ahhoz tartozó értékeket egy 14*14 méretű kapcsolati mátrixba tudtuk rendezni, melynek következtében (hasonlóan az első, fNIRS-el végzett vizsgálat esetéhez) minden időpillanathoz meghatároztunk kapcsolati mátrixot és ezáltal egy gráfot, melyet ezt követően hálózatelméleti paraméterekkel jelemezhettünk és így a hálózati tulajdonságok időbeli fluktuációját nyomon követhettük. Mivel az SL módszer alapvetően tartalmaz egy belső küszöbértéket, így, az analízis egyszerűsítése érdekében a gráfelméleti paraméterek számítása előtt nem alkalmaztunk külön küszöbértéket a mátrixok előkezelésére. Korábbi tanulmányunkhoz hasonlóan a kapott hálózatokat azok Denzitásával, Csoporterősségi együtthatójával illetve Hatékonyságával jellemeztük.

3.5 Dinamikus gráfelméleti paraméterek

Különböző hálózatelméleti paramétereken keresztül a komplex hálózatok topológiájának számos aspektusa megragadható (Rubinov és Sporns, 2010). Ezek közül a három legalapvetőbb a hálózat kapcsolati sűrűsége, szegregáltsága illetve integráltsága (Watts és Strogatz, 1998, Bullmore és Sporns, 2009, Rubinov és Sporns, 2010), de ezeken felül (illetve ezek ötvözése által) is jellemezhető a hálózat például modularitása, vagy kis-világ jellege alapján. Ahhoz azonban, hogy ezek az úgymond ’magasabbrendű’ topológiai aspektusok egyáltalán megjelenhessenek (és így az azokat leíró paraméterek releváns információt tudjanak közvetíteni) a hálózatnak kellően nagy számú csúcsot kell

tartalmaznia (értelmetlen például a csúcsok fokszámának eloszlását meghatározni egy 14 vagy 16 csúcsú hálózatban). Egy korábbi tanulmányunkban mindazonáltal sikerült megmutatnunk, hogy a Denzitás, a Csoporterősségi együttható és a Hatékonyság paraméterek kis méretű hálózatok esetén is alkalmasak releváns különbségek megragadására (Racz *és mtsai.*, 2017). A fent említett három paraméter súlyozott gráfokra alkalmazható képletét használtuk azok kiszámítására, ezzel csökkentve az információveszteség mértékét és növelve az analízis érzékenységét. Ezen felül, a kapcsolati mátrixok küszöbértékkel történő kezelése, melynek gyakorlatilag kezdeti, alapvető lépése a negatív élsúlyok eltávolítása (0-val történő kezelés), szintén értelmet nyer, hiszen az ismertetett hálózatelméleti paraméterek kiszámítása negatív élcsúcsok jelenlétében nem lehetséges/értelmetlen (lásd alább).

Bináris gráfok[1] esetében a Denzitás a hálózatban aktuálisan meglévő és az összes lehetséges kapcsolatok számának aránya (Rubinov és Sporns, 2010). Súlyozott gráfok esetén D (mely ilyenkor gyakran mint konnektivitási Erősség említett, az egyszerűség kedvéért azonban a továbbiakban maradok a Denzitás elnevezésnél) a hálózatban jelenlévő össz-élsúly és a maximális lehetséges össz-élsúly aránya és a

$$D^W = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^{N} c_{ij} \tag{13}$$

képlet alapján számítható, ahol N a hálózat csúcsainak száma és c_{ij} a kapcsolati erősség (élsúly) – mely az fNIRS-el végzett tanulmány esetén a Pearson-féle keresztkorrelációs koefficiens, míg az EEG-vel végzett tanulmány esetén az SL aktuális, t időpillanatbeli értéke – az i és j csúcsok (csatornák/agyi régiók) között. A Denzitás a hálózat 'költségének' egy általános mérőszáma, és matematikailag megegyezik az átlagos, normalizált fokszámmal a hálózaton belül (Rubinov és Sporns, 2010).

A bináris hálózat egy csúcsának Csoporterősségi együtthatója az adott csúcs körül található háromszögek[2] számának aránya az összes lehetséges háromszöghöz képest (Rubinov és Sporns, 2010). A definíciót Onnela *és mtsai.* (2005) általánosították súlyozott gráfokra, melynek során háromszögek helyett az úgynevezett 'háromszög intenzitások'

[1] Bináris gráfok esetén a csúcsok közti kapcsolatok van-nincs jellegűek, így a hálózatban jelenlévő összes él súlya egységesen 1.
[2] Egy háromszöget három, egymással összekapcsolt csúcs definiál, mely a legkisebb méretű definiálható csoport

összegét veszik figyelembe, és így a súlyozott hálózat egy tetszőleges i csúcsának csoporterősségi együtthatója a

$$C_i^W = \frac{2}{k_i(k_i - 1)} \sum_{j,h=1}^{N} \widetilde{w}_{ij}\widetilde{w}_{ih}\widetilde{w}_{jh} \tag{14}$$

képlet alapján számítható, ahol k_i az i csúcs klasszikus (bináris) fokszáma – azaz a kapcsolódó csúcsok száma –, valamint $\widetilde{w}_{ij}$ az i és j csúcsok között húzódó élsúly normalizálva a hálózatban található legnagyobb élsúly szerint, hogy $\widetilde{w}_{ij} = \widetilde{w}_{ij} / max(\widetilde{w}_{ij})$, így a képlet bináris gráfokra is az eredeti definíciót adja vissza. A Csoporterősségi együttható fent leírt definíciója szintén ekvivalens az adott csúcs azon szomszédainak hányadával, melyek egymással is szomsédosak (Watts és Strogatz, 1998). A globális Csoporterősségi együttható C_i^W összes csúcson vett átlagaként kapható. C (illetve C^W) a hálózat szegregáltságának egyik legáltalánosabban használt mérőszáma és többnyire a hálózaton belüli információáramlás 'lokális' jellegét tükrözi (Rubinov és Sporns, 2010).

Végül, a globális Hatékonyság a hálózat összes csúcsa között számolt átlagos inverz legrövidebb úthossz[3] (Latora és Marchiori, 2001). Ez a paraméter igen szoros kapcsolatban áll a gyakran használt Karakterisztikus úthosszal – mely a hálózat összes csúcsa között számolt átlagos legrövidebb úthossz –, azonban bizonyos tanulmányok a Hatékonyságot megbízhatóbb paraméternek tartják a hálózaton belüli információáramlás jellemzésére (Achard és Bullmore, 2007), valamint kisméretű hálózatok esetén a Hatékonyság érzékenyebb paraméternek bizonyult a Karakterisztikus úthossznál (Racz *és mtsai.*, 2017). Súlyozott gráfok esetén az élsúlyokat először egy hosszjellegű mennyiséggé kell alakítani valamilyen inverz összefüggés alapján, így elérve, hogy a kisebb (gyengébb) élsúlyok nagyobb távolságot jelképezzenek (Rubinov és Sporns, 2010). A súlyozott úthossz ezután az úthosszak összegeként adódik (Latora és Marchiori, 2001) és a globális hatékonyság számítása a

[3] Egy bináris gráf két tetszőleges pontja közti út hossza azon élek számát jelöli, melyek a két tetszőleges pont között az út során érintve vannak.

$$E^W = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1,i\neq j}^{N}\frac{\left(d_{ij}^W\right)^{-1}}{N-1} \tag{15}$$

képlet alapján történik, ahol d_{ij}^W az i és j csúcsok között található legrövidebb út hossza. A Csoporterősségi együtthatóval ellentétben a Hatékonyság a hálózat integráltságának a mérőszáma és a hálózaton belüli információ áramlás 'globális' jellegét ragadja meg (Rubinov és Sporns, 2010).

Mivel a fent említett három hálózatelmélti paraméter értékét mindkét tanulmányban minden időpillanathoz kiszámítottuk, hogy az azok által megragadott tér-idő dinamikát vizsgálni tudjuk, így a továbbiakban – mivel idősorokról van szó – a $D(t)$, $C(t)$ és $E(t)$ jelöléseket fogom használni, ahol a súlyozott formát jelölő 'w' tagot az egyszerűség kedvéért elhagyom a felső indexből. A paraméterek kiszámításához minden esetben a Rubinov és Sporns (2010) által közzétett Brain Connectivity Toolbox függvényeit használtuk.

3.6 Fókusz-alapú multifraktális (FMF) idősor-analízis

A fraktális idősor-analízis célja a folyamat önhasonló jellegének azonosítása, ami valamely statisztikai tulajdonság és az időbeli skálázás (mintavételezés) közti hatványfüggvény szerinti összefüggésben jelenik meg (Eke *és mtsai.*, 2002). Ez az összefüggés a (2)-es egyenlethez hasonlóan idősorok esetében a

$$\frac{\mu(t,s_1)}{\mu(t,s_2)} = \left(\frac{s_1}{s_2}\right)^{\varepsilon} \tag{16}$$

alakban határozható meg (Eke *és mtsai.*, 2002), melyben $\mu(t,s_1)$ és $\mu(t,s_2)$ a választott statisztikai paraméter s_1 illetve s_2 skálák mentén számítva, ε pedig a már ismert skálázási exponens. Monofraktális analízis esetén a skálázási tulajdonság globálisan, az egész jelre vonatkozóan egyetlen skálázási exponensben ragadható meg. A multifraktális analízis ezzel szemben az önhasonlóság jóval részletesebb karakterizációját teszi lehetővé azzal, hogy a skálázást nem csupán globális, hanem lokális tulajdonságként kezeli, mely lokalizációtól – illetve folyamatok esetén az időponttól – függően eltérő lehet (Stanley és Meakin, 1988, Muzy *és mtsai.*, 1993, Eke *és mtsai.*, 2012). Ebben az esetben μ minden t időpillantban kiszámításra kerül számos s skála mentén, és a lokális szinguláris jelleg

megragadása a lokális Hölder exponens, h útján történik (Barabasi és Vicsek, 1991), melyet így szintén minden időpillanathoz kiszámítva kapjuk a Hölder trajektóriát, $h(t)$-t:

$$\mu(t,s) = s^{h(t)}. \tag{17}$$

Azonos Hölder exponenssel rendelkező időpillanatok részhalmazának fraktális dimenziója (D_f) megegyezés szerint azonos, melyet kiszámítva jutunk a skálafüggetlen tulajdonság eloszlását leíró multifraktális – vagy szingularitás – spektrumhoz, $D_f(h)$-hoz, mely jellemzően a multifraktális formalizmus kimenete (Frisch és Parisi, 1985, Mandelbrot, 1986, Eke *és mtsai.*, 2012). A fent leírt, úgynevezett *direkt* – illetve hisztogram alapú – módszer (Chhabra *és mtsai.*, 1989) azonban rendkívül számítás- és adatigényes, így a gyakorlatban viszonylag ritkán alkalmazott eljárás (Eke *és mtsai.*, 2012, Ihlen, 2013). Mindazonáltal, a multifraktális spektrum számítási szempontból jóval hatékonyabban, *indirekt* módon is meghatározható (Frisch és Parisi, 1985, Barabasi és Vicsek, 1991). Ennek során az L hosszú jelen μ statisztikai változó nem csak különböző, egymással nem átfedő időablakok (skálák), de különböző generalizált statisztikai momentumok mentén is kiszámításra kerül, így eredményezve az egyesített skálázási függvényt, $S(q,s)$-t (Mukli *és mtsai.*, 2015):

$$S(q,s) = \left\{ \frac{1}{N_s} \sum_{\upsilon=1}^{N_s} \mu(\upsilon,s)^q \right\}^{\frac{1}{q}} \tag{18}$$

ahol q a generalizált statisztikai momentum, $N_s = int(L/s)$ az időablakok száma adott s skála mellett és υ az aktuális időablak indexe. A generalizált statisztikai momentum (mely jelen esetben a Rényi-féle generalizált momentumot jelöli (Rényi, 1961), így értéke negatív illetve 0 is lehet[4]) lényegében egy numerikus nagyító szerepét tölti be, melynek segítségével negatív q értékekkel a kis, míg pozitív q értékekkel a nagy fluktuációkra tudunk 'fókuszálni' és így azok skálázási tulajdonságát elkülönítve tudjuk vizsgálni (Tel, 1988, Kantelhardt *és mtsai.*, 2002). Monofraktalitás esetén a skálázási tulajdonság homogén és így q-tól független, jellemzésére pedig az időtartományban a ($q = 2$ esetén

[4] q=0 esetén a szummán belüli tagok természetes alapú logaritmusának átlagát, majd ennek az értéknek az exponenciálisát vesszük minden ablakméret esetén.

számított) skálázási függvényre illesztett hatványfüggvény skálázási exponensét, a monofraktális Hurst exponenst, H-t (Eke *és mtsai.*, 2002) használjuk:

$$S(2,s) \propto s^{H}. \tag{19}$$

A skálázási függvényt dupla-logaritmikus skálán ábrázolva H az arra illeszthető egyenes meredekségeként adódik. Multifraktalitás esetén – mivel a skálázási tulajdonság heterogén – H eltérő lesz a folyamatban jelen lévő kisebb illetve nagyobb fluktuációkra és így q függvényeként adódik a generalizált Hurst exponens, $H(q)$ (Barunik és Kristoufek, 2010):

$$S(q,s) \propto s^{H(q)}. \tag{20}$$

Végül, $D_f(h)$ Legendre transzformáció révén indirekt módon határozható meg $H(q)$-ból (Frisch és Parisi, 1985, Bacry *és mtsai.*, 1993). A multifraktális spektrum jellemzése ezután – többek között – annak középpontjával (lényegében a globális, monofraktális jelleg) illetve szélességével (a multifraktalitás mértéke) történik, mivel azonban a Legendre transzformáció kölcsönösen egyértelmű, így a multifraktális tulajdonságok már $S(q,s)$-n keresztül is teljeskörűen leírhatóak, lásd alább.

A skálázási függvény kiszámítására az úgynevezett signal summation conversion (SSC) módszer (Eke *és mtsai.*, 2000) multifraktális esetre generalizált formáját (multifractal signal summation conversion, MF-SCC) alkalmaztuk (Mukli *és mtsai.*, 2015). Az eljárás a következő lépésekből áll: i) a jelet először kumulatív módon összegezzük, ezután ii) N_s számú, egymással nem átfedő ablakra osztjuk (**6. ábra**, a). Ezt követően iii) minden ablakból a lokális trend (ez SSC esetén többnyire híd-trend, de használható lineáris trend is) kivonásra kerül, mely lépés célja, hogy a jel esetleges nem stacionárius jellegéből adódó torításokat kiküszöbölje. Ezután iv) minden ablakban kiszámoljuk a standard deviációt (σ) az adott q momentum mellett, majd v) az értékeket átlagoljuk és a kapott értéket $1/q$ hatványra emeljük. Az i)-v) lépéseket számos különböző ablakméret (melyek közül az analízis során legkisebbet s_{min}, a legnagyobbat s_{max} névvel illetjük) és statisztikai momentum mellet megismételve kapjuk a (18)-as egyenletben meghatározott skálázási függvényt. Végül $H(q)$-t $S(q,s)$-ból lineáris regresszió segítségével nyerjük (**6. ábra**, b).

Fontos kiemelni, hogy a multifraktális spektrumhoz alapvetően kapcsolódik a generalizált dimenziók ($D_g(q)$) fogalma (Tel, 1988, Theiler, 1990), mely így $D_f(h)$-hoz hasonlóan szintén az objektum heterogén önhasonló jellegét ragadja meg, a kettő közti összefüggés pedig a

$$D_g(q) = \frac{qH(q) - 1}{q - 1} \tag{21}$$

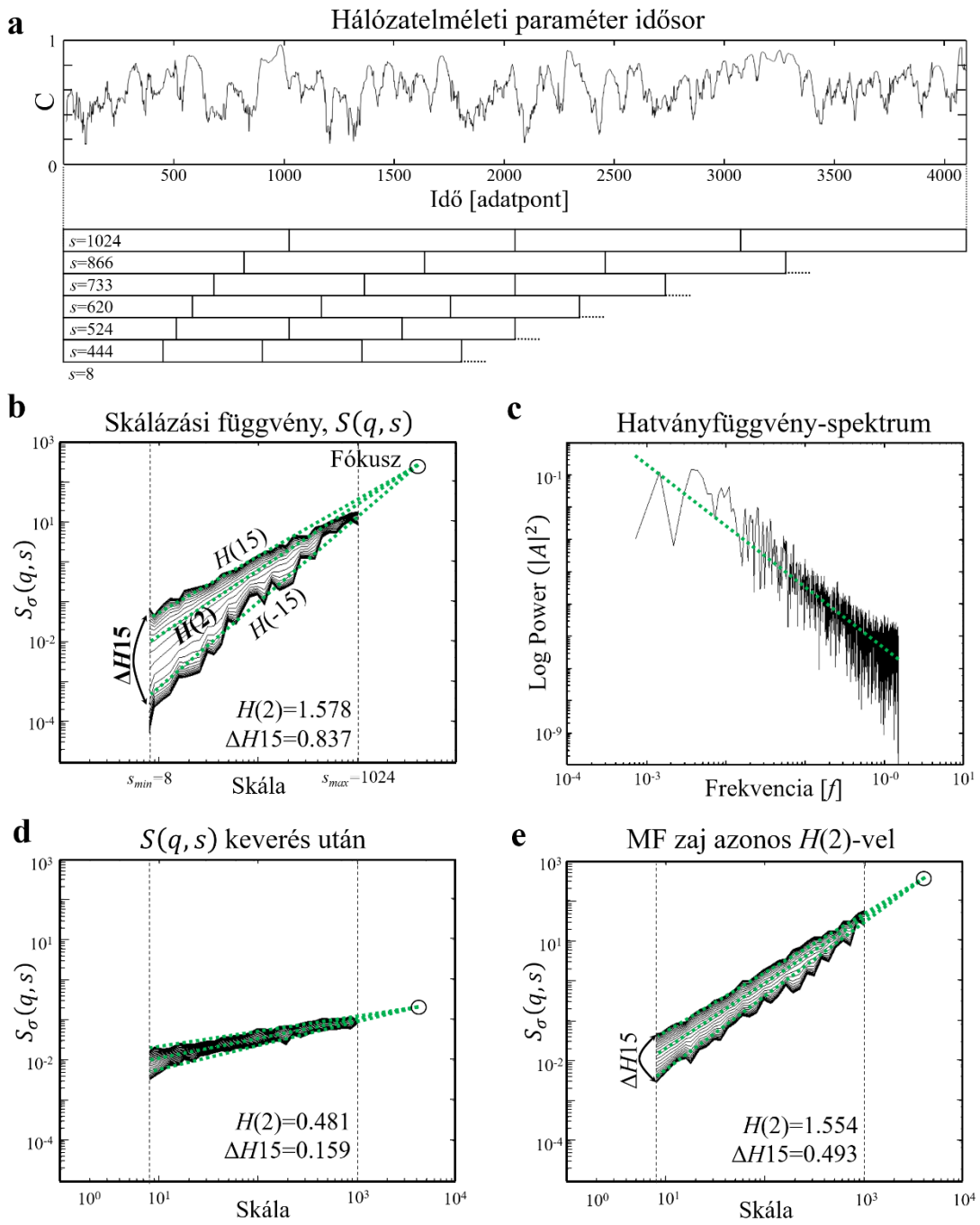
képlet alapján adódik (Eke *és mtsai.*, 2012). $D_g(q)$ matematikai formalizmusából eredendően következik, hogy

$$D_g(q) \geq D_g(q') \tag{22}$$

amennyiben $q' > q$ (Hentschel és Procaccia, 1983), így a $D_g(q)$ és $H(q)$ közti, (21)-es azonosság alapján

$$H(q) \geq H(q') \tag{23}$$

amennyiben $q' > q$ (Mukli *és mtsai.*, 2015). Ez az azonosság empírikus multifraktálok esetében különböző okok – mint például numerikus hiba, a regisztrátumban jelenlévő különféle zaj-komponensek, valamint a regisztrátum véges hossza – miatt nem feltétlenül teljesül, ennél fogva a skálázási függvény különböző q értékek mentén vett görbéire egymástól függetlenül végzett regresszió korrupt, úgynevezett invertált multifraktális spektrumot eredményezhet, melynek értékelése problémákba ütközik (Mukli *és mtsai.*, 2015). Továbbá, valódi mérésből származó, véges hosszú jeleken a (13)-as egyenletben s-t a teljes jelhosszal, L-el helyettesítve a skálázási függvény függetlenné válik q-tól. Az így kapott $S(L)$ érték a *fókusz* (Mukli *és mtsai.*, 2015), mely $H(q)$ egyidejű, a (18)-as azonosság figyelembevétele mellett történő illesztése során referenciapontként – mint a különböző illesztett egyenesek közös kiindulási pontja – használható és empírikus jelek multifraktális analízisét rendkívül robosztussá teszi (**6. ábra**, b). A fent leírt fókusz-alapú multifraktális formalizmus (focus-based multifractal formalism, FMF) nem szorítkozik csupán az SSC módszerre (FMF-SSC), hanem bármely, a multifraktális spektrumot indirekt módon meghatározó eljárás – mint például a közkedvelt Detrended Fluctuation Analysis vagy wavelet-alapú módszerek – esetén alkalmazható.



6. ábra. *Multifraktális idősoranalízis és a valódi multifraktalitás tesztelésének lépései*
A hálózatelméleti paraméter idősorok egy választott statisztikai paraméterét – SSC analízis esetén a szórását – különböző s időablakok (a) és q statisztikai momentumok mellett kiszámítjuk, így kapva a skálázási függvényt (b). A skálafüggetlen folyamat hatványfüggvény alakú spektruma (c). Keverést követően a folyamat fehérzajra jellemző skálázási függvényt mutat (d). Azonos $H(2)$-vel rendelkező, de szigorúan monofraktális jel $\Delta H15$-e jól láthatóval kisebb, mivel a skálázási függvény görbéi lényegében párhuzamosak.

A multifraktális karakter jellemzése végül két paraméteren keresztül történik (**6. ábra**, b). A globális skálafüggetlenséget a monofraktális Hurst exponens, $H(2)$ ragadja meg, mely a folyamat hosszú távú autokorrelációját ('memóriáját') jellemzi. A multifraktalitás mértéke – azaz, hogy a különböző fluktuációk skálafüggetlen jellege milyen mértékben különbözik – pedig a

$$\Delta H15 = H(q_{min}) - H(q_{max}) \tag{24}$$

azonosság alapján definiálható, ahol q_{min} az analízis során használt legkisebb, míg q_{max} a legnagyobb statisztikai momentum (vizsgálataink során -15 és 15, lásd alább). Érdemes megjegyezni, hogy $H(2)$ szorosan kapcsolt – de nem ekvivalens – a multifraktális spektrum közepéhez (maximumához) tartozó Hölder exponenssel, míg $\Delta H15$ lényegében ekvivalens a multifraktális spektrum szélességével, mely a minimális és maximális Hölder exponensek különbsége. Ez a két paraméter ($D(h)$ közepe és szélessége) fontos szerepet kap a folyamatok nemlineáris jellegének elemzésénél, ugyanis megmutatható, hogy az előbbi a folyamat lineáris tulajdonságaival (autokorrelációjával) mutat erős összefüggést, míg az utóbbi a folyamat nemlineáris jellegének számszerűsítésére is alkalmas (Ashkenazy *és mtsai.*, 2001, Ashkenazy *és mtsai.*, 2003, Gomez-Extremera *és mtsai.*, 2016, Bernaola-Galvan *és mtsai.*, 2017).

Első tanulmányunkban minden hálózatelméleti paraméter idősor esetén – a csúszóablakos analízis során használt ablakmérettől függetlenül – 2^{12} adatpontot használtunk fel FMF-SSC analízishez, melynek során a multifraktalitást $s_{min}=2^3$ és $s_{max}=2^{10}$ adatpont között 30, logaritmikusan elosztott ablakméret mellett, $q \in [-15,15]$ statisztikai momentumok mentén vizsgáltuk. Második tanulmányunkban minden (hálózatelméleti és SL) idősorból 2^{15} adatpontot használtunk fel FMF-SSC analízishez, $s_{min}=2^3$-tól diadikusan[5] (azaz 2 hatványaiként) egészen $s_{max}=2^{13}$-ig emelkedő ablakméretekkel, szintén $q \in [-15,15]$ statisztikai momentumok mentén. A módszer kezdeti paramétereinek meghatározása a Mukli *és mtsai.* (2015) által javasolt módon történt: a skálázási tartomány határait 2^3 és $L/4$ szerint jelöltük ki, az ez alatti, illetve e fölötti ablakméretek mellett ugyanis a skálázási függvény értékei statisztikailag megbízhatatlanná válnak (Cannon *és mtsai.*, 1997, Gulich és Zunino, 2014). A statisztikai

[5] Diadikus skála számításigény tekintetében hatékonyabb a logaritmikusan elosztott ablakméreteknél, azonban elegendő számú ablakmérethez nagyobb jelhosszt igényel.

momentumok tartománya Grech és Pamula (2012), Mukli *és mtsai.* (2015) és Nagy *és mtsai.* (2017) munkái alapján lett kijelölve, így ugyanis kellően biztosan különíthető el egymástól a valódi multifraktalitás és a multifraktális zaj (lásd alább).

3.6.1 Valódi multifraktalitás igazolása

Az élettanilag releváns multifraktális dinamika többnyire a különböző fluktuációkban megjelenő eltérő hosszútávú autokorrelációk eredménye, a multifraktalitás jelenségét azonban utánozhatja az adatsorban található értékek úgynevezett 'nehéz-farkú' (heavy tailed) eloszlása, bárminemű autokorreláció nélkül (Ivanov *és mtsai.*, 1999, Kantelhardt *és mtsai.*, 2002). Ezen felül véges hosszú, egyszerű, konstans lineáris autokorrelációt tartalmazó (és ebből eredően alapvetően monofraktális) idősorok multifraktális analízise is azonosít bizonyos mértékű, úgynevezett 'multifraktális háttérzajt' (Grech és Pamula, 2012), azaz $\Delta H15 > 0$ adódik, holott szigorúan monofraktális jelekre ez az érték elméletileg 0 kell, hogy legyen. Amennyiben a vizsgált folyamat multifraktális jellegét szeretnénk bizonyítani, úgy mindkét jelenség elkülönítése a valódi multifraktalitástól kiemelt jelentősségű. Ennél fogva, mindkét tanulmányunk során a vizsgált adatsorokat három lépésben generált pótadatsorokkal vetettük össze, hogy valódi multifraktalitásukat igazoljuk. Első vizsgálatunkban $n = 100$, míg második vizsgálatunkban $n = 39$ pótadatsort generáltunk minden teszt során (lásd alább), minden esetben megfogalmazva a nullhipotézist, miszerint a valódi adatsor az adott tesztben vizsgált tulajdonsága alapján nem elkülöníthető a pótadatsoroktól (Theiler *és mtsai.*, 1992). Amennyiben a valódi idősoron számított paraméter kívül esett a pótadatsorokon meghatározott átlag$\pm 2\sigma$ tartományon, úgy a nullhipotézist elvetettük. Érdemes megjegyezni, hogy bár első tanulmányunkban mindhárom teszthez $n = 100$ pótadatsort generáltunk az eredmény statisztikai hibájának minimalizálása érdekében, $n = 39$ pótadatsor 95%-os konfidenciaintervallumnak felel meg egyoldalas, míg 97,5%-nak kétoldalas próba esetén (Theiler *és mtsai.*, 1992, Kaplan és Glass, 1995), így az analízis hosszabb jeleken való nagyobb számítási igényére való tekintettel második tanulmányunk során $n = 39$ pótadatsorral dolgoztunk.

Először a *globális skálafüggetlenség* (monofraktalitás) meglétét vizsgáltuk. Erre egyszerű és gyors lehetőség nyílik a frekvenciatartományban, ahol a globális skálafüggetlenség mint $1/f^{\beta}$ jellegű teljesítménysűrűség-spektrum jelenik meg (Eke *és*

mtsai., 2000) (**6. ábra**, c). Ennek igazolása érdekében tehát minden vizsgált idősorhoz skálafüggetlen pótadatsorokat generáltunk azonos β-val a Saupe (1988) által fejlesztett spektrális szintézis módszerrel (spectral synthesis method, SSM).Ezt követően hatványfüggvényt illesztettünk mind a valódi-, mind a pótadatsorok teljesítménysűrűség-spektrumára, az illesztés jóságát (Goodness of Fit, GoF) a Kolmogorov-Smirnov távolsággal (*KS*) jellemezve. Mivel ezen teszt során célunk éppen annak kimutatása volt, hogy a vizsgált adatsorok teljesítménysűrűség-spektruma nem különbözik ismert, $1/f^{\beta}$ jellegű spektrummal rendelkező jelekétől, így a vizsgált idősorban globális skálafüggetlenség jelenlétét igazoltuk, amennyiben annak *KS*-értéke az SSM módszerrel generált pótadatsorokból számított értékek átlag±2σ tartományán belülre esett, azaz nem kellett elvetnünk a nullhipotézist (Clauset *és mtsai.*, 2009, He, 2011). A **6. ábra c** paneljén jól látható a példaként bemutatott hálózatelméleti paraméter idősor inverz hatványfüggvénnyel jellemezhető spektruma, melyre kettős logaritmikus koordinátarendszerben egy β meredekségű egyenes illeszthető.

Másodszor megvizsgáltuk az *eloszlás eredetű multifraktalitás* esetleges jelenlétét, melynek során pótadatsorokat generáltunk az eredeti idősor értékeinek random megkeverése által (Ivanov *és mtsai.*, 1999, Kantelhardt *és mtsai.*, 2002). Az értékek véletlenszerű megkeverése (angolul shuffling) az adatsort lényegében fehérzajjá redukálja és megszüntet abban minden lineáris és nemlineáris jellegű korrelációt, viszont nincs hatása az értékek eloszlására. Fehérzajban minden frekvenciakomponens hozzájárulása azonos mértékű, azaz a teljesítménysűrűség-spektrum vízszintes, annak spektrális indexe $\beta = 0$. Stacionárius, 'fractional Gaussian noise' típusú jelek (mint a fehérzaj is) esetében a spektrális index és a monofraktális Hurst exponens közti kapcsolatot a (4) azonosság teremti meg (Eke *és mtsai.*, 2000), melyből a fehérzaj monofraktális Hurst exponense, $H_{fehérzaj} = 0{,}5$ értéknek adódik.Továbbá, mivel a fehérzaj időben homogén, így ez az érték minden statisztikai momentum mellett azonos. Ennél fogva, amennyiben a jelet megkeverés után elemezve $H(q) \approx 0{,}5$ értékeket kapunk úgy az eloszlás eredetű multifraktalitás kizárható, ellenkező esetben a korábban tapasztalt fraktalitás, illetve esetleges multifraktalitás (részben legalábbis) az adatsor értékeinek hatványfüggvény szerinti eloszlásának következményének tekinthető (Ivanov *és mtsai.*, 1999, Kantelhardt *és mtsai.*, 2002). A **6. ábra d** paneljén szembetűnő az adatok

megkeverésének hatása, mely a skálázási függvény görbéinek meredekségét minden q esetében lényegében 0,5 értékre csökkentette, így a példaként bemutatott idősor esetében az eloszlás eredetű fraktalitás kizárható.

Végül, teszteltük a *valódi multifraktalitás* jelenlétét a multifraktális zajjal szemben. Ennek megmutatására a két vizsgálat során nemileg eltérő módszertant alkalmaztunk. Első tanulmányunkban csupán a valódi multifraktalitás multifraktális háttérzajtól való elkülönítésére törekedtünk. Ennek érdekében n=100, azonos hosszúságú és $H(2)$-vel rendelkező, de szigorúan monofraktális idősort generáltunk a Davies-Harte módszer (DHM) segítségével (Davies és Harte, 1987), majd az így kapott pótadatsorokat multifraktálisan elemezve azok $\Delta H15$ értékeit vetettük össze az eredeti idősoréval. Amennyiben az eredeti idősor $\Delta H15$ értéke nagyobb volt mint a DHM módszerrel generált pótadatsorok értékeiből számított átlag$+2\sigma$, úgy az idősor valódi multifraktalitását bizonyítottnak tekintettük. A **6. ábra e** paneljén látható, DHM módszerrel generált monofraktális adatsorból származó skálázási függvényt a **6. ábra b** paneljén látható skálázási függvénnyel összevetve szembetűnő, hogy előbbi esetében $S(q,s)$ görbéi lényegében párhuzamosak, a belőlük számolt $\Delta H15$ érték pedig számottevően kisebb, mint az eredeti, multifraktális idősoré. Második tanulmányunk során egy elterjedtebb és számítási igény tekintetében jóval hatékonyabb tesztelési eljárást alkalmaztunk, mely egyszerre alkalmazható a multifraktalitás valódiságának jellemzésére, illetve annak megállapítására, hogy a tapasztalt multifraktalitás a vizsgált dinamika nemlineáris jellegének következménye-e (Ivanov *és mtsai.,* 1999). A pótadatsorok generálásához az eredeti adatsort először Fourier transzformáltuk, majd annak fázisait random számokra cseréltük, mielőtt az adatsort inverz Fourier transzformációval visszanyertük volna (Theiler *és mtsai.,* 1992). A fázis-randomziáció az amplitúdó spektrumot nem befolyásolja, így a folyamat lineáris autokorrelációja (és monofraktális jellege) érintetlen marad (Kantz és Schreiber, 2004), azonban az eljárás a nemlineáris korrelációkat eltávolítja (Schreiber és Schmitz, 2000). Mivel az így generált pótadatsorok amplitúdó spektruma – és így monofraktalitása – nem változik (Eke *és mtsai.,* 2000), így ez az eljárás egyidejűleg alkalmas a valódi multifraktalitás és annak nemlináris eredetének tesztelésére is. A fent említettekhez hasonlóan, az idősorok valódi

multifraktalitását bizonyítottnak tekintettük, ha azok $\Delta H15$ értéke nagyobbnak bizonyult mint a pótadatsorok értékeiből számított átlag$+2\sigma$.

3.7 Módszertani összefoglalás

A könnyebb követhetőség érdekében a következőkben röviden összefoglalom két tanulmányunk célkitűzéseit, az alkalmazott analízis lépéseit, illetve az eredmények kiértékelésének statisztikai megfontolásait. Ezek jelentős átfedést mutatnak, azonban néhány sarkalatos pontban különböznek, melyeket fontosnak tartok hangsúlyozni és indokolni.

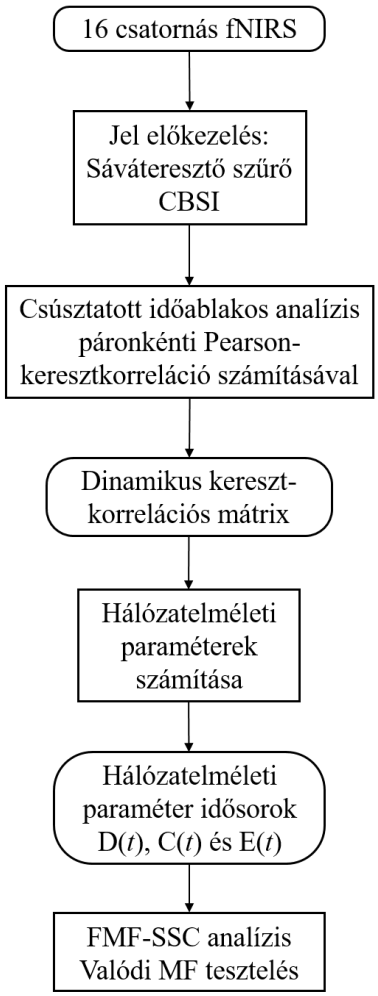
3.7.1 A prefrontális kéreg dinamikus funkcionális konnektivitásának multifraktális vizsgálata fNIRS képalkotással

Első tanulmányunk során fő célunk annak megmutatása volt, hogy a prefrontális kéreg dinamikus funkcionális konnektivitása mutat-e fraktális, ezen felül multifraktális jelleget. A vizsgálat során egy mérési csoporttal dolgoztunk (nyugalmi állapot), az analízis szempontjából azt homogénnek tekintve (nem, kezesség szempontjából).

A nyers fNIRS jeleket a korábban részletezett módon előfeldolgoztuk (szűrés 0.01 és 0.1 Hz között, CBSI módszer alkalmazása) és rajtuk dinamikus konnektivitási analízist végeztünk csúsztatott időablakos módszerrel, Pearson-korrelációt használva a kapcsolatok becslésére. Az analízist 60 másodperces időablakot alkalmazva végeztük, a kapott korrelációs mátrixotat 14 küszöbérték mellett (0,05 és 0,7 között, 0,05-ös léptékkel) szűrtük meg a gyenge kapcsolatoktól. A konnektivitási analízis során minden időpillanatban három hálózatelméleti paraméterrel, Denzitással, Csoporterősségi együtthatóval és Hatékonysággal jelemeztük a hálózat topológiáját, melynek eredményeképpen $D(t)$, $C(t)$ és $E(t)$ idősorokat kaptunk. Végül, ezen idősorok kerültek kirértékelésre fókusz-alapú multifraktális formalizmusunkkal, melynek során azokat a globális skálafüggetlenséget leíró $H(2)$, valamint a multifraktalitás mértékét megragadó $\Delta H15$ paraméterekkel jellemeztük. Az fNIRS-jeleken végzett analízis folyamatábrája a **7. ábrán** látható.

Az értékelés során elsőként a fent leírt, három lépéses teszttel vizsgáltuk, hogy a dinamikus konnektivitás valódi multifraktális jelleget mutat-e. Ezt követően megvizsgáltuk, hogy a különböző hálózatelméleti paraméterek mutatnak-e különbségeket

multifraktális paramétereikben. A konnektivitási analízisek során általánosan alkalmazott módon az eredményeket küszöbértékenként függetlenül kezeltük, a három hálózatelmleti paraméter $H(2)$ és $\Delta H15$ értékeit ismétléses variancia analízissel (analysis of variance, ANOVA) és Bonferroni post hoc teszttel hasonlítottuk össze, $p<0{,}05$ szignifikancia szint mellett. Végül, megvizsgáltuk az SW analízis során használt ablakméret hatását az eredményekre, melynek során megismételtük az analízist a 60 mellett 30, 45, 75 és 90 másodperces időablakot alkalmazva is. Az ablakméret hatását minden hálózatelméleti és multifraktális paraméter, valamint küszöbérték mellet ismétléses ANOVA vizsgálattal hasonlítottuk össze Bonferroni post hoc tesztet alkalmazva az egyéni különbségek azonosítására, $p<0{,}05$ szignifikancia szint mellett.



7. ábra. *az fNIRS jelek analízisének folyamatábrája*

3.7.2 A teljes agykéreg dinamikus konnektivitásának multifraktális jellege EEG-vel vizsgálva

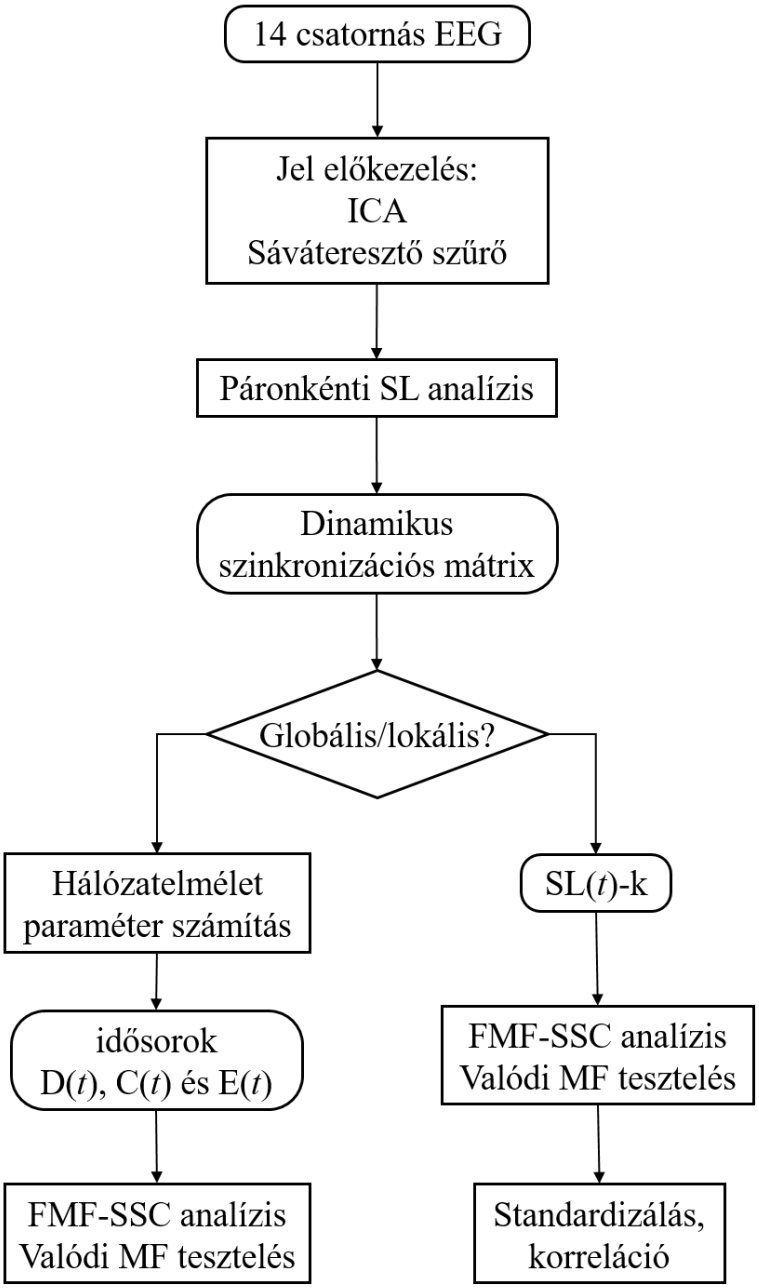
Második tanulmányunk alapvető célkitűzése volt korábbi eredményeink limitációinak meghaladása. Ennek érdekében egyrészt nem csupán a prefrontális kéreg, hanem a teljes agykéreg idegi aktivitását monitoroztuk EEG segítségével, másrészt nem csupán a globális hálózatelméleti tulajdonságok, de a hálózaton belüli, individuális dinamikus funkcionális kapcsolatok multifraktális jellegét is megvizsgáltuk. Az analízis során két állapotban is rögzítettük az idegi aktivitást (nyitott illetve csukott szem mellett), valamint az elemszám lehetővé tette esetleges nemi különbségek vizsgálatát is.

Az EEG-jeleket ICA segítségével megtisztítottuk a különböző (szemmozgás, pislogás, izom) eredetű zajoktól és artefaktoktól, majd sáváteresztő szűrővel az EEG analízis során általánosan használt öt frekvenciatartományra bontottuk őket. Az analízist elvégeztük szélessávú (szűretlen) EEG jeleken is. A dinamikus konnektivitási analízist SL módszerrel végeztük. Mivel ez a módszer tartalmaz belső küszöbértéket – valamint első tanulmányunk során azt tapasztaltuk, hogy a küszöbérték az eredmények jellegét nem befolyásolja számottevően, lásd alább –, így a statisztikai értékelés egyszerűsítése érdekében nem alkalmaztunk külső küszöbértéket az analízis során. Ezt követően a funkcionális hálózatot minden időpillanatban a korábban is alkalmazott három globális hálózatelméleti paraméterrel jellemeztük. Ezt követően, első tanulmányunkhoz hasonlóan a kapott $D(t)$, $C(t)$ és $E(t)$, valamint ezen felül az egyéni kapcsolatokat jellemző Synchronization Likelihood idősorokat (SL(t)) is multifraktálisan elemeztük, azokat $H(2)$ és $\Delta H15$ értékeiken keresztül jellemezve. Az EEG jeleken végzett analízis folyamatábrája a 8**. ábrán** látható.

Az analízis során kapott $D(t)$, $C(t)$ és $E(t)$ idősorokat első lépésként pótadatsorokkal szemben vizsgáltuk három lépéses tesztelési keretrendszerünkben, hogy megállapítsuk valódi multifraktalitásukat. Ezt követően, hogy megvizsgáljuk a nem (nő-férfi), hálózati paraméter (D, C és E) és állapot (nyitott-zárt szem) hatását a multifraktális paraméterekre, két-utas ismétléses ANOVA vizsgálatot végeztünk minden frekvenciatartományban, amelyben a nem mint kategorikus változó, míg a hálózatelméleti paraméter és az állapot mint ismétléses faktorok szerepeltek. Bonferroni

post hoc tesztet alkalmaztunk a szignifikáns különbségek azonosítására, $p<0{,}05$ szingifikancia szint mellett.

Az – SL(t) idősorok által megragadott – egyéni kapcsolatok elemzése kapcsán arra voltunk kíváncsiak, hogy egyrészt ezek is multifraktális dinamika szerint fluktuálnak-e, illetve, hogy multifraktális tulajdonságaik mutatnak-e valamilyen specifikus térbeli eloszlást az agykéregben. Ennek érdekében először az SL(t) idősorok is a korábban alkalmazott tesztelési eljárásnak lettek alávetve. Minden vizsgálati személyre meghatároztuk a hálózatban azon élek (kapcsolatok) arányát, melyek átmentek a teszt mindhárom lépésén, majd az eredményeket a négy csoportban (F_{EO}, F_{EC}, M_{EO} és M_{EC}) átlagoltuk. Ezt követően megvizsgáltuk, hogy az egyéni kapcsolatok $H(2)$ és $\Delta H15$ értékei mutatnak-e bármilyen specifikus topológiát. Ennek érdekében a $H(2)$ és $\Delta H15$ értékeket egyéni szinten standardizáltuk (Fischer-féle z-transzformáció segítségével), majd átlagoltuk őket mind a négy vizsgálati csoportra együttvéve. Ez az eljárás végeredményben hálózatokat eredményezett, melyekben az élek súlya az adott élhez tartozó átlagolt z-értékeket (z($H(2)$) és z($\Delta H15$)) jelölte. Az értékek térbeli eloszlását azok grafikus ábrázolásán keresztül vizsgáltuk. Végül, hogy megvizsgáljuk, az egyéni kapcsolatok két multifraktális paraméterének térbeli eloszlása között van-e összefüggés, minden frekvenciatartományban kiszámoltuk a z($H(2)$) és z($\Delta H15$) közti Pearson-féle keresztkorrelációs együtthatót. Annak érdekében, hogy a valódi összefüggést el tudjuk különíteni a véletlen egybeeséstől, a z($H(2)$) és z($\Delta H15$) hálózatok éleit n=39 alkalommal térben megkevertük (így megszüntetve bármilyen specifikus térbeli eloszlást, és ennek következtében bármely topológiában jelenlévő korrelációt $H(2)$ és $\Delta H15$ között), és újra kiszámoltuk a Pearson-féle keresztkorrelációs együtthatót a lényegében zaj jellegű adatokon. Ismét, amennyiben a valódi korreláció értéke a generált adatokon számolt korrelációk átlag±2σ tartományán kívül esett, úgy a korrelációt (vagy esetleges antikorrelációt) valódinak tekintettük.



8. ábra. *az EEG jelek analízisének folyamatábrája*

4. Eredmények

Az eredmények leírása során a $D(t)$, $C(t)$ és $E(t)$ idősorokhoz $H(2)$ tartozó értékek jelölésére a $H_D(2)$, $H_C(2)$ és $H_E(2)$ rövidítéseket használom, valamint ennek megfelelően az ugyanezen hálózati paraméterekhez tartozó $\Delta H15$ értékeket mint ΔH_D15, ΔH_C15 és ΔH_E15 említem. A korábban bevezetett rövidítésnek megfelelően, az EEG-vel végzett tanulmány során vizsgált négy csoportot F_{EO}, F_{EC}, M_{EO} és M_{EC} (női nyitott szem, női zárt szem, férfi nyitott szem és férfi zárt szem) rövidítésekkel jelölöm.

4.1 A prefrontális kéreg multifraktális hálózati dinamikája

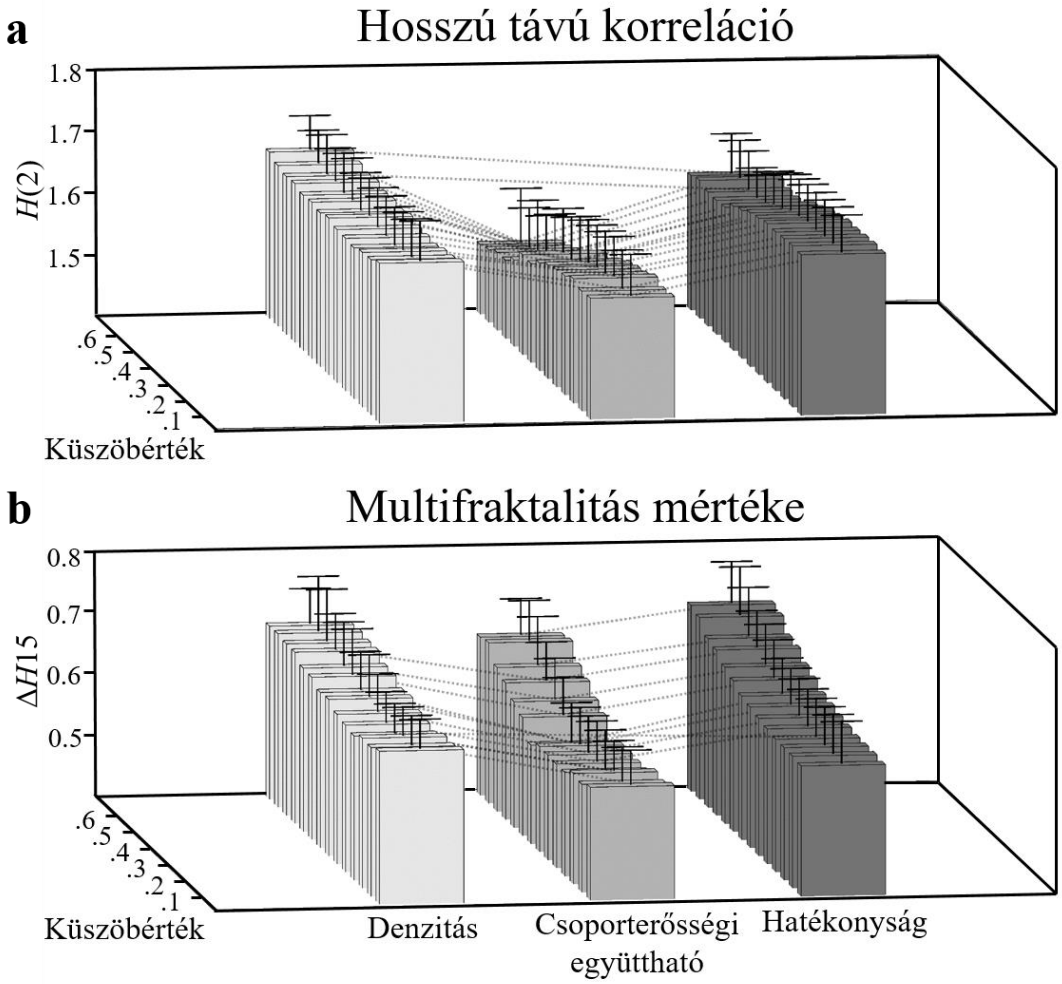
4.1.1 Globális hálózatelméleti paraméterek valódi multifraktális dinamikája a prefrontális kéregben

A teljesítménysűrűség-spektrumok vizsgálata alapján mindhárom hálózatelméleti paraméter alapvetően skálafüggetlen, fraktális dinamikával fluktuált. A Denzitás idősorok (60 másodperces időablak, 13 egyén * 14 küszöbérték = 182 idősor) 91,2%-a ment át a spektrum $1/f^{\beta}$ jellegét vizsgáló teszten. Ez az arány a Csoporterősségi együttható idősorok esetében szintén 91,2%-nak, míg a Hatékonyság idősorok esetén 82,0%-nak adódott. Az eloszlás-eredetű multifraktalitás jelenlétét vizsgáló, keverésen alapuló teszten mind a D, C és E idősorok 100%-a átment, így a tapasztalt multifraktális jelleg minden esetben a különböző autokorrelációk eredményeként volt értelmezhető. Végül, a multifraktalitás mértékét monofraktális jelekkel összehasonlító DHM tesz mindhárom hálózatelméleti paraméter esetében az idősorok több, mint 95%-át valódi multifraktálként azonosította, továbbá azon idősorok, melyek ezen a teszten nem mentek át korábban mind elbuktak a spektrum skálafüggetlenségét vizsgáló teszten is.

4.1.2 A hálózatelméleti paraméterek eltérő multifraktális tulajdonságai

A **9. ábrán** a három hálózatelméleti paraméter multifraktális tulajdonságai láthatók a küszöbérték függvényében (60 másodperces időablak mellett). A pontozott vonalak az adott csoportok közötti különbség szignifikáns (p<0,05) voltát jelölik. Alapvetően mind $H(2)$, mind $\Delta H15$ esetében elmondható, hogy míg D és E hasonló ($H(2)$ esetében két kivételtől eltekintve, amikor $H_D(2) > H_E(2)$) értékeket adott, addig C multifraktalis tulajdonsagai szignifikánsan alacsonyabb értékekett vettek fel a másik két hálózatelméleti

paraméterhez képest. Az ábrán megfigyelhető továbbá, hogy ugyan a küszöbértéknek volt némi hatása $H(2)$ és $\Delta H15$ értékekre (különösen a magas tartományban), az eredmények alapvető jellegét – azaz a különböző hálózatelméleti paraméterek közti viszonyokat – nem befolyásolta.



9. ábra. *Dinamikus hálózatelméleti paraméterek multifraktális tulajdonságai.*
A különböző hálózatelméleti paraméterek $H(2)$ (a) és $\Delta H15$ (b) értékeit küszöbértékenként függetlenül hasonlítottuk össze. Az oszlopok a csoport átlagát, a vízszintes vonalak a szórást jelölik. A csoportok között adódó szignifikáns különbségeket szaggatott vonal jelöli. Jól megfigyelhető, hogy a Csoporterősségi együttható mind $H(2)$, mind $\Delta H15$ tekintetében alacsonyabb értékeket adott a másik két hálózatelméleti paraméternél, mely tendenciára a küszöbérték lényegében nem volt hatással.

4.1.3 Validáció és az ablakméret hatása

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, az SW analízis során használt ablakméret milyen mértekben befolyásolja a vizsgálat eredményét, a teljes analízist elvégeztük nem csupán 60, de 30, 45, 75 és 90 másodperces időablakok alkalmazásával is. Megálapíthattuk, hogy a lényegi eredmények minden esetben azonosak voltak. A **2. táblázatban** minden hálózatelméleti paraméterhez a vizsgált ablakméretek mellett azon esetek százalékos aránya található, melyek mindhárom teszten sikeresen átmentek, tehát valódi multifraktálnak tekinthetők. Ez az arány minden esetben 80% felett volt, a legtöbb esetben meghaladva a 90%-t is. A legmagasabb arányban a Csoporterősségi együttható fluktuációja mutatott valódi multifraktalitást.

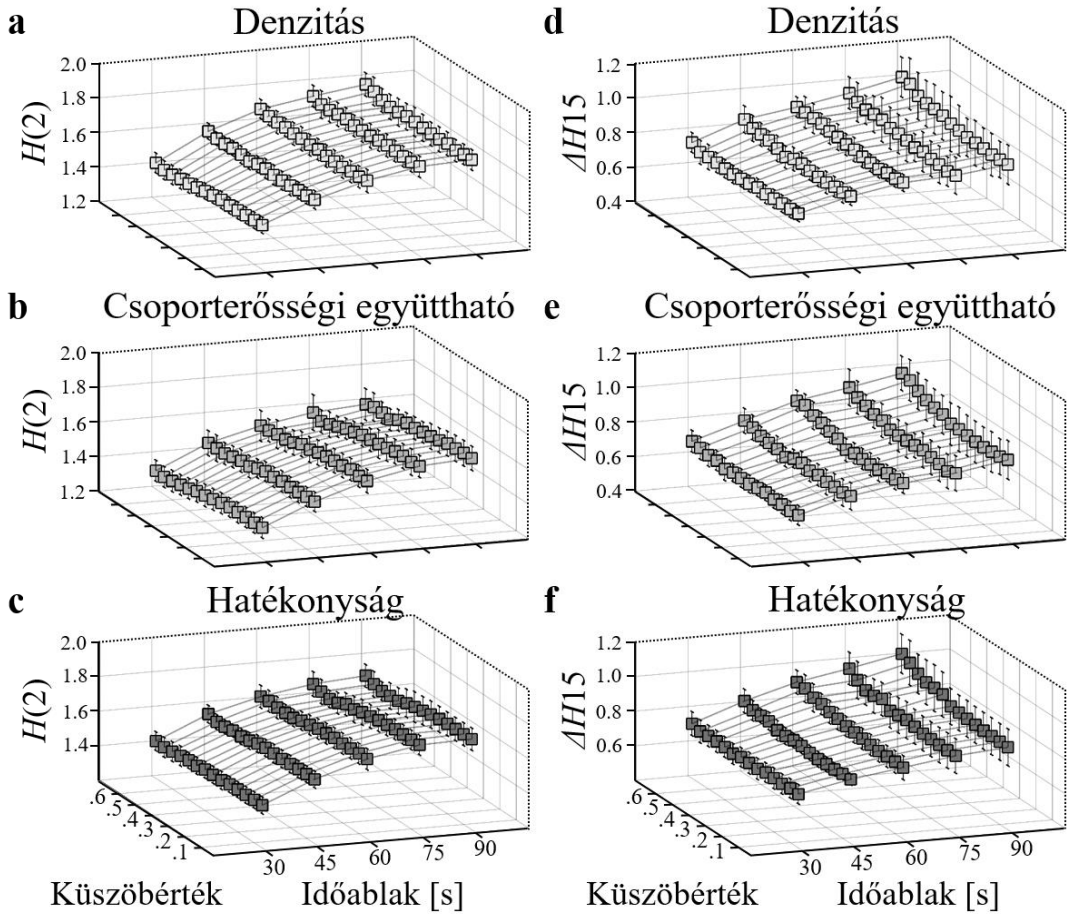
2. táblázat. Valódi multifraktális idősorok aránya az ablakméret függvényében

Ablakméret	D	C	E
30 s	90.1%	92.9%	95.1%
45 s	86.8%	92.9%	84.6%
60 s	91.2%	91.2%	81.9%
75 s	93.4%	92.3%	86.8%
90 s	90.7%	91.2%	82.4%

D=Denzitás; C=Csoporterősségi együttható; E=Hatékonyság

A hálózatelméleti paraméterek multifraktális tulajdonságai közötti, 60 másodperces időablak mellett talált különbségek minden ablakméret mellett reprodukálhatóak voltak, melynek során a korábban is tapasztalt $H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$, illetve $\Delta H_D15 > \Delta H_C15 < \Delta H_E15$ karakterisztika hasonlóan megjelent. Ritka esetekben ezen felül a $H_D(2) > H_E(2)$ különbség is szignifikánsnak adódott, ám ezen esetekben a szignifikancia marginális volt, 0,05-höz nagyon közeli *p*-értékkel. A **10. ábrán**, ahol a három hálózatelméleti paraméter $H(2)$ és $\Delta H15$ értékeit az ablakméret és a küszöbérték függvényében ábrázoltam jól látható, hogy az ablakméret hatása ennél jóval jelentősebbnek bizonyult. Az elvégzett ismétléses ANOVA-vizsgálat és Bonferroni post hoc test alapján megállapíthattuk, hogy mindkét multifraktális paraméter szignifikánsan emelkedett ($p<0,05$, az ábrán nem jelölve) az ablakméret növelésével 75 másodperccel

bezáróan, majd szaturálódott 90 másodperces időablak mellett. Ez a szaturáció a $H(2)$ értékek esetén jól látható, míg a $\Delta H15$ értékek esetében kevésbé szembetűnő, azonban fontos kiemelni, hogy a 75 és 90 másodperces ablakméretekhez tartozó adatok között egy esetben sem adódott szignifikáns különbség.



10. ábra. *Az időablak hatása a hálózatelméleti paraméterek multifraktális tulajdonságaira.*
A bal oldali (a-c) paneleken a három hálózatelméleti paraméter $H(2)$ értékeit, míg a jobb oldali (d-f) paneleken azok $\Delta H15$ értékeit ábrázoltuk az ablakméret és a küszöbérték függvényében. A markerek a csoport átlagát, míg a vízszintes vonalak a ±szórást jelölik, a szaggatott vonalak az azonos küszöbértékhez, de különböztő ablakmérethez tartozó adatokat kötik össze a könnyebb értelmezés érdekében. Jól megfigyelhető a $H(2)$ és $\Delta H15$ értékek ablakméret növelésével együtt történő emelkedése, valamint az a-c paneleken a 75 másodperc feletti szaturáció, mely tendenciára a küszöbérték nem volt hatással.

Érdemes megjegyezni, hogy az esetleges nemi különbségek feltárása érdekében az eredmények a nem figyelembevételével is értékelésre kerültek, azonban nemhez kapcsolódó szignifikáns különbség mindössze az esetek megközelítőleg 1%-ban adódott (31 eset a 13 egyén * 14 küszöbérték * 3 hálózatelméleti paraméter * 5 ablakméret = 2730 esetből), így a jobb áttekinthetőség és egyszerűség érdekében az analízis során a vizsgálatban résztvevők nemét nem vettük figyelembe.

4.2 A teljes agykéreg multifraktális hálózati dinamikája

4.2.1 Globális hálózatelméleti paraméterek valódi multifraktális dinamikája a teljes agykéregben

A dinamikus globális hálózatelméleti paraméterek valódi multifraktalitásának tesztelése során mind a négy mérési csoportban, az összes vizsgált frekvenciatartományban azt tapasztaltuk, hogy a vizsgált idősorok jelentős része valódi multifraktális dinamikának megfelelően fluktuált. Részletesen, A $D(t)$, $C(t)$ és $E(t)$ idősorok jelentős hányada szélessávú, $1/f^{\beta}$ jellegű teljesítménysűrűség-spektrummal volt jellemezhető, az idősorok elemeinek megkeverése azokat egyszerű fehérzajjá redukálta ($H(q) \approx 0{,}5\ \forall\ q$), valamint a fázisrandomizációval nyert monofraktális pótadatsorokkal szemben szignifikánsan erősebb volt a multifraktalitás mértéke a vizsgált hálózatelméleti paraméter idősorokban. Az egyes teszteken átment idősorok százalékos hányada a hálózatelméleti paraméter és frekvenciatartomány függvényében a **3. táblázatban** található.

3. táblázat. Az adott teszten átmenő idősorok hányada

Teszt	HP	Tartomány					
		Delta	Téta	Alfa	Béta	Gamma	Szélessávú
Spektrum	D	97.9%	97.9%	97.9%	100%	100%	97.9%
	C	97.9%	100%	95.8%	100%	100%	100%
	E	100%	95.8%	100%	97.9%	100%	100%
Jelkeverés	D	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	C	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	E	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Fázs randomizáció	D	100%	87.5%	97.9%	89.6%	91.7%	91.7%
	C	100%	93.8%	93.8%	89.6%	93.8%	100%
	E	91.7%	85.4%	95.8%	89.6%	95.8%	91.7%

HP=Hálózatelméleti paraméter; D=Denzitás; C=Csoporterősségi együttható; E=Hatékonyság.

4.2.2 A multifraktális tulajdonságok hálózatelméleti paraméterhez, nemhez és állapothoz kapcsolt jellemzői

Összességében elmondható, hogy a korábbi tanulmányunk során is tapasztalt $H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$ jelleggel megegyezően a hálózatelméleti paraméterek $H(2)$ értékei jellegzetes különbséget mutattak minden vizsgált frekvenciatartományban. $\Delta H15$ esetében szintén megjelent ugyan ez a különbség (azaz $\Delta H_D15 > \Delta H_C15 < \Delta H_E15$), azonban csupán a delta tartományban mutatkozott szignifikánsnak. Ezenfelül az alfa és béta tartományokban a hálózatelméleti paraméterek $H(2)$ értékei szignifikánsan magasabbnak bizonyultak csukott, mint nyitott szem mellett. Nemi különbségek elvétve ugyan, de adódtak, melynek során a férfiak $H(2)$ és $\Delta H15$ értékei (néhány esetben szignifikánsan, másutt mindössze tendenciálisan) magasabbnak bizonyultak a női vizsgálati személyekben mérteknél. A következőkben a fontosabb eredményeket

frekvenciatartományokra lebontva mutatom be. A $H(2)$-re vonatkozó eredmények a **11. ábrán**, míg a $\Delta H15$-re vonatkozó eredmények a **12. ábrán** láthatóak.

Delta tartomány

A nem hatását vizsgálva a $H(2)$ értékeire szignifikáns különbség adódott (nem fő hatása, p=0,023) melynek során a férfiak értékei magasabbnak bizonyultak. A három hálózatelméleti paramétert szintén erőteljesen eltérő $H(2)$ érték jellemezte (hálózatelméleti paraméter fő hatása, p<0,0001), melynek következtében a $H_C(2)$ értékek alacsonyabbnak mutatkoztak a $H_D(2)$ és $H_E(2)$ értékeknél. A hálózatelméleti paraméter és nem interakcióját vizsgálva, Bonferroni post hoc tesztet alkalmazva igazoltuk, hogy ez a különbség mindkét nemben szignifikánsan megjelent (**11. ábra, a**).

A hálózati paraméter fő hatása a $\Delta H15$ értékekben is megjelent (p<0,0001). Nemenként külön megvizsgálva, a női csoportokban ΔH_D15 magasabb volt ΔH_C15-nél és ΔH_E15-nél, azonban az utóbbi kettő közötti különbség nem volt szignifikáns, míg férfiakban ΔH_E15 is magasabb volt, mint ΔH_C15 (minden esetben p<0,01). Sem a nem, sem az állapot nem volt szignifikáns hatással a $\Delta H15$ értékekre a delta tartományban (**12. ábra, a**).

Téta tartomány

A hálózatelméleti paraméter fő hatása a $H(2)$-re a delta tartományban tapasztaltakkal megegyező volt ($H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$, p<0,001), azonban sem a nemmel, sem az állapottal kapcsolatos különbség nem volt kimutatható (**11. ábra, b**).

$\Delta H15$-t tekintve egyedül a hálózatelméleti paraméternek volt szignifikáns hatása (hálózatelméleti paraméter fő hatása, p=0,026). Bonferroni post hoc teszt alapján egyedül $\Delta H_D15 > \Delta H_C15$ adódott szignifikánsnak, azonban a hálózati paraméter és a nem interakcióa alapján a két nemben külön vizsgálva már nem volt szignifikáns a különbség (**12. ábra, b**).

Alfa tartomány

A hálózatelméleti paramétert tekintve $H(2)$ kapcsán korábban is megfigyelt különbség ($H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$) az alfa tartományban is megjelent (p<0,001), míg a nem hatását is figyelembe véve férfiakban ezen felül $H_E(2)$ magasabbnak bizonyult

$H_D(2)$-nél is (p=0,043). Továbbá, csukott szem mellett magasabb $H(2)$ értékek adódtak, mint nyitott szem mellett (állapot fő hatása, p=0,035). A nem és hálózatelméleti paraméter hatását is figyelembe véve igazolódott, hogy ez a különbség mindkét nemben, D, C és E esetén is szigifikáns volt (p<0,05, **11. ábra, c**).

Magasabb $\Delta H15$ értékek adódtak a férfi csoportokban (nem fő hatása, p=0,014). Érdekes módon az állapot és a nem interakcióját vizsgálva ellenkező tendenciát találtunk, melynek során míg férfiakban szemzárás hatására a $\Delta H15$ értékek emelkedtek, addig nőkben csökkentek (p=0,066, **12. ábra, c**).

Béta tartomány

A béta tartományban is prominensen megjelent a hálózatelméleti paraméterekben korábban tapasztalt, $H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$ jellegű különbség (hálózatelméleti paraméter fő hatása, p<0,0001, Bonferroni post hoc teszt, minden esetben p<0,001). Ezen felül, az alfa tartományhoz hasonlóan a szemzárást követően a $H(2)$ értékek emelkedését figyeltük meg (p<0,001, **11. ábra, d**).

A ΔH_D15, ΔH_C15 és ΔH_E15 értékek csukott szem mellett magasabbnak bizonyultak, azonban ez a hatás csupán tendencia szintjén mutatkozott meg (állapot fő hatása, p=0,136). Az állapot és nem hatását együttesen vizsgálva ez az emelkedés csak a férfi egyéneket érintette, ott is mindössze tendencia jelleggel (p=0,093), míg nőkben a $\Delta H15$ értékek változatlanok maradtak szemzárást követően (**12. ábra, d**).

Gamma tartomány

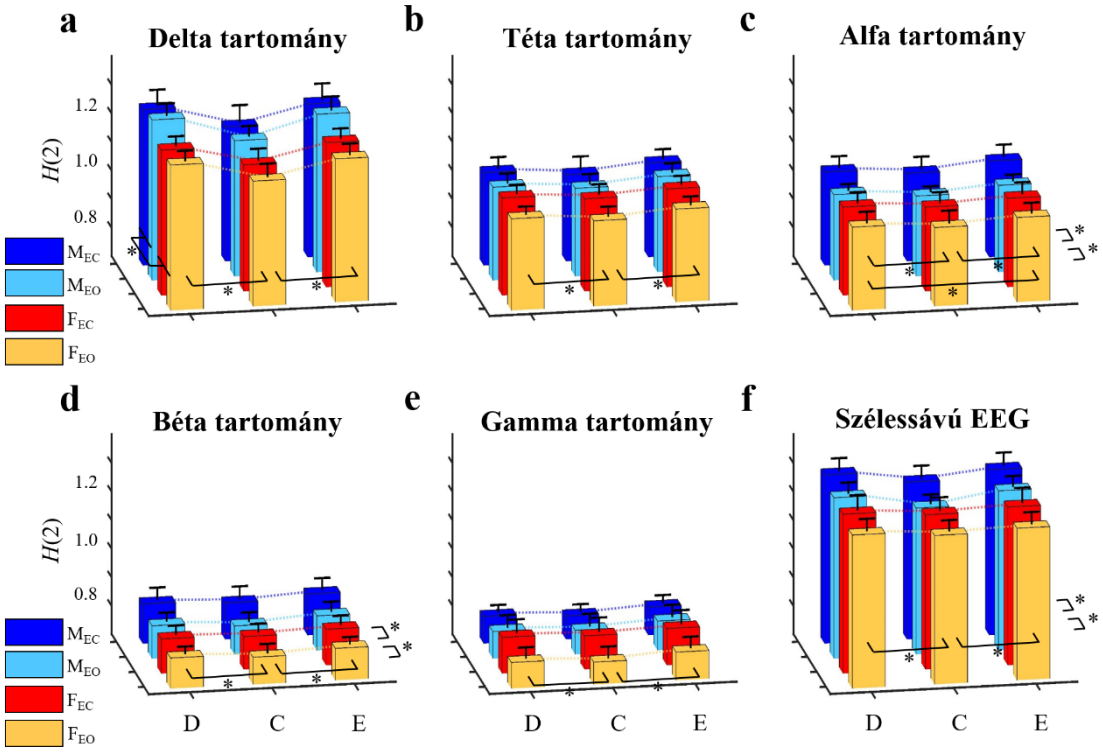
A gamma tartományban egyedül a hálózati paramétereket vizsgálva adódott a korábbi tendenciához hasonlóan ($H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$) szignifikáns különbség, melyen felül a férfiakban $H_E(2)$ magasabbnak bizonyult $H_D(2)$-nél is (p<0,001 minden esetben, **11. ábra**, e). $\Delta H15$-t vizsgálva nem adódott szignifikáns különbség (**12. ábra, e**).

Szélessávú EEG

Végül, szélessávú EEG-t vizsgálva a hálózatelméleti paraméterek közötti szignifikáns különbség ismét erőteljesen megjelent ($H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$, hálózati paraméter fő hatása, p<0,0001, Bonferroni post hoc teszt, p<0,01 minden esetben). Ezen felül, az alfa és béta tartományokhoz hasonlóan zárt szem mellett nyitott szemhez képest magasabb $H(2)$ értékek adódtak (állapot fő hatása, p=0,014, **11. ábra, f**).

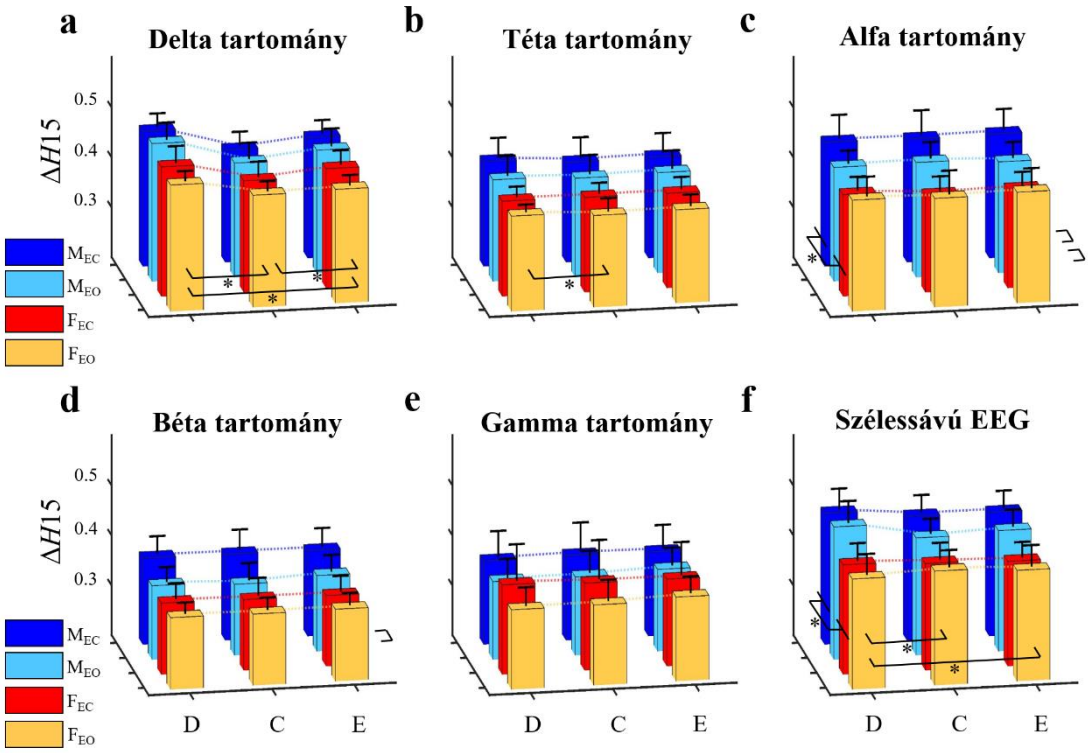
A nem hatása szignifikánsnak bizonyult $\Delta H15$ tekintetében (nem fő hatása, p=0,012), köszönhetően a férfi csoportokban magasabb értékeknek. A hálózatelméleti paraméter is szignifikáns hatással bírt (hálózatelméleti paraméter fő hatása, p=0,0006). A nem hatását is figyelembe véve, Bonferroni post hoc teszttel azonban megfigyelhetővé vált, hogy csupán a férfi csoportokban volt szignifikáns különbség a hálózatelméleti paraméterek $\Delta H15$ értékei között, melynek során ΔH_D15 magasabbnak adódott ΔH_C15-nél és ΔH_E15-nél (p<0,001 minden esetben, **12. ábra, f**).

Az statisztikai analízis áttekinthetősége érdekében a frekvenciatartomány hatását nem vettük figyelembe, azonban a **11. ábrán** jól látható, hogy delta és alfa tartományban kapott $H(2)$ értékek jelentősen magasabbak a téta, béta és gamma tartományokban kapottakhoz képest, míg a szélessávú EEG-n számított $H(2)$ paraméterek megközelítőleg a kettő között helyezkednek el. A **12. ábrán** az értékek hasonló eloszlása látható a $\Delta H15$ értékekben is.



11. ábra. *Globális hálózatelméleti paraméterek H(2) értékei a vizsgált frekvenciatartományokban.*

Az oszlopok a csoportok átlagát, a vízszintes vonalak a szórást jelölik. A nemmel, állapottal illetve hálózatelméleti paraméterrel kapcsolatos különbségeket a panelek bal és jobb oldalán, valamint azok előtt jelöltük, megfelelően. A különbség szignifikáns jellegét csillaggal jelöltük. A Csoporterősségi együttható *H*(2) értékei minden frekvenciatartományban alacsonyabbnak bizonyultak a Denzitás és Hatékonyság *H*(2) értékeinél. Csukott szem esetében magasabb *H*(2) értékeket tapasztaltunk az alfa és béta tartományokban, valamint szélessávú EEG esetében is. Nemi különbség egyedül a delta tartományban adódott, ahol a férfi csoportok magasabb *H*(2) értékeket mutattak.



12. ábra. *Globális hálózatelméleti paraméterek ΔH15 értékei a vizsgált frekvenciatartományokban.*

Az oszlopok a csoportok átlagát, a vízszintes vonalak a szórást jelölik, a különböző faktorok hatásait a 11. ábrához hasonló módon jelöltük. Jól látható, hogy a korábban is tapasztalt (D > C < E) különbség a hálózatelméleti paraméterek Δ*H*15 értékei között csupán a delta tartományban jelentkezett, illetve részben szélessávú EEG esetében is. Állapottal kapcsolatos különbséget csupán tendencia szintjén találtunk az alfa és béta tartományban. Jól látható – különösen az alfa tartományban –, hogy ezekben az esetekben a szemzárást ellentétes irányú változás követte a két nemben. Nemi különbség csupán szélessávú EEG-t vizsgálva adódott, a férfi csoportokban magasabb Δ*H*15 értékekkel.

4.3 Egyedi kapcsolatok multifraktális dinamikája a teljes agykéregben

4.3.1 Az egyedi kapcsolatok valódi multifraktális dinamikája

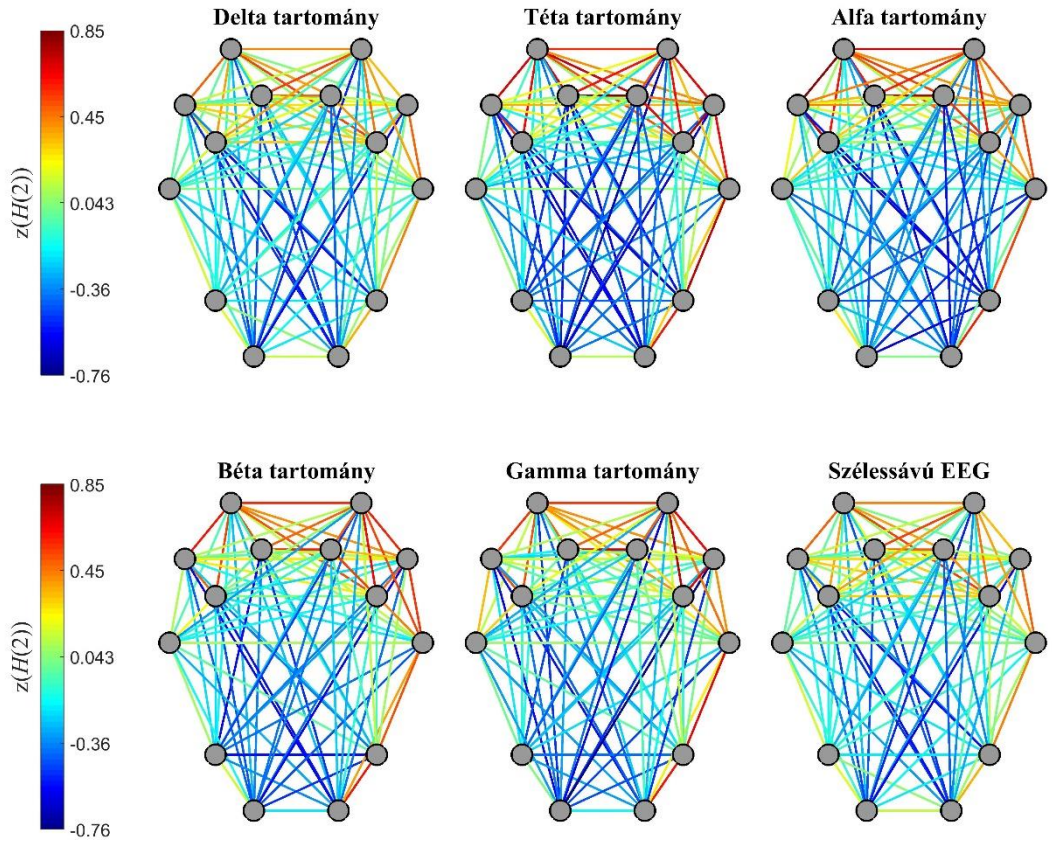
A vizsgálatban résztvevő egyének dinamikus hálózatainak legtöbb kapcsolatát szintén skálafüggetlen teljesítménysűrűség-spektrumúnak találtuk, valamint a kapcsolat-idősorok megkeverése azokat fehérzajhoz tette hasonlatossá, így a skálafüggetlen jelleg bizonyíthatóan hosszú-távú autokorreláció következményének volt tekinthető (**4. táblázat**). A – fázisrandomizáció segítségével azonosított – valódi multifraktálok aránya ugyan a delta, téta és alfa tartományokban alapvetően magas volt, ez az arány számottevően alacsonyabbnak mutatkozott a magasabb frekvenciatartományok (béta és gamma) dinamikus hálózataiban, míg kissé alacsonyabbnak szélessávú EEG jelek alapján rekonstruált dinamikus hálózatokban (**4. táblázat**). Mindezen eredmények összességében azt mutatják, hogy nem csupán a globális hálózati topológia, de a hálózaton belüli individuális kapcsolatok is multifraktális dinamikának megfelelően fluktuálnak, azonban a multifraktalitás mértéke a magasabb freknveciatartományokban kevéssé kifejezett. Fontos kiemelni, hogy a **4. táblázat** értékei azon kapcsolatok százalékos arányát jelölik, melyek egy egyén funkcionális hálózatában átmentek az adott teszten, ennél fogva – a vizsgálatban résztvevő összes vizsgálati személy mentén átlagolás következtében – átlag±σ formában közöltem őket.

4. táblázat. A valódi multifraktális kapcsolatok aránya

Tartomány	Spektrum	Keverés	Fázis randomizáció
Delta	99.13 ± 9.29%	100%	99.47 ± 7.24%
Téta	98.92 ± 10.32%	100%	93.77 ± 24.17%
Alfa	98.86 ± 10.64%	100%	97.09 ± 16.80%
Béta	98.99 ± 9.99%	100%	76.53 ± 42.38%
Gamma	98.72 ± 11.25%	100%	81.87 ± 38.53%
Szélessávú	98.28 ± 12.99%	100%	89.33 ± 30.87%

4.3.2 Az individuális kapcsolatok hosszú távú memóriája – *H*(2)

Az egyedi kapcsolatok *H*(2) értékei egy karakterisztikus topológiai eloszlást mutattak minden vizsgált frekvenciatartományban (**13. ábra**): a térben közeli régiók között húzódó funkcionális kapcsolatok magasabb, míg a távoli régiókat összekötő kapcsolatok a hálózaton belül alacsonyabb *H*(2) értékekkel voltak jellemezhetők. Ez a mintázat a leginkább a frontális és prefrontális kéreg régiói között elhelyezkedő kapcsolatokban figyelhető meg, ahol a legmagasabb z(*H*(2)) értékek találhatók, míg azon kapcsolatokhoz, melyek az okcipitális kérget kötik össze a fent említett régiókkal, jellemzően a legalacsonyabb z(*H*(2)) értékek társultak. Emellett az ellenoldali, frontális és prefrontális régiókat összekötő kapcsolatok szintén erősebb hosszú-távú korrelációval bírtak, míg ugyanez nem mondható el a hasonló kapcsolatokról az okcipitális és parietális kéreg viszonylatában (**13. ábra**).

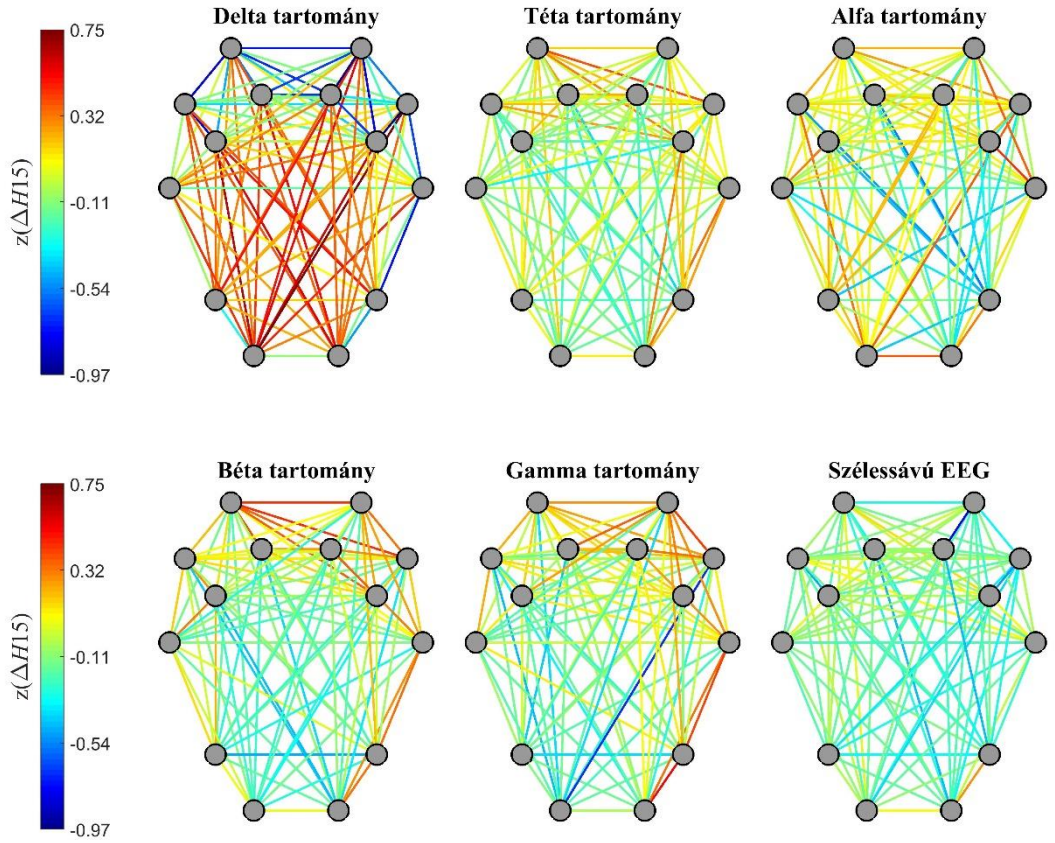


13. ábra. *A funkcionális kapcsolatok H*(2) *értékeinek topológiai eloszlása.*
Jól megfigyelhető minden frekvenciatartományban, hogy a magasabb *H*(2) értékek a frontális és prefrontális régiókat között húzódó kapcsolatokra voltak jellemzőek, míg

alacsonyabb értékeket az előbbi régiókat az okcipitális illetve temporális kéreggel összekötő kapcsolatok esetében találtunk.

4.3.3 Az individuális kapcsolatok multifraktalitásának mértéke – $\Delta H15$

A $\Delta H15$ értékek a többi frekvenciatartományban megjelenőtől jellemzően eltérő toplógiát mutattak a delta tartományban (**14. ábra**). Míg a téta, alfa, béta és gamma tartományokban a térbeli eloszlás hasonlónak mutatkozott, mint a $H(2)$ értékek esetében (ahol a magasabb értékek a térben közeli, az alacsonyabb értékek pedig a távoli régiókat összekötő kapcsolatokat jellemezték), addig ennek ellenkezője jelentkezett a delta tartományban. Ezen a tartományon belül a multifraktalitás mértéke az okcipitális és parietális régiókat a frontális és prefrontális régiókkal összekötő kapcsolatok esetében volt a legmagasabb, miközben a közeli régiókat összekötő kapcsolatok $\Delta H15$ értékei jellemzően alacsonabbnak adódtak. Mindeközben a szélessávú EEG jeleken számított hálózatokban a kapcsolatok $\Delta H15$ értékei homogén eloszlást mutattak, specifikus topológia nélkül (**14. ábra**).

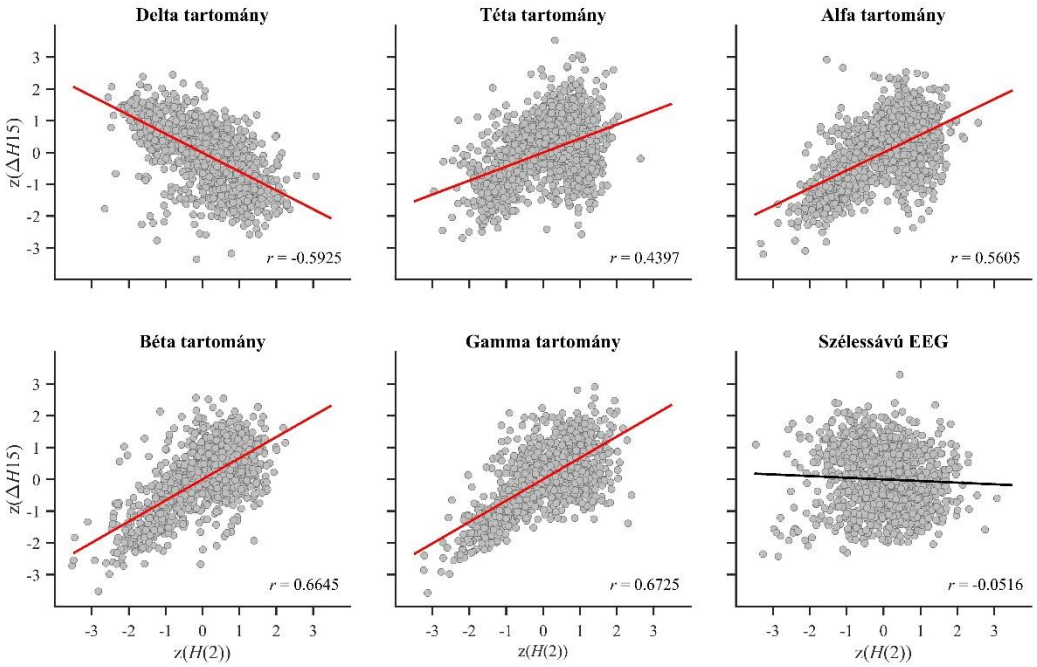


14. ábra. *A funkcionális kapcsolatok* Δ*H*15 *értékeinek topológiai eloszlása.* Megfigyelhető, hogy a delta tartományban a többi frekvenciatartománnyal – illetve a *H*(2) értékek eloszlásában tapasztalttal – ellentétes topológia ábrázolódik. A szélessávú EEG jeleket vizsgálva a kapcsolatok Δ*H*15 értékeikben homogén eloszlást követnek.

4.3.4 z(*H*(2)) és z(Δ*H*15) kapcsolata

A funkcionális kapcsolatok multifraktális paraméterei közötti összefüggésta z(*H*(2)) és z(Δ*H*15) értékek közötti Pearson-féle keresztkorrelációs együttható által számszerűsítettük. A z(*H*(2)) és z(Δ*H*15) értékek egymás függvényében, pontdiagramon történő ábrázolása jól mutatja a téta, alfa, béta és gamma tartományokban a két paraméter szignifikáns, pozitív korrelációját, arra utalva, hogy az erősebb autokorreláció a multifraktalitás nagyobb mértékével társult (**15. ábra**). Ezzel ellentétben a delta tartományban erős negatív korrelációt tapasztaltunk, ahol a magasabb *H*(2) értékek alacsonyabb Δ*H*15 értékekkel párosultak. A szélessávú EEG jelek alapján nyert

funkcionális kapcsolatokat vizsgálva nem találtunk kapcsolatot a két paraméter térbeli eloszlása között.



15. ábra. *A funkcionális kapcsolatok* z(H(2)) *és* z(ΔH15) *értékeinek összefüggése.*
A 13. és 14. ábrán látható topológia alapján a delta tartományban erős negatív korrelációt találtunk a két paraméter között, míg a többi tartományban erős pozitív korreláció mutatkozott. Szélessávú EEG esetén nem találtunk szignifikáns kapcsolatot. A z(H(2)) és z(ΔH15) értékek közötti Pearson-keresztkorreláció értékeket a panelek jobb alsó sarkában tüntettük fel. Az illesztett trendvonal piros színe a korreláció szignifikáns, míg fekete színe annak nem szignifikáns jellegére utal.

5. Megbeszélés

Tanulmányaink során az agy funkcionális konnektivitását dinamikus hálózatelméleti megközelítésben vizsgálva megmutattuk annak skálafüggetlen, ezen felül multifraktálisan fluktuáló jellegét, mely már nyugalmi állapotban is erőteljesen megmutatkozott. Ezt a jelenséget igaztoltuk a prefrontális kéreg hálózatában, melyet közeli-infravörös spektroszkópiás mérések alapján rekonstruáltunk, valamint a teljes agykérgen is, elektroenkefalográfiás regisztrátumok alapján. Ez utóbbi vizsgálat során a globális hálózati topológián felül a hálózat egyedi kapcsolatainak dinamikájában is igazoltuk a multifraktális időbeli struktúrát. Pótadatsorokkal szembeni vizsgálatok igazolták, hogy a megfigyelt mutlifraktalitás – az esetek túlnyomó részében – a folyamatban jelen lévő, eltérő mértékű hosszú távú autokorrelációk, illetve a folyamat nemlineáris jellegének eredménye. A hálózat különböző topológiai aspektusait – mind fNIRS, mind EEG módszerrel – vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy azok eltérő multifraktális tulajdonságokkal rendelkeznek. EEG vizsgálatainkkal igazoltuk továbbá, hogy a globális hálózati dinamika nyitott, illetve csukott szem mellett eltérő tulajdonságokat mutat, valamint bizonyos mértékű, nemmel összefüggő különbséget is sikerült azonsítanunk. Az individuális kapcsolatok vizsgálata során azt találtuk, hogy azok egy jellegzetes térbeli eloszlást, topológiát mutatnak, mely a delta tartomány esetében eltérő jelleget öltött a többi frekvenciatartományhoz képest.

5.1 Globális hálózati tulajdonságok multifraktális jellege

A prefrontális kéreg dinamikus funkcionális konnektivitását fNIRS módszerrel vizsgálva azt találtuk, hogy a globális hálózatelméleti paraméterek temporális evolúciója mutlifraktális dinamikát követ. A hálózat különböző topológiai aspektusait a Denzitás, Csoporterősségi együttható és Hatékonyság paraméterekkel leírva azt tapasztaltuk, hogy mind $H(2)$, mind $\Delta H15$ tekintetében C alacsonyabb értékekkel volt jellemezhető, mint D és E. A paramétertér bejárásával ez a jelleg a csúsztatott időablakos analízis során használt ablakmérettől, valamint a kapcsolati mátrixok zajszűrése során alkalmazott küszöbértéktől függetlennek mutatkozott, mindazonáltal az ablakméretnek jelentős hatása volt az analízis során kapott értékekre (lásd **10. ábra**). SW technika alkalmazása során az ablakméret – többnyire empírikus megfontolásokból – legtöbbször a 30-60

másodperces tartományban kerül meghatározásra (Hutchison *és mtsai.*, 2013a, Li *és mtsai.*, 2015). Az ablakméret növelésével a lassabb (hosszabb periódusidejű) és ezzel egyidőben nagyobb amplitúdójú fluktuációk egyre inkább prominenssé válnak a vizsgálat szempontjából, míg az ablakméret csökkentése a kis fluktuációk esetében jár hasonló hatással. Ennél fogva mind $H(2)$, mind $\Delta H15$ hatékonyabban, átfogóbban határozható meg nagyobb ablakméret mellett, így az ennek kapcsán tapasztalt változások feltehetőleg ezzel magyarázhatók. Ezt alátámaszhatja a 75-90 másodperc környékén az értékekben tapasztalt szaturáció is: mivel az előfeldolgozás során az adatok a 0,01-0,1 Hz-es tartományra lettek szűrve (melynek alsó határa már igen közel esik a 90 másodperces periódusidőhöz), így az ablakméret növelésével már alig jelennek meg nagyobb periódusidejű fluktuációk és így a multifraktális paraméterek értékei sem változnak számottevően.

A teljes agykéreg funkcionális hálózatát EEG mérések alapján rekonstruálva, azt ugyanazon dinamikus hálózatelméleti paramétereken keresztül vizsgálva a fent leírtakhoz nagyon hasonló eredményeket kaptunk. Egyrészt, D, C és E ismét igazolhatóan multifraktális jelleget mutatott. Ezen felül, a hálózat tér-időbeli dinamikájának különböző topológiai aspektusai eltérő hosszú távú memóriával rendelkeztek, melyben a korábbi vizsgálatban is megfigyelt $H_D(2) > H_C(2) < H_E(2)$ jelleg igazolódott. Ezen megfigyelések tehát két, lényegesen különböző képalkotó eljárással is reprodukálhatóak voltak, ami arra enged következtetni, hogy a leírt jelenség valóban az idegi működés – és a dinamikus funkcionális konnektivitás – egy jellemző tulajdonsága. $\Delta H15$-t vizsgálva, az fNIRS-sel végzett vizsgálatok során tapasztalt $\Delta H_D15 > \Delta H_C15 < \Delta H_E15$ különbség azonban kizárólag a delta tartományban (0,5-4 Hz) adódott szignifikánsnak. A mérőeszköz technikai sajátságai (beépített effektív sáváteresztő szűrő) miatt ez volt a legalacsonyabb frekvenciatartomány, melyet EEG-vel vizsgálni tudtunk, így az fNIRS és EEG eredmények frekvenciatartomány szerinti egzakt összehasonlítására nincs lehetőségünk, mindazonáltal ezen eredmények azt sugallják, hogy a multifraktalitás mértékében tapasztalt különbségek D, C és E között csupán az alacsonyabb frekvenciájú idegi működésre jellemzőek.

Az analízisek során alkalmazott hálózatelméleti paraméterek megválasztása során – azon felül, hogy azok kisméretű hálózatok esetén is alkalmasak legyenek lényegi

különbségek azonosítására (Racz *és mtsai.*, 2017) – ügyeltünk arra, hogy a választott paraméterek a hálózat alapvetően különböző topológiai aspektusait ragadják meg (Bullmore *és mtsai.*, 2009, Bullmore és Sporns, 2009, Rubinov és Sporns, 2010). A Denzitás, mint az átlagos, normalizált fokszám a hálózat kapcsolati sűrűségét, ennél fogva költségességét jellemzi (Rubinov és Sporns, 2010). Egy komplex rendszerben, melynek összetett funkciói különálló elemek együttműködéséből emelkednek ki, alapvető fontosságú, hogy a hatékony működés a lehető legkisebb ráfordítás mellett valósulhasson meg. Ennek sok rendszer esetében az elvi mellett valós korlátai is vannak: az agyban az idegsejtek közötti, akár anatómiai, akár funkcionális összeköttetések számottevő többletet jelentenek a metabolizmusban (bár egy axonális kapcsolat fenntartása önmagában viszonylag kevés energiát igényel, azonban az agyban található ~10^{15} kapcsolat már igen tekintélyes mennyiséget jelent), így az agy szempontjából kiemelkedően fontos, hogy az élettani működések a lehető legalacsonyabb kapcsolati denzitás mellett valósulhassanak meg (Bullmore *és mtsai.*, 2009). Ennek következtében D ugyan az egyik legegyszerűbb, mégis legfontosabb paraméter agyi hálózatok vizsgálata során. A Csoporterősségi együttható az egyik leggyakrabban használt hálózatelméleti paraméter konnektivitási vizsgálatok során, mely a hálózat szegregáltságát jellemzi (Rubinov és Sporns, 2010). Ez a tulajdonság annak megragadására szolgál, hogy a hálózaton belül mennyire alakulnak ki elkülönült alegységek, melyek egymással erőteljesen kapcsoltak, így a fogalom részben összefügg a modularitással is (Rubinov és Sporns, 2010). A rendszer ilyen jellegű szegregáltsága több szempontból is előnyös, egyrészt lehetővé teszi különböző részfolyamatok párhuzamos megoldását, valamint, hogy a rendszer fejlődése során egy problémára akár több különböző megoldást is fejleszthessen egymással párhuzamosan (Bullmore *és mtsai.*, 2009). Végül, a Hatékonyság – mely erősen összefügg az hálózaton belüli átlagos legrövidebb úthosszal – a hálózat integráltságának leggyakrabban alkalmazott leíró paramétere, mely a hálózaton belüli információátvitel sebességének jellemzésére szolgál (Rubinov és Sporns, 2010). Összefoglalva, míg a Csoporterősségi együttható a hálózaton belüli információ áramlás és feldolgozás lokális, addig a Hatékonyság (és tulajdonképpen a Denzitás is) ennek globális jellegét tükrözi. Mindkét tanulmányunk során azt találtuk, hogy a dinamikusan fluktuáló agyi hálózatok hosszú távú memóriájának mértéke – ahogyan azt a hálózati paraméterek $H(2)$ értékeiben megragadtuk – alacsonyabb volt a szegregácit jellemző C esetében, míg az integrációt

jellemző E és a kapcsolati denzitást/költséget jellemző D esetében magasabb értékeket tapasztaltunk. Mindemellett az alacsonyabb frekvenciatartományokban, a multifraktalitás mértékében megfigyelt hasonló jellegű (D > C < E) különbség alapján arra következtethetünk, hogy ugyan a hálózat lokalizált strukturáltsága időben kevésbé korrelált, azonban skálázási tulajdonsága mégis homogénebb, értsd időben kevésbé változékony. Mindezek 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 anatómialiag nagy skálákon megfigyelt agyi aktivitást skálafüggetlen ($1/f^{\beta}$ spektrummal leírható), míg a lokalitás felé haladva egyre inkább szinkronizált jellegű dinamika jellemezte (Buzsaki, 2006).

Multifraktalitás és multifraktális dinamika gyakran multiplikatív kaszkád folyamatok eredményeként jön létre (Mandelbrot, 1986, Stanley és Meakin, 1988). A multiplikatív kaszkádok alkalmasnak bizonyultak az agyban az információ számos tér- és időbeli skálán, intermittens jelleggel történő terjedésének modellezésére (Ihlen és Vereijken, 2010). Hasonló viselkedés általánosan megfigyelhető olyan komplex rendszerekben, melyek összetett működése számos, egymással interakcióba lépő és alrendszereket képező egységek kollektív dinamikájából emelkedik ki (Ihlen és Vereijken, 2010). Az agy funkcionális (és anatómiai) hálózatáról is ismert, hogy az számos kisebb, egymással esetlegesen átfedő hálózatból épül fel, pédaként említve – a teljesség igénye nélkül – a default mode hálózatot, a task-positive hálózatot, a szenzorimotoros hálózatot, a vizuális hálózatot vagy éppen a fronto-parietális hálózatot (Rosazza és Minati, 2011). Az agy számos területe, mint például a prefrontális kéreg több funkcionális alhálózatnak is szerves részét képezi (Rosazza és Minati, 2011). Ennek következtében a funkcionális konnektivitást – akár a prefrontális kéregben, akár a teljes agykéregben – vizsgálva valójában egy integrált képet látunk, melyben több, egymással átfedő funkcionális hálózat dinamikája is megjelenik. Ez az átfedő reprezentáció egy lehetséges magyarázata a vizsgálataink során a DFC mérőszámaiban megjelenő multifraktális dinamikának. Egy nemrég megjelent közlemény hasonló következtetésre jutott kritikus állapotban lévő vezető rétegek dinamikáját vizsgálva (Lima *és mtsai.*, 2017). Lima *és mtsai.* (2017) megfigyelték, hogy 3 dimenziós vezetőrétegben – melyben a Barkhausen-lavináknak lehetősége van egymással térben és időben átfedő jelleggel

kialakulni és lezajlani – a rendszer multifraktális dinamikát generál, míg 2 dimenziós rendszer esetén, ahol az átfedés nem lehetséges, a dinamika multifraktális jellege elvész és szigorúan monofraktálissá válik. Ugyanezen jelenség mélyebb megértése további vizsgálatokat igényel, az egymással átfedő és interakcióba lépő hálózatok dinamikájának vizsgálata mindenképpen egy fontos területnek tűnik (Karahanoglu és Van De Ville, 2015).

A globális DFC skálafüggetlen jellegét először Stam és de Bruin (2004) mutatta meg. Tanulmányuk során az idegi aktivitás globális szinkronizációjának mértékét vizsgálták (mely gyakorlatilag a páronkénti SL idősorok átlagolásával kapható (Stam és van Dijk, 2002)) EEG regisztrátumokon, majd a skálafüggetlen tulajdonságot a monofraktális Hurst exponenssel jellemezték. Ennek kiszámításához úgynevezett Detrended Fluctuation Analysis-t alkalmaztak, mely az SSC eljárással lényegében ekvivalens (Hartmann *és mtsai.*, 2013). A szerzők magasabb H értékeket találtak csukott szem mellett az alfa és béta tartományokban (Stam és de Bruin, 2004). Mivel a súlyozott Denzitás lényegében az adott t időpillanatban vett SL(t) értékek átlagaként számítható, ennél fogva gyakorlatilag megegyezik a Stam és de Bruin által számított globális szinkronizációval. Ebből következően eredményeink – tehát az alfa és béta tartományban tapasztalt magasabb $H(2)$ értékek – összhangban vannak az irodalomban korábban közöltekkel (Stam és de Bruin, 2004), kiterjesztve azokat a Csoporterősségi együttható és Hatékonyság paraméterekre is. A csukott illetve nyitott szem melletti állapotok közötti átmenet az idegi aktivitás deszinkronizációjával jár együtt (Berger, 1929, Barry *és mtsai.*, 2007), valamint az alacsonyabb $H(2)$ értékek a gyors fluktuációk relatív dominanciáját tükrözik a folyamatban (Stam és de Bruin, 2004). A zárt szem mellett, mind D, C és E fluktuációjában talált magasabb (illetve ezzel ekvivalens módon a nyitott szem mellett kapott alacsonyabb) $H(2)$ értékek feltehetőleg szintén ezt a deszinkronizációt tükrözik, melynek során a teljes agyi hálózat – ahogy azt $H_C(2)$ értékei és $H_E(2)$ tükrözik – globális és lokális reorganizációja is megtörténik.

Egy későbbi tanulmányban Van de Ville *és mtsai.* (2010) megmutatták, hogy nyugalmi állapotban az EEG mikorállapotok szintén skálafüggetlen jelleggel váltakoznak, azonban ez a dinamika szigorúan monofraktálisnak mutatkozott. Mindazonáltal, a tapasztalt monofraktalitás – illetve a multifraktalitás hiánya – feltehetően az alkalmazott analízis következménye. Korábbi tanulmányok alapján ismert,

hogy az EEG-vel rögzített agyi aktivitás során nyugalomban lényegében csupán négy mikroállapotot jelenik meg és az elektromos aktivitás globális topológiája ezen négy állapot között váltakozik (Lehmann *és mtsai.*, 1998). Van de Ville *és mtsai.* (2010) ezen állapotokat kétfelé osztották, és a két osztály közötti átmenetek dinamikáját vizsgálták. Végül, az átmeneteket kódoló (-1 és +1 értékeket tartalmazó) idősorokat kumulatíve szummálva azokat úgynevezett 'random walk' jellegű idősorokká konvertálták, majd ezek fraktalitását vizsgálták. Tanulmányuk során azt találták, hogy az EEG mikorállapot-átmenetekből generált idősorok függetlenül attól, hogy a két csoportba való osztás miként történt (azaz az összes lehetséges kombinációt megvizsgálva), monofraktális dinamikát mutattak (Van de Ville *és mtsai.*, 2010). A Van de Ville és munkatársai által generált idősorok igen hasonlóak az Ashkenazy *és mtsai.* (2001) által vizsgált előjel idősorokhoz ('sign series'). Az Ashkenazy és munkatársai által bemutatott eljárás során egy időbeli folyamatot dekomponálnak annak előjel (sign) és amplitúdó (magnitude) idősorává, előbbit a lokális deriváltak előjel szekvenciájaként, utóbbit pedig a lokális deriváltak abszolút értékeként nyerve. Számos tanulmány igazolta, hogy egy adott skálafüggetlen (multifraktális) folyamat előjel szekvenciájának skálázási tulajdonságai az eredeti folyamat monofraktális (illetve lineáris), míg amplitúdó szekvenciájának skálázási tulajdonságai annak multifraktális (illetve nemlineáris) jellegével mutatnak szoros kapcsolatot (Ashkenazy *és mtsai.*, 2001, Ashkenazy *és mtsai.*, 2003, Gomez-Extremera *és mtsai.*, 2016, Bernaola-Galvan *és mtsai.*, 2017). Eredményeink azt mutatják, hogy a dinamikus konnektivitás valódi multifraktális jelleget mutat, mely az EEG mikroállapotok átmeneteinek vizsgálatával nem kimutatható, azonban dinamikus gráfelméleti analízis segítségével a multifraktalitás megradásához is kellően részletgazdag kép kapható az agy működéséről.

A dinamikus funkcionális konnektivitás vizsgálata során korábbi tanulmányok is azonosítottak már nemmel kapcsolatos különbségeket (Yaesoubi *és mtsai.*, 2015a, Yaesoubi *és mtsai.*, 2015b). Yaesoubi *és mtsai.* (2015b) azon állapotokat azonosították, melynek során az agyi funkcionális hálózat az előzetesen meghatározott stabil konnektivitási állapotok (topológiák) közül egyszerre többet is elfoglal. Ezen állapotokat 'kombó állapotoknak' (combo states) nevezték el és megfigyelték, hogy a férfiakban a lehetséges kombó állapotok magasabb hányada jön létre nyugalmi állapot során (Yaesoubi *és mtsai.*, 2015b). Egy – fent elmített – tanulmány eredményei alapján a

(kritikus állapot közeli) komplex rendszerek működése során tapasztalt multifraktális dinamika egy lehetséges eredete a rendszerben amúgy skálafüggetlen dinamikával lejátszódó, azonban egymással átfedő események jelenléte (Lima *és mtsai.*, 2017). Ennek alapján lehetséges, hogy a férfiakban tendencia szinten (illetve az alfa tartományban szignifikánsan) megjelenő, erősebb mértékű multifraktalitás ugyanezen, egymással átfedő konnektivitási állapotok egyidejű kialakulása nyomán jön létre. Továbbá korábbi kutatások azt is megmutatták, hogy a funkcionális konnektivitás több időskálán átívelően is igen jól korrelál az anatómiai konnektivitással (Honey *és mtsai.*, 2007, Greicius *és mtsai.*, 2009, Honey *és mtsai.*, 2009). Ugyan ezen kérdés megválaszolása további vizsgálatokat igényelne, elképzelhető, hogy a vizsgálatunk során a férfiakban talált magasabb $H(2)$ érték – legalább részben – a két nem közti anatómiai konnektivitás különbségeinek következménye (Ingalhalikar *és mtsai.*, 2014).

5.2 Önszerveződő kritikalitás az agyműködésben

A skálafüggetlen tér-időbeli dinamika az önszerveződő kritikus rendszerek alapvető tulajdonsága (Bak *és mtsai.*, 1987), mely megjelenhet a kritikus események (például lavinák) méretének és életidejének hatványfüggvény szerinti eloszlásában, illetve a rendszer valamely globális paraméterének fraktális dinamikájában. Kritikus állapot többnyire fázisátmenetek hátárán (közelében) alakul ki és fontos jellemzője, hogy apró perturbációk hatása az elenyészőtől egészen a teljes rendszer méretével összemérhető mértékű lehet (Stanley, 1971). Másképpen megfogalmazva, kritikus állapotban az apró perturbációknak lehetőségük van a továbbterjedésre a rendszeren belül megtalálható összes tér- és időbeli skálán, melynek következménye, hogy apró külső hatások a rendszer teljes átrendeződéséhez vezethetnek rövid időn belül (miközben akár hosszútávú hatásaik is lehetnek) (Bak *és mtsai.*, 1988, Chialvo, 2010). A skálafüggetlenség mellett a kritikus rendszerek egy másik, jellemző tulajdonsága a (hatványfüggvény eloszlást követő) lavina események között eltelt idők sztochasztikus, exponenciális eloszlása (Bak *és mtsai.*, 1988, Lo *és mtsai.*, 2002).

Számos közlemény javasolta az önszerveződő kritikalitást, mint a nyugalmi agyi aktivitás egy lehetséges modelljét (Stam, 2005, Chialvo, 2010, Werner, 2010). Ez a hipotézis (részben) magyarázná a neurális dinamika $1/f^{\beta}$-jellegét (Freeman *és mtsai.*,

2003, de Arcangelis *és mtsai.*, 2006), a neurális hálózatokban kialakuló lavina események jelenlétét (Beggs és Plenz, 2003) illetve a neuronpopulációk közötti szinkronizáció intermittens, nemlineáris jellegét (Friston, 2000a, Stam és de Bruin, 2004, Stam, 2005). Az alvás, mint állapot szintén egy kritikus rendszer sajátságait mutatja (Lo *és mtsai.*, 2002, Lo *és mtsai.*, 2013). Fiziológiás alvás során négy különböző alvásstádium váltja egymást, melyek azonban rövid, néhány másodperces-perces ébrenléti periódusokkal vannak tarkítva (Lo *és mtsai.*, 2002). Ezen rövid ébrenléti periódusok életideje szintén hatványfüggvény eloszlást követ (azaz a pillanatnyi ébredések gyakoriak, míg a perces hosszúságúak igen ritkák), a köztük eltelő várakozási idők (angolul waiting times) azonban exponenciális eloszlást követnek (Lo *és mtsai.*, 2002). Ez a jelenség igen általános, nem csupán az emberben, hanem számos emlősben hasonlóan kimutatható (Lo *és mtsai.*, 2004).

A globális hálózati dinamikát érintő eredményeink szintén értelmezhetőek az önszerveződő kritikalitás modellje alapján, így újabb igazolását adva az agyi aktivitás SOC modelljének validitását illetően. Ennek demonstrációját az fNIRS-el végzett tanulmányunkban végeztül el és publikáltuk, így a továbbiakban is ezek bemutatására szorítkozom, de hasonló eredményekre jutottunk későbbi, EEG-vel végzett tanulmányunk során is. A kérgi területek közti funkcionális kapcsolatokból felépített hálózat aktuális topológiája értelmezhető úgy, mint az információ disszipációja a hálózat/rendszer elemei közt (lavina) annak kapcsolatain keresztül. Ebben a megközelítésben az adott t időpillanatban számított Denzitás – mely lényegében az élek, illetve élsúlyok összege a hálózat teljes méretéhez viszonyítva – gyakorlatilag analóggá válik a lavina aktuális méretével (míg a Csoporterősségi együttható és Hatékonyság a lavina más, térbeli tulajdonságait írja le). Párhuzamba állítva ezt a megközelítést a Bak *és mtsai.* (1988) által közölt modellel, a $D(t)$ gyakorlatilag analóg az 1988-as cikkben szereplő $F(t)$ 'disszipációs ráta' vüggvénnyel,

$$F(t) = \int f(\mathbf{x}, t)dx, \tag{26}$$

ahol $f(\mathbf{x}, t)$ az adott t időpillanatban, $\mathbf{x}$ pozícióban disszipált szimbolikus energia egység. Ahogy $F(t)$ a rendszerben az adott t időpillanatban lezajló homokszem-csúszások (angolul sliding) integrálja (összessége), úgy $D(t)$ az adott t időpillanatban a hálózatban

kialakuló kapcsolatok, illetve kapcsolati erősségek összessége. Bak *és mtsai.* (1988) megmutatták, hogy a rendszer $F(t)$ függvényét monitorozva az hatványfüggvény alakú spektrummal rendelkezik és így skálafüggetlen dinamikát követ – csakúgy, mint vizsgálatunkban a $D(t)$, valamint $C(t)$ és $E(t)$ idősorok –, melynek oka a rendszerben kialakuló lavinák méretének és életidejének hatványfüggvény szerinti eloszlása. Ennek alapján valószínűsíthető, hogy a hálózati paraméterek dinamikájában fellelhető skálafüggetlen jelleg szintén annak megnyilvánulása, hogy a rendszeren belül az információ disszipációja lavinák formájában történik, melyek méretükben és életidejükben hatványfüggvény eloszlást követnek.

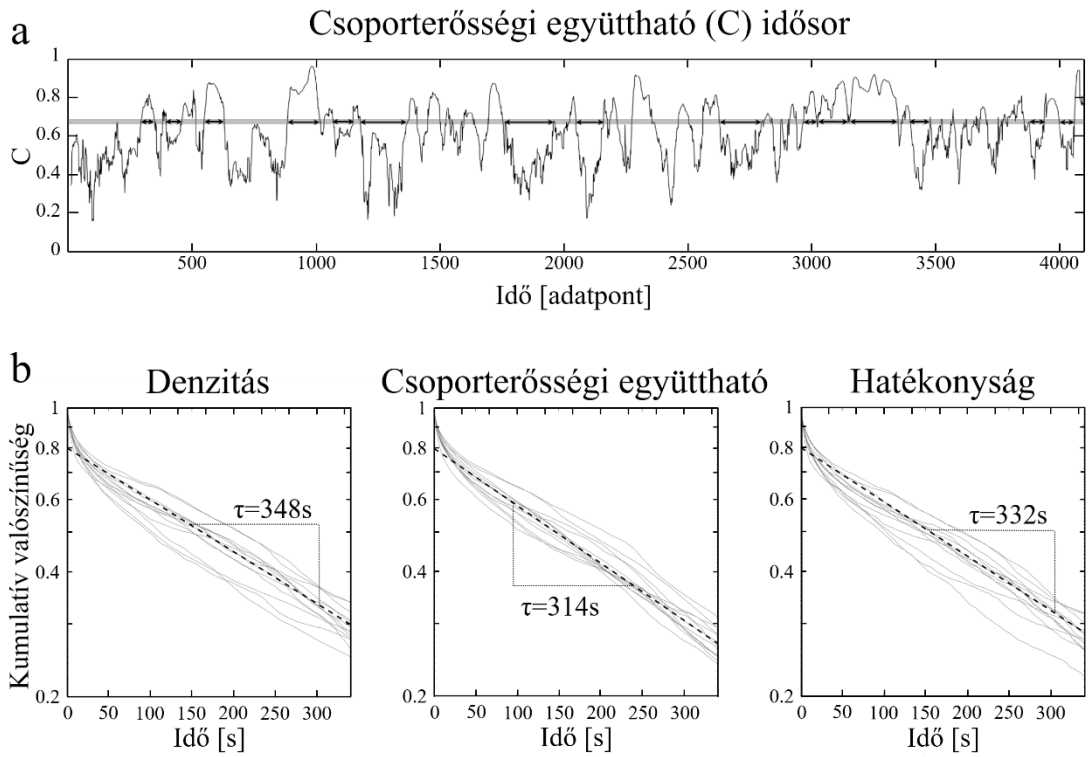
Egy önszerveződő kritikus rendszerre azonban nem csupán a lavina események hatványfüggvény szerinti eloszlása jellemző, hanem az ezen események között eltelt várakozási idők exponenciális eloszlása is (Bak *és mtsai.*, 1988). Mivel a dinamikus konnektivitási analízis során a feltételezett lavinák kezdete illetve vége nem ismert, így a várakozási idők explicit módon nem vizsgálhatók. Ennél fogva jogosan merül fel a kérdés, hogy a dinamikus gráfelméleti analízis keretein belül létezik-e olyan mérőszám, mely analógnak tekinthető a várakozási időkkel. Ahhoz, hogy egy erre a célra megfelelő mérőszámhoz jussunk, a következő megközelítést választottuk: mivel értelmezésünkben az aktuális D értékek az adott pillanatban disszipáló információ mértékét ragadják meg, így feltételezhetjük, hogy a hasonló D értékek statisztikailag hasonló lavina eseményekhez tartoznak (illetve hasonló feltételezéssel éltünk a C és D értékeket illetően). Mivel a hálózatelméleti paraméterek súlyozott formuláit alkalmaztuk, így azokat folytonos változóknak tekinthetük és az általuk bejárt (0 és 1 közé eső) tartományt felosztottuk 2048 egyenlő sávra (angolul *bin*), majd minden egyes t_0=1,2,...T időponthoz kiszámítottuk azt a t_w időt, amíg a folyamat visszaér abba a binbe, melyben a t_0 időpontban tartózkodott (**16. ábra**, a). A várakozási időket minden binhez kiszámítottuk, azonban csak az 1024 adatpontnál rövidebb várakozási időket vettük figyelembe, mivel e feletti várakozási idők (az idősor 4096 adatpontnyi hossza miatt) csupán extrém ritkán fordultak elő, és így torzították a statisztikai elemzést. Az analízist mindhárom hálózatelméleti paraméter esetében elvégeztük. A várakozási idők eloszlását a Lo *és mtsai.* (2002) által alkalmazott módon vizsgáltuk meg. Ennek során kiszámítottuk a várakozási idők kumulatív eloszlásfüggvényét a

$$P(t) = \int_t^{\infty} p(r)dr \tag{22}$$

képlet alapján, ahol $p(r)$ az r és $r+dr$ közé eső várakozási idők sűrűség függvénye. Ezt követően Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk meg, hogy a várakozási idők

$$P(t) \sim e^{-\frac{t}{\tau}} \tag{23}$$

alakú exponenciális eloszlást követnek-e, ahol τ a karakterisztikus idő konstans. A 13 vizsgált egyénből D, C és E esetén 11, 10 és 9 esetben a várakozási idők exponenciális eloszlást követtek (p<0,05 szignifikancia szint mellett). Az átlagos idő konstans D esetében $\tau_D = 348 \pm 29$ másodpercnek, míg C esetén $\tau_D = 314 \pm 26$, E esetén pedig $\tau_D = 332 \pm 28$ másodpercnek adódott. A **16. ábra** b-paneljén látható mindhárom hálózatelméleti paraméterhez az összes egyéni adat $P(t)$ függvénye féllogaritmikus koordináta rendszerben, ahol az exponenciális lecsengés elég szembetűnő. Összességében tehát eredményeink alapján elmondható, hogy a prefrontális kéreg dinamikus funkcionális hálózatai egy önszerveződő kritikus rendszer tulajdonságait mutatják, azaz a tér-időbeli események skálafüggetlen dinamikája mellett a hasonló események között eltelt várakozási idők exponenciális eloszlása figyelhető meg.



16. ábra. *A várakozási idők sztochasztikus eloszlásának vizsgálata.*
(a) A várakozási időnek megfelelő mennyiség származtatása: egy tetszőleges bin (szürke sávval jelölve) esetén azok az idők, míg az idősor újra visszatér az adott binbe. A várakozási idők egy részét demonstráció céljából fekete nyilak jelölik. (b) A három hálózatelméleti paraméterhez tartozó várakozási idők kumulatív eloszlásfüggvényei. A szürke görbék az egyes egyénekhez tartozó eloszlás függvényeket, míg a szaggatott vonal a résztvevők között átlagolt eloszlásfüggvényre illeszthető exponenciális függvényt jelölik. A paneleken feltüntettük az illesztett exponenciális függvények τ időállandóját.

Élettani szempontból vizsgálva, az agy működése során a különböző funkciók ellátásához, vagy másképpen fogalmazva különböző mentális állapotok megvalósításához a térben egymástól szegregált kérgi területek illetve neuron populációk együttműködésére van szükség, mely így különböző konnektivitási mintázatok létrejöttéhez vezet. Valóban, számos tanulmány igazolta a funkcionális konnektivitás megváltozását különböző mentális állapotok alatt, mint például az alvás illetve különböző alvás fázisok (Horovitz *és mtsai.*, 2009, Liu *és mtsai.*, 2015), kognitív stimuláció és feladatvégzés (Esposito *és mtsai.*, 2006, Sun *és mtsai.*, 2007, Racz *és mtsai.*, 2017) vagy éppen anesztézia (Boveroux *és mtsai.*, 2010) során. Az agyműködés feltételezett kritikus

állapota lehetővé tudná tenni, hogy az agy a külső és belső környezetből érkező perturbációkra reagálva – fázisátmeneteken keresztül – gyorsan fel tudja venni az adott szituációhoz leginkább megfelelő mentállis állapotot (Bassett *és mtsai.*, 2006, Bullmore *és mtsai.*, 2009). Ez a feltételezés ésszerűnek tűnik, hiszen az agy nyugalmi állapotban is folyamatosan ingereket kap a szervezet többi szervrendszerétől valamint a külvilágból is (Bartsch *és mtsai.*, 2015, Ivanov *és mtsai.*, 2016). Az utóbbira találunk példát – az agyi aktivitás önszerveződő kritikus jellegének egy újabb megjelenési formájaként – Freeman *és mtsai.* (2003) közleményében, melyben az analitikus fázisokban kialakuló különböző klaszterek a külső stimulusok hatására lezajló fázisátmenetek eredményeként értelmezhetőek.

5.3 Az egyedi kapcsolatok multifraktális dinamikája

EEG-vel végzett méréssorozatunkban a globális hálózati dinamikán felül a hálózatokat felépítő kapcsolatok multifraktalitását is vizsgáltuk. Ennek során megállapítottuk, hogy nem csupán a hálózat globális topológiája, de a hálózatot felépítő individuális kapcsolatok is multifraktálisan fluktuáló jelleget mutatnak. Ez a tulajdonság a delta, téta és alfa tartományokban volt a legkifejezettebb, míg a magasabb frekvenciatartományokban (béta és gamma) valamint szélessávú EEG jeleken vizsgálva a kapcsolatok kisebb hányada bizonyult valódi multifraktálnak.

Mivel a vizsgálat során használt EEG eszközzel csupán mérsékelt térbeli felbontóképességre volt lehetőségünk, így inkább a kapcsolatokat jellemző $H(2)$ és $\Delta H15$ értékek globális topológiájára fókuszáltunk, mintsem az egyéni kapcsolatok közötti különbségekre. Ennek során minden frekvenciatartományban (valamint szélessávú EEG esetében is) egy karakterisztikus térbeli eloszlást találtunk a dinamikus kapcsolatok hosszú távú memórájának tekintetében, melyben a térben egymáshoz közel elhelyezkedő régiók – jellemzően a frontális illetve prefrontális kéreg területei – között húzódó kapcsolatok magasabb, míg az ezeket – az okcipitális és parietális kéregben elhelyezkedő – távolabbi régiókkal összekötő kapcsolatok alacsonyabb $H(2)$ értékekkel voltak jellemezhetők. A multifraktalitás mértékét vizsgáló $\Delta H15$ paraméter esetén hasonló topológiát találtunk a téta, alfa, béta és gamma tartományban, azonban érdekes módon a delta tartományban ennek az ellentettje mutatkozott: a térben távoli, okcipitális és

parietális régiókat a frontális és prefrontális régiókkal összekötő kapcsolatok kifejezetten magas, míg az utóbbi területeket egymással összekötő, térben 'rövid' kapcsolatok alacsony $\Delta H15$ értékekkel voltak leírhatók (lásd **13.** és **14. ábrák**). Ez a – $H(2)$ és $\Delta H15$ – tekintetében inverz kapcsolat jól megragadható volt a két (standardizált) paraméter erős negatív korrelációjában, míg a hasonló topológia a magasabb frekvenciatartományokban erős pozitív korrelációt eredményezett (**15. ábra**). A szélessávú EEG jeleket vizsgálva a két paraméter egymástól függetlennek bizonyult, mely nem meglepő annak fényében, hogy a $\Delta H15$ értékeket tekintve azok eloszlása homogénnek/randomnak adódott. Fontos megjegyezni, hogy a $H(2)$ és $\Delta H15$ értékek közötti, bárminemű kapcsolat egyáltalán nem triviális, hiszen ezek a multifraktális spektrum két egymástól független tulajdonságát – spektrum esetében szélesség és középpon – írják le (Tel, 1988, Theiler, 1990, Kantelhardt, 2009).

Számos tanulmány igazolta, hogy skálafüggetlen folyamatok esetén a monofraktális illetve globális skálázási tulajdonság (akár $H(2)$-ben, akár a multifraktális spektrum közepében megragadva) a jel lineáris tulajdonságaival, míg a multifraktalitás mértéke (az $\Delta H15$-ben, vagy a spektrum szélességében megragadva) a jel esetleges nemlineáris jellegével mutat erős összefüggést (Gomez-Extremera *és mtsai.*, 2016, Bernaola-Galvan *és mtsai.*, 2017). Ez a tulajdonság igazolható a hagyományos multifraktális formalizmus segítségével is (Ivanov *és mtsai.*, 1999), valamint az Ashkenazy és munkatársai által közölt előjel- és amplitúdó dekompozíció után is (Ashkenazy *és mtsai.*, 2001, Ashkenazy *és mtsai.*, 2003, Schmitt *és mtsai.*, 2009). Érdemes megjegyezni, hogy multifraktalitás emellett (illetve ezzel együtt) megjelenhet multiplikatív kaszkádok illetve időszakos, magasabb varianciával jellemezhető jelszakaszok jelenlétének (angolul intermittency) eredményeképpen is (Mandelbrot, 1986, Stanley és Meakin, 1988, Ihlen és Vereijken, 2010). Ennek megfelelően, a $H(2)$ és $\Delta H15$ értékek topológiája alapján míg a delta tartományban a rövid kapcsolatok kifejezett lineáris hosszú-távú autokorreláció (magas $H(2)$) mellett gyenge nemlineáris jelleget mutattak (alacsony $\Delta H15$), addig a hosszú kapcsolatokban a lineáris autokorreláció kevésbé volt erős (alacsony $H(2)$), mely nagyobb mértékű nemlinearitással társult (magas $\Delta H15$). A magasabb frekvenciatartományokban ezzel szemben azt láttuk, hogy a hosszútávú kapcsolatok lineáris autokorrelációja és nemlineáris jellege is alacsonyabb

volt, mint a rövid kapcsolatoké. Érdemes azonban megjegyezni, hogy a delta tartományban a rövid – frontális és prefrontális területeket összekötő – kapcsolatok a hálózaton belüli alacsonyabb multifraktalitása még mindig az esetek döntő részében valódi multifraktalitásnak bizonyult. Összességében, eredményeink összhangban vannak azon korábbi kutatások megállapításaival – és valószínűleg ugyanazt a jelenséget tükrözik –, melyek az idegsejtek közti funkcionális szinkronizáció nemlineáris és intermittens jellegét hangsúlyozták (Friston, 2000a, Stam *és mtsai.*, 2003).

A két agyi terület között számított dinamikus szinkronizáció aktuális mértéke a régiók idegsejt populációinak közös aktivitását ragadja meg. Ennek alapján az egyedi dinamikus kapcsolatok (szinkronizációs szintek) fraktális és multifraktális jellege szintén egy esetleges kritikus állapot jelenlétére utalhat az agyműködésben, mely nem csupán globális, de lokális szinten is megjelenik. Egy nemrég megjelent közleményünkben szimulációkat végeztünk azt vizsgálva, hogy egy önszerveződő kritikus rendszer (a Bak-féle homokdomb modell egy módosított változata) mérete, illetve kapcsolati denzitása milyen hatással van a rendszer dinamikájának fraktális és multifraktális tulajdonságaira (Mukli *és mtsai.*, 2018). A rendszer globális dinamikáját az adott időpillanatban a rendszerben jelen lévő homokszemek számán keresztül vizsgáltuk és eredményeink azt mutatták, hogy akár a rendszer méretét, akár denzitását növelve mind a $H(2)$, mind a $\Delta H15$ értékekben növekedést tapasztalunk (Mukli *és mtsai.*, 2018). Ez a jelenség rendkívül hasonló a magasabb frekvenciatartományokban vizsgált egyéni kapcsolatok $H(2)$ és $\Delta H15$ értékei között talált pozitív korrelációhoz. Ennek alapján egy funkcionális kapcsolat magasabb $H(2)$ és $\Delta H15$ értékei annak indikátorai is lehetnek, hogy a szinkronizációs szintek a két vizsgált régió akár nagyobb, akár sűrűbben összekötött neuron populációinak közös aktivitását tükrözik. Ezt megerősíti, hogy a hálózati oszcillációk lehetséges frekvenciatartománya az adott hálózat mérete által limitált (Buzsaki és Draguhn, 2004). Mivel a legtöbb neurális kapcsolat lokális (közeli), így a legtöbb (főleg kis méretű) neurális hálózat jellemzően magasabb frekvenciatartományban oszcillál (Braitenberg és Schüz, 2013), míg alacsony frekvenciájú, lassú oszcillációk kialakulására csak akkor van lehetőség, ha nagyobb neuron populáció involvált (Buzsaki és Draguhn, 2004). Mivel a magasabb $H(2)$ értékek a lassú oszcillációk relatív dominanciáját jelölik, így ezek utalhatnak a dinamikát kialakító neuron populációk

nagyobb méretére is. 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, melyek révén egy magas rendű, asszociációs egységet alkot szerteágazó funkciókkal (Kandel, 2013). Ellenben, alacsony értékek funkcionálisan és strukturálisan is egymástól távol eső területek között adódtak.

Mindazonáltal, a delta tartományban talált inverz reláció $H(2)$ és $\Delta H15$ között ezzel nem magyarázható. Az EEG delta aktivitás fiziológiás körülmények között főleg az alvás különböző stádiumaira jellemző, éber állapotban nem prominens. A különböző alvás fázisok eltérő frekvenciatartományba eső idegi aktivitás által domináltak: alfa oszcillációk főleg ébrenlét és gyors szemmozgásos (rapid eye movement, REM) alvás alatt kifejezettek, míg a téta hullámok a felszínes, a delta hullámok pedig a mély alvásra jellemzőek (Kandel, 2013). Megmutatható továbbá, hogy a különböző alvás stádiumok eltérő konnektivitási mintázatokkal jellemezhetők, a különböző frekvenciatartományok szerint is (Bartsch *és mtsai.*, 2015, Liu *és mtsai.*, 2015). Ezen felül, ahogy korábban említésre került, az alvás kritikus jellegét több tanulmány is igazolta (Lo *és mtsai.*, 2002, Lo *és mtsai.*, 2004, Lo *és mtsai.*, 2013). Ennél fogva, a delta aktivitás illetve delta tartományban kialakuló funkcionális kapcsolatok multifraktális és kritikus viselkedésének vizsgálatára feltehetőleg jobb lehetőség nyílna egy alvást vizsgáló tanulmány keretei között, mely meghaladta a tanulmányaink során rendelkezésünkre álló lehetőségeket.

5.4 Limitációk, megfontolások

A közeli-infravörös spektroszkópia egy széles körben elterjedt, általánosan alkalmazott módszer az agyi aktivitás vizsgálatára (Obrig *és mtsai.*, 2000, Fox és Raichle, 2007, Ferrari és Quaresima, 2012), azonban továbbra is intenzív vita tárgyát képezi – még az fNIRS közösség tagjai között is – az a kérdés, hogy a regisztrált jel milyen mértékben tekinthető neurális aktivitás, illetve szisztémás hemodinamikai eredetűnek. A szisztémás hemodinamikai zavaró hatások kiküszöbölése során kiemelkedő szerepe van a mérési körülményeknek és elrendezésnek, valamint a nyers fNIRS jel előfeldolgozásának (Scholkmann *és mtsai.*, 2014). Ennél fogva, fNIRS-sel végzett tanulmányunk során a

mérési körülmények és a jelfeldolgozás lépései úgy lettek megtervezve, hogy azok a nyers fNIRS jelből a neurális aktivitáshoz köthető komponens leválasztását a lehető legnagyobb mértékben elősegítsék. Sáváteresztő szűrő alkalmazása általánosan elfogadott módja a periodikus, szisztémás eredetű hemodinamikai pulzációk eltávolításának (Tian *és mtsai.*, 2009, Scholkmann *és mtsai.*, 2014). A CBSI módszert alapvetően mozgási artefaktok eltávolítására fejlesztették ki, mely a HbO és HbR komponensek fluktuációinak antikorrelált jellegét használja ki, mely az idegi aktivitás által kiváltott hemodinamikai reakcióra jellemző (Cui *és mtsai.*, 2010). Mivel aktivitás hatására létrejöhet antikorrelált hemodinamikai válasz az aktív agyi régiótól távol eső területen is (Tachtsidis és Scholkmann, 2016), így a CBSI módszer idegi aktivitást kiemelő hatása stimulus-válasz paradigmák során egyelőre vitatott, azonban nyugalmi állapotban történt mérés esetében elmondható, hogy a CBSI módszer nem csupán eltávolítja a mozgás és egyéb, szisztémás eredetű (korrelált) zajkomponenseket, hanem a visszamaradó fluktuációk igen erősen az azokat kiváltó idegi aktivitáshoz köthetők (Scholkmann *és mtsai.*, 2014). Mind fNIRS-sel, mind EEG-vel végzett tanulmányunk során felmerülő probléma az adott módszer térbeli felbontóképessége, mely funkcionális konnektivitási tanulmányok során kiemelkedő fontosságú lehet.

Egy korábbi tanulmányunk során – szintén 16 csatornás fNIRS mérések alapján – a Denzitás, Csoporterősségi együttható és Hatékonyság paramétereket használva sikerült különbséget kimutatnuk a prefrontális kéreg nyugalmi állapotú, valamint feladatvégzés alatti funkcionális konnektivitása között, ezzel demonstrálva, hogy ezek a hálózatelméleti paraméterek alacsony csatornaszám mellett is alkalmasak lényegi különbség megragadására (Racz *és mtsai.*, 2017). Mindazonáltal, az agyi aktivitást magasabb térbeli felbontóképesség mellett vizsgálva nem csupán részletgazdagabb képet kapnánk az agyi működésről, de lehetőségünk nyílna összetettebb hálózatelméleti paraméterek kiszámítására is – mint például centralitás, a hálózat modularitása illetve bonyolultabb motívumok mérőszámai –, melyek segítségével a dinamukus funkcionális konnektivitást újabb aspektusok szerint vizsgálhatnánk meg.

A vizsgálataink során alkalmazott fNIRS eszköz 3Hz-es időbeli felbontóképessége optimálisnak tekinthető, figyelembe véve, hogy a spontán agyi aktivitást a 0,01-0,1 Hz-es tartományban vizsgáltuk. Az EEG vizsgálathoz használt eszköz 128 Hz-es tartománya azonban a magasabb frekvenciatartományokban bizonyos

mértékben limitálta az alkalmazott elemzési eljárás alkalmazhatóságát. A Synchronization likelihood eljárás specifikus frekvenciatartományokra történő optimalizált alkalmazásánál négy szempont figyelembe vételére van szükség (Montez *és mtsai.*, 2006). Egyrészt, i) a mintavételi frekvenciának legalább háromszor akkorának kell lennie, mint a legmagasabb jelenlévő komponens frekvenciájának, így meghatározva a beágyazáshoz szükséges időkésést, valamint ii) a beágyazási vektoroknak tartalmaznia kell a leglassabb komponenst is, így meghatározva a beágyazási dimenziót. Ezen felül iii) a számítás során, az autokorreláció hatásai ellen használt korrekciós ablak mérete (w_1) legalább kétszer akkora kell, hogy legyen, mint az adott frekvenciatartományban jelen lévő legalacsonyabb komponens periódusideje és végül iv) a számításhoz használt időablaknak (w_2) elegendő számú állapottér-vektort kell tartalmaznia, hogy p_{ref} számítása numerikusan kellően stabil legyen (Montez *és mtsai.*, 2006). Ezek alapján az **1. táblázat**ban látható, hogy a magasabb frekvenciatartományokon az SL nem feltétlenül reprezentálja tökéletesen (illetve csak bizonyos mértékig) a magasabb (béta, gamma) frekvenciás illetve szélessávú EEG jeleket, így az ezen tartományokban kapott eredmények értelmezése során fokozott elővigyázatossággal kell eljárni.

A multifraktális analízis alkalmasnak bizonyult releváns információ azonosítására a dinamikus funkcionális konnektivitás globális (hálózat) és lokális (kapcsolat) szintjén is, melyekre a hagyományos, statikus megközelítésű valamint bizonyos dinamikus megközelítésű konnektivitási elemzések alkalmatlanok lehetnek. Mindazonáltal, a dinamikus konnektivitás multifraktális elemzése során sok szempontból módszertani akadályokba ütközik. Ahhoz, hogy statisztikailag kellően megbízható becslését tudjuk adni a folyamat fraktális és multifraktális tulajdonságainak, ahhoz i) numerikus okokból legalább néhány ezer adatpontra van szükség, valamint a vizsgálni kívánt jelenség jellemző frekvenciatartományától függően ii) kellően hosszú mérési időre és iii) megfelelő időbeli felbontóképességre (Eke *és mtsai.*, 2002, Eke *és mtsai.*, 2012, Ihlen, 2013). Ugyan a fent leírt feltételeknek az fNIRS és EEG képalkotás (nyugalmi állapotban) teljesen megfelel, sajnos ezen módszerek is rendelkeznek súlyos limitációkkal. Eltekintve a korábban már említett, centiméteres térbeli felbontóképességtől, az fNIRS módszer talán legnagyobb hátránya, hogy csupán kérgi területek aktivitásának vizsgálatára alkalmas, EEG képalkotás során pedig a regisztrált EEG jel forrásának pontos lokalizációja jelent igen komoly problémát. Ezen limitációk részben megkerülhetőek

fMRI képalkotással – melynek további előnye, hogy az általánosan elfogadott nemzetközi templátokra történt normalizációval egymástól független tanulmányok eredményei/adatai is exakt módon összevethetővé válnak –, hátrányként azonban megjelenik az akár 2-3 nagyságrenddel alacsonyabb időbeli felbontóképesség, valamint műszer-technikai okokból a regisztrátumok rövidsége. Ez utóbbi két tényező döntően befolyásolhatja a multifraktális analízis alkalmazhatóságát az adott regisztrátumra (Eke *és mtsai.*, 2012). Ezen összegzett tulajdonságaiknál fogva tehát a fent említett képalkotó módszerek – fNIRS és/vagy EEG, valamint fMRI – egymást kiegészítő információt képesek megragadni az agy működéséről, ennél fogva a szimultán fNIRS-fMRI, EEG-fMRI vagy akár hármas EEG-fNIRS-fMRI mérések jelentősége a dinamikus konnektivitás vizsgálatában, valamint ebből következően az EEG-DFC, fNIRS-DFC és fMRI-DFC egymással való kapcsolatainak és összefüggéseinek vizsgálata kiemelkedő fontosságú a jövőbel DFC kutatásokra való tekintettel.

Ugyan az önszerveződő kritikalitás igen nagy hatással volt számos egyéb terület mellett az idegtudományokra is (Bullmore *és mtsai.*, 2009), számos tanulmány vonja kétségbe a SOC modell alkalmazhatóságát az agyi aktivitás modellezésére és a kritikalitás-hipotézis továbbra is aktív vita tárgyát képezi az idegtudományok ezen területén (Beggs és Timme, 2012). Bedard *és mtsai.* (2006) szerint a SOC modell csupán olyan $1/f^{\beta}$ dinamikát mutató rendszerek esetekben helytálló, ahol szigorúan $\beta = 1$, ez az érvelés azonban szemben áll azzal a tapasztalattal, hogy önszerveződő kritikus rendszerekben ettől eltérő spektrális index is megjelenhet (De Los Rios és Zhang, 1999). Más tanulmányok úgy vélik, hogy csupán azon jelenségekre szabad az önszerveződő kritikalitás modelljét illeszteni, ahol a lavina események explicit módon azonosíthatók (Petermann *és mtsai.*, 2009), illetve, hogy az $1/f^{\beta}$ jellegű dinamika önmagában nem elegendő a kritikalitás bizonyítására, mivel ez jóval egyszerűbb folyamatok eredményeként is létrejöhet (Wagenmakers *és mtsai.*, 2005). Általánosan elmondható, hogy sok esetben az agyi aktivitás az önszerveződő kritikus rendszer bizonyos tulajdonságait mutatja, azonban az agy kritikus jellegét legtöbb esetben teljes biztonsággal sem bizonyítani, sem cáfolni egyelőre nem sikerült. Mindazonáltal, az önszerveződő kritikalitás, mint modell, egyszerűsége ellenére – illetve adott esetben éppen ezért – továbbra is egy nagy hatású modell, mely egyrészt segíthet megragadni az idegi működés alapvető sajátosságait, másrészt ennek talaján később jóval specifikusabb

modellek illetve kutatási hipotézisek kerülhetnek kifejlesztésre, tovább bővítve az agyi aktivitásról rendelkezésünkre álló ismeretanyagot (Stam, 2005).

A dinamikus konnektivitási kutatások azáltal, hogy segítenek jobban megérteni az agyműködés dinamikus szerveződésének alapvető elveit, jelentős tudományos potenciállal rendelkeznek, azonban a bennük rejlő lehetőség nem korlátozódik csupán az alaptudományokra, ahogyan azt számos klinikai jellegű kutatás is igazolta. Számos neuropszichiátriai kórkép, mint például a skizofrénia (Sakoglu *és mtsai.*, 2010, Calhoun *és mtsai.*, 2014, Damaraju *és mtsai.*, 2014), autizmus (Price *és mtsai.*, 2014), epilepszia (Liao *és mtsai.*, 2014, Morgan *és mtsai.*, 2015) vagy éppen szkelrózis multiplex (Leonardi *és mtsai.*, 2013) esetén sikerült igazolni a dinamikus megközelítés hatékonyságát. A dinamikus hálózatelméleti analízis szintén hasznos módszernek bizonyult klinikai kórképek vizsgálatában. Du *és mtsai.* (2016) skizofrén betegek default mode hálózatának vizsgálták dinamikus hálózatelméleti analízissel, fMRI képalkotás segítségével. Azt találták, hogy az általunk is alkalmazott három hálózatelméleti paraméter (D, C és E) alacsonyabb értékek körül fluktuált skizofréniában szenvedőkben, mint egészséges kontroll egyénekben. Szintén skizofrén betegek teljes agykérgi hálózatát hasonló módszertannal vizsgálva Yu *és mtsai.* (2015) azt találták, hogy a $D(t)$, $C(t)$ és $E(t)$ idősorok alacsonyabb varianciát mutattak, mint az egészséges kontroll csoport esetében. Tanulmányaink során megmutattuk, hogy a dinamikus konnektivitás skálafüggetlen (ezen felül multifraktális) folyamat révén nem jellemezhető teljes körűen csupán annak varianciájával. A multifraktális analízis azonban képes megragadni és kiemelni a vizsgált jel kevésbé szembetűnő tulajdonságait is, ennél fogva egy értékes tagja lehet azon eszköztárnak, melynek célja az egészséges és patológiás állapotok elkülönítése, vagy akár a neuropszichiátriai betegségek korai diagnózisa, progressziójuknak vagy terápiájuknak monitorozása.

6. Következtetések

Tanulmányaink során megmutattuk, hogy nyugalmi állapotban az agyi funkcionális kapcsolati hálózatok tér-időbeli dinamikája valódi multifraktális jellegű, mely jelenséget igazolni tudtuk először a prefrontális kéregben fNIRS képalkotással, majd a teljes agykérgen EEG-vel vizsgálva. A funkcionális kapcsolati hálózat globális topológiájának különböző aspektusait a megfelelő hálózatelméleti paramétereken – Denzitás, Csoporterősségi együttható és Hatékonyság – keresztül leírva azt találtuk, hogy azok multifraktális tulajdonságai különbözőek, mely a globális és lokális információfeldolgozás eltérő jellegére utal. EEG-vel végzett vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy a hálózati dinamika az alfa és béta frekvenciatartományokban szemzárás hatására megváltozik, valamint a multifraktális dinamikában nemek szerinti különbségek is adódhatnak. A skálafüggetlen dinamika mellett a hasonló események között eltelt várakozási időket vizsgálva arra a megállapításra jutottunk, hogy a globális szinten tapasztalt dinamika egy kritikus állapotban lévő rendszer jellemző tulajdonságait mutatja, mely egy újabb igazolása lehet a nyugalmi agyműködés önszerveződő kritikus jellegét feltételező, máig erősen vitatott teóriának. A teljes agyi hálózatot EEG-vel vizsgálva továbbá azt találtuk, hogy nem csupán a hálózat globális tulajdonságai, de a hálózatot felépítő dinamikus funkcionális kapcsolatok is multifraktálisan fluktuáló jelleget mutatnak. A kapcsolatok multifraktális tulajdonságaik – hosszú távú autokorreláció és a multifraktalitás mértéke – alapján egy karakterisztikus térbeli eloszlás ábrázolódott a hálózaton belül, mely két eloszlás egymással a magasabb frekvenciatartományokban pozitív, míg a delta tartományban negatív korrelációt eredményezett a normalizált $H(2)$ és $\Delta H15$ értékek között. Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy a multifraktalitás egy alapvető tulajdonsága a dinamikus agyi kapcsolati hálózatoknak, tovább hangsúlyozva a funkcionális konnektivitás statikus helyett dinamikus módon történő vizsgálatának fontosságát, valamint azt a megfontolást, miszerint az agyhoz hasonló komplex rendszerek működésének mélyebb megértése nem lehetséges csupán azok dinamikájának vagy topológiájának szeparált vizsgálatán keresztül, hanem a különböző megközelítések ötvözésére van szükség (Chialvo, 2010). Korábbi közlemények igazolták, hogy számos patológiás állapot – mint például a pangásos szívelégtelenség vagy az alvási apnoé szindróma – jár együtt a multifraktális

illetve kritikalitáshoz kapcsolt tulajdonságok megváltozásával (Ivanov *és mtsai.*, 1999, Ivanov *és mtsai.*, 2001, Lo *és mtsai.*, 2013), valamint számos kutatás igazolta – alapkutatási és klinikai körülmények között is – a dinamikus konnektivitási analízis előnyeit a statikus megközelítéssel szemben (Hutchison *és mtsai.*, 2013a, Calhoun *és mtsai.*, 2014, Preti *és mtsai.*, 2017). Kutatásaink eredményei alapján úgy véljük, az agyi kapcsolati hálózatok dinamikájának multifraktális elemzése nem csupán az agyműködés mélyebb megértését segítheti elő annak részletgazdagabb leírásán keresztül, de akár új lehetőségeket is teremthet patológiás állapotok vizsgálata során is, új potenciális biomarkerek révén. A lehetséges alkalmazási területek közül kiemelt jelentősséggel bírnak a neurodegeneratív, pszichiátriai illetve mentális eredetű betegségek, melyek esetében a korai diagnózis, az etiológia feltárása vagy éppen a betegség progressziójának és/vagy terápiájának követése a mai napig komoly kihívást jelent.

7. Összefoglalás

Az idegtudományok azon területe, mely az agy funkcionális kapcsolati rendszereit, az abban megjelenő mintázatokat, illetve azok jellemzőit – összefoglalóan az agy *funkcionális konnektivitását* – kutatja napjainkban alapvető változáson megy keresztül, melynek során az eddig általánosan elfogadott, *statikus* módszertant kezdi átvenni egy, az agy működését jóval valósághűbben leíró, *dinamikus* megközelítés. Ennek egyik eredménye az agy dinamikus funkcionális konnektivitássának skálafüggetlen, *fraktális* jellegének feltárása, azonban az agy hálózati dinamikájának valódi *multifraktális* jellegét eddig nem igazolta tanulmány. Ennél fogva elsődleges célként azt vizsgáltuk, hogy a nyugalmi agyműködés során keletkező, dinamikus funkcionális hálózatok tér-időbeli dinamikája a skálafüggetlenségen felül mutat-e valódi multifraktális jelleget. Munkáink során i) a prefrontális kéreg nyugalmi aktivitását közeli-infravörös spektroszkópiával, valamint ii) a teljes agykéreg aktivitását elektroenkefalográfiával tanulmányoztuk. A regisztrátumok alapján rekonstruáltuk az agy dinamikus kapcsolati hálózatait, melyek tér-idő dinamikáját azok topológiai tulajdonságainak időbeli evolúcióján keresztül követtük. A funkcionális hálózatokat azok topológiájának leírására kisméretű hálózatok esetén is alkalmas hálózatelméleti paramétereken keresztül jellemeztük (Racz *és mtsi*., *Biomed Opt Express*, **8**(8), 3842-3855, 2017). Ezen felül, a teljes agykéregből előállított hálózatokban a – különböző kérgi területek közti szinkronizáció mértékének változásaiként megragadott – egyedi funkcionális kapcsolatok valódi multifraktalitását is vizsgáltuk. Eredményeink alapján elmondható, hogy az agyi funkcionális hálózatok valódi multifraktális dinamika szerint fluktuálnak, amit a prefrontális kéregben (Racz *és mtsi*., *Phys Meas*, **39**(2), 024003, 2018), valamint a teljes agykérget vizsgálva (Racz *és mtsi*., *Front Physiol*, **9,** p.1704**,** 2018) is sikerült igazolnunk. A hálózatok különböző, globális topológiai aspektusai eltérő multifraktális tulajdonságokkal rendelkeztek. Az egyéni kapcsolatok szintén multifraktális jellegűnek bizonyultak, továbbá a kapcsolatok jellemző térbeli eloszlást mutattak az agykéregben multifraktális tulajdonságaik alapján (Racz *és mtsi*., *Front Physiol*, **9,** p.1704**,** 2018). Eredményeink a dinamikus agyi konnektivitás egy új, fontos aspektusára hívják fel a figyelmet, mely nemcsak az agyműködés jobb megértését segítheti elő, de potenciális biomarkerként szolgálhat jövőbeli, klinikai tanulmányok során is.

8. Summary

Functional connectivity studies – investigating funcitonal connection networks of the brain – are undergoing a paradigm shift where the previously applied *static* methodology is replaced with a *dynamic* approach, yielding a more detailed and realistic description of brain function. Utilizing the latter approach, the scale-free, *fractal* nature of resting-state dynamic functional connectivity has been demonstrated, however no study investigated the potential multifractal nature of functional brain networks. On this basis, our aims were to verify if the spatio-temporal dynamics of resting-state functional connection networks in the brain indeed show true multifractal characteristics, or their dynamics are of strictly monofractal nature. Therefore, in our studies we investigated resting-state brain activity i) in the prefrontal cortex with functional near-infrared spectroscopy and ii) over the whole cortex with electroencephalography. From the acquired data we reconstructed the dynamic functional connection networks, whose spatio-temporal dynamics were captured via the temporal evolution of their graph theoretical properties. We utilized such graph theoretical measures that were demonstrated to be able to extract valuable information even from networks of limited size (Racz *et al.*, *Biomed Opt Express*, **8**(8), 3842-3855, 2017). Furthermore, in whole-brain networks we also investigated if individual connections – as captured in the time-varying synchronization levels between brain regions – themselves express true multifractal dynamics. Our results showed, that resting-state functional connectivity fluctuates according to true multifractal dynamics in the prefrontal cortex (Racz *et al.*, *Phys Meas*, **39**(2), 024003, 2018) as well as in whole-brain networks (Racz *et al.*, *Front Physiol*, **9,** p.1704**,** 2018). Moreover, separate topological aspects of the dynamic functional networks expressed different multifractal characteristics. The individual functional connections also appeared to be true mutlifractals themselves, showing a characteristic spatial distribution over the cortex in their multifractal properties (Racz *et al.*, *Front Physiol*, **9,** p.1704**,** 2018). Our results demonstrate a new, important aspect of resting-state functional connectivity that could not only lead to a better understanding of brain function, but as well provide new potential biomarkers for clinical applications in the future.

9. Irodalomjegyzék

Achard S and Bullmore ET (2007) Efficiency and cost of economical brain functional networks. PLoS Comput Biol, 3**:** e17.

Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J and Bullmore ET (2006) A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. J Neurosci, 26**:** 63-72.

Albert R and Barabasi AL (2002) Statistical mechanics of complex networks. Rev Mod Phys, 74**:** 47-97.

Allen EA, Damaraju E, Plis SM, Erhardt EB, Eichele T and Calhoun VD (2014) Tracking Whole-Brain Connectivity Dynamics in the Resting State. Cereb Cortex, 24**:** 663-676.

Amaral LAN, Ivanov PC, Aoyagi N, Hidaka I, Tomono S, Goldberger AL, Stanley HE and Yamamoto Y (2001) Behavioral-independent features of complex heartbeat dynamics. Phys Rev Lett, 86**:** 6026-6029.

Ashkenazy Y, Hausdorff JM, Ivanov PC and Stanley HE (2002) A stochastic model of human gait dynamics. Physica A, 316**:** 662-670.

Ashkenazy Y, Havlin S, Ivanov PC, Peng C-K, Schulte-Frohlinde V and Stanley HE (2003) Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series. Physica A, 323**:** 19-41.

Ashkenazy Y, Ivanov PC, Havlin S, Peng CK, Goldberger AL and Stanley HE (2001) Magnitude and sign correlations in heartbeat fluctuations. Phys Rev Lett, 86**:** 1900-1903.

Attwell D and Iadecola C (2002) The neural basis of functional brain imaging signals. Trends Neurosci, 25**:** 621-625.

Bacry E, Muzy JF and Arneodo A (1993) Singularity Spectrum of Fractal Signals from Wavelet Analysis - Exact Results. J Stat Phys, 70**:** 635-674.

Bak P. *How nature works: the science of self-organized criticality*. Springer Science & Business Media, New York, 1996

Bak P, Tang C and Wiesenfeld K (1987) Self-organized criticality: An explanation of the 1/f noise. Phys Rev Lett, 59**:** 381-384.

Bak P, Tang C and Wiesenfeld K (1988) Self-organized criticality. Phys Rev A Gen Phys, 38**:** 364-374.

Barabasi AL and Albert R (1999) Emergence of scaling in random networks. Science, 286**:** 509-512.

Barabasi AL and Vicsek T (1991) Multifractality of self-affine fractals. Phys Rev A, 44**:** 2730-2733.

Baria AT, Mansour A, Huang L, Baliki MN, Cecchi GA, Mesulam MM and Apkarian AV (2013) Linking human brain local activity fluctuations to structural and functional network architectures. Neuroimage, 73**:** 144-155.

Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ, Magee CA and Rushby JA (2007) EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. Clin Neurophysiol, 118**:** 2765-2773.

Bartsch RP, Liu KKL, Bashan A and Ivanov PC (2015) Network Physiology: How Organ Systems Dynamically Interact. PLoS One, 10**:** e0142143.

Barunik J and Kristoufek L (2010) On Hurst exponent estimation under heavy-tailed distributions. Physica A, 389**:** 3844-3855.

Bassett DS and Bullmore ET (2006) Small-world brain networks. Neuroscientist, 12**:** 512-523.

Bassett DS, Bullmore ET, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR and Meyer-Lindenberg A (2008) Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. J Neurosci, 28**:** 9239-9248.

Bassett DS, Meyer-Lindenberg A, Achard S, Duke T and Bullmore E (2006) Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. PNAS, 103**:** 19518-19523.

Bassingthwaighte JB, Liebovitch LS and West BJ. *Fractal Physiology*. Springer, New York, 1994

Bedard C, Kroger H and Destexhe A (2006) Does the 1/f frequency scaling of brain signals reflect self-organized critical states? Phys Rev Lett, 97**:** 118102.

Beggs JM and Plenz D (2003) Neuronal avalanches in neocortical circuits. J Neurosci, 23**:** 11167-11177.

Beggs JM and Timme N (2012) Being critical of criticality in the brain. Front Physiol, 3**:** 163.

Berger H (1929) Über das elektrenkephalogramm des menschen. Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten, 87**:** 527-570.

Bernaola-Galvan PA, Gomez-Extremera M, Romance AR and Carpena P (2017) Correlations in magnitude series to assess nonlinearities: Application to multifractal models and heartbeat fluctuations. Phys Rev E, 96**:** 032218.

Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM and Hyde JS (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med, 34**:** 537-541.

Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Noirhomme Q, Lauwick S, Luxen A, Degueldre C, Plenevaux A, Schnakers C, Phillips C, Brichant JF, Bonhomme V, Maquet P, Greicius MD, Laureys S and Boly M (2010) Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. Anesthesiology, 113**:** 1038-1053.

Braitenberg V and Schüz A. *Cortex: statistics and geometry of neuronal connectivity*. Springer Science & Business Media, New York, 2013

Brush SG (1967) History of the Lenz-Ising model. Reviews of Modern Physics, 39**:** 883.

Bullmore E, Barnes A, Bassett DS, Fornito A, Kitzbichler M, Meunier D and Suckling J (2009) Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems. Neuroimage, 47**:** 1125-1134.

Bullmore E and Sporns O (2009) Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nat Rev Neurosci, 10**:** 186-198.

Bunce SC, Izzetoglu M, Izzetoglu K, Onaral B and Pourrezaei K (2006) Functional near-infrared spectroscopy. IEEE Eng Med Biol Mag, 25**:** 54-62.

Buxton RB. *Introduction to functional magnetic resonance imaging : principles and techniques*. Cambridge University Press, New York, 2009

Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ and Liu TT (2004) Modeling the hemodynamic response to brain activation. Neuroimage, 23 Suppl 1**:** S220-233.

Buxton RB, Wong EC and Frank LR (1998) Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. Magn Reson Med, 39**:** 855-864.

Buzsaki G. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, New York, 2006

Buzsaki G, Anastassiou CA and Koch C (2012) The origin of extracellular fields and currents - EEG, ECoG, LFP and spikes. Nat Rev Neurosci, 13**:** 407-420.

Buzsaki G and Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. Science, 304**:** 1926-1929.

Calhoun VD, Miller R, Pearlson G and Adali T (2014) The Chronnectome: Time-Varying Connectivity Networks as the Next Frontier in fMRI Data Discovery. Neuron, 84**:** 262-274.

Cannon MJ, Percival DB, Caccia DC, Raymond GM and Bassingthwaighte JB (1997) Evaluating scaled windowed variance methods for estimating the Hurst coefficient of time series. Physica A, 241**:** 606-626.

Chance B (1994) Current state of methodology on hemoglobin oximetry in tissues. Adv Exp Med Biol, 345**:** 23-32.

Chance B, Nioka S and Zhao Z (2007) A wearable brain imager. IEEE Eng Med Biol Mag, 26**:** 30-37.

Chang C and Glover GH (2010) Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. Neuroimage, 50**:** 81-98.

Chang C, Liu ZM, Chen MC, Liu X and Duyn JH (2013) EEG correlates of time-varying BOLD functional connectivity. Neuroimage, 72**:** 227-236.

Chhabra AB, Meneveau C, Jensen RV and Sreenivasan KR (1989) Direct determination of the f(alpha) singularity spectrum and its application to fully developed turbulence. Phys Rev A Gen Phys, 40**:** 5284-5294.

Chialvo DR (2004) Critical brain networks. Physica A, 340**:** 756-765.

Chialvo DR (2010) Emergent complex neural dynamics. Nature Physics, 6**:** 744-750.

Chuang CC and Sun CW (2014) Gender-related effects of prefrontal cortex connectivity: a resting-state functional optical tomography study. Biomed Opt Express, 5**:** 2503-2516.

Ciuciu P, Abry P and He BJ (2014) Interplay between functional connectivity and scale-free dynamics in intrinsic fMRI networks. Neuroimage, 95**:** 248-263.

Ciuciu P, Varoquaux G, Abry P, Sadaghiani S and Kleinschmidt A (2012) Scale-Free and Multifractal Time Dynamics of fMRI Signals during Rest and Task. Front Physiol, 3**:** 186.

Clauset A, Shalizi CR and Newman MEJ (2009) Power-Law Distributions in Empirical Data. Siam Review, 51**:** 661-703.

Cope M. *The development of a near infrared spectroscopy system and its application for non invasive monitoring of cerebral blood and tissue oxygenation in the newborn infants.* Doktori disszertáció, University of London, 1991.

Cope M, Delpy DT, Reynolds EO, Wray S, Wyatt J and van der Zee P (1988) Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. Adv Exp Med Biol, 222**:** 183-189.

Cui X, Bray S and Reiss AL (2010) Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. Neuroimage, 49**:** 3039-3046.

Csermely P. *Weak links: Stabilizers of complex systems from proteins to social networks*. Springer, Berlin, 2006

Damaraju E, Allen EA, Belger A, Ford JM, McEwen S, Mathalon DH, Mueller BA, Pearlson GD, Potkin SG, Preda A, Turner JA, Vaidya JG, van Erp TG and Calhoun VD (2014) Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. Neuroimage-Clin, 5**:** 298-308.

Davies RB and Harte D (1987) Tests for Hurst effect. Biometrika, 74**:** 95-101.

de Arcangelis L, Perrone-Capano C and Herrmann HJ (2006) Self-organized criticality model for brain plasticity. Phys Rev Lett, 96**:** 028107.

De Los Rios P and Zhang YC (1999) Universal 1/f noise from dissipative self-organized criticality models. Phys Rev Lett, 82**:** 472-475.

De Marco M, Meneghello F, Duzzi D, Rigon J, Pilosio C and Venneri A (2015) Cognitive stimulation of the default-mode network modulates functional connectivity in healthy aging. Brain Res Bull, 121**:** 26-41.

Dehghani N, Bedard C, Cash SS, Halgren E and Destexhe A (2010) Comparative power spectral analysis of simultaneous electroencephalographic and magnetoencephalographic recordings in humans suggests non-resistive extracellular media : EEG and MEG power spectra. J Comput Neurosci, 405-421.

Delbeuck X, Van der Linden M and Collette F (2003) Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? Neuropsychol Rev, 13**:** 79-92.

Delorme A and Makeig S (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. J Neurosci Methods, 134**:** 9-21.

Drake CT and Iadecola C (2007) The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow. Brain Lang, 102**:** 141-152.

Du YH, Pearlson GD, Yu QB, He H, Lin DD, Sui J, Wu L and Calhoun VD (2016) Interaction among subsystems within default mode network diminished in schizophrenia patients: A dynamic connectivity approach. Schizophr Res, 170**:** 55-65.

Dzung NT (2010) Multifractality in NIRS Data of Brain Activity. Ifmbe Proc, 27**:** 80-83.

Ebersole JS and Ebersole SM (2010) Combining MEG and EEG source modeling in epilepsy evaluations. J Clin Neurophysiol, 27**:** 360-371.

Eke A. *Fraktál, káosz, élettani komplexitás*. Sciencia kiadó, Budapest, 2003

Eke A and 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.

Eke A, Herman P, Bassingthwaighte JB, Raymond GM, Percival DB, Cannon M, Balla I and Ikrenyi C (2000) Physiological time series: distinguishing fractal noises from motions. Pflugers Arch, 439**:** 403-415.

Eke A, Herman P, Kocsis L and Kozak LR (2002) Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. Physiol Meas, 23**:** 1-38.

Eke A, Herman P, Sanganahalli BG, Hyder F, Mukli P and Nagy Z (2012) Pitfalls in Fractal Time Series Analysis: fMRI BOLD as an Exemplary Case. Front Physiol, 3**:** 417.

Esposito F, Bertolino A, Scarabino T, Latorre V, Blasi G, Popolizio T, Tedeschi G, Cirillo S, Goebel R and Di Salle F (2006) Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking. Brain Res Bull, 70**:** 263-269.

Falahpour M, Thompson WK, Abbott AE, Jahedi A, Mulvey ME, Datko M, Liu TT and Muller RA (2016) Underconnected, But Not Broken? Dynamic Functional Connectivity MRI Shows Underconnectivity in Autism Is Linked to Increased Intra-Individual Variability Across Time. Brain Connect, 6**:** 403-414.

Ferrari M and 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.

Firbank M, Okada E and Delpy DT (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.

Fox MD and Raichle ME (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. Nat Rev Neurosci, 8**:** 700-711.

Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC and Raichle ME (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. PNAS, 102**:** 9673-9678.

Fox PT and Raichle ME (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. PNAS, 83**:** 1140-1144.

Freeman WJ, Burke BC and Holmes MD (2003) Aperiodic phase re-setting in scalp EEG of beta-gamma oscillations by state transitions at alpha-theta rates. Hum Brain Mapp, 248-272.

Freeman WJ and Quian Quiroga R. *Imaging brain function with EEG : advanced temporal and spatial analysis of electroencephalographic signals*. Springer, New York, 2013

Frisch U and Parisi G. On the singularity structure of fully developed turbulence. In: *Turbulence and Predictability in Geophysical Fluid Dynamics and Climate Dynamics*, 1985. 84-88.

Friston KJ (2000a) The labile brain. I. Neuronal transients and nonlinear coupling. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 355**:** 215-236.

Friston KJ (2000b) The labile brain. II. Transients, complexity and selection. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 355**:** 237-252.

Friston KJ (2011) Functional and effective connectivity: a review. Brain Connect, 1**:** 13-36.

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF and Frackowiak RS (1993) Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. J Cereb Blood Flow Metab, 13**:** 5-14.

Friston KJ, Harrison L and Penny W (2003) Dynamic causal modelling. Neuroimage, 19**:** 1273-1302.

Gabard-Durnam LJ, Leal ASM, Wilkinson CL and Levin AR (2018) The Harvard Automated Processing Pipeline for Electroencephalography (HAPPE): Standardized Processing Software for Developmental and High-Artifact Data. Front Neurosci, 12**:** 97.

Gaudes CC, Petridou N, Francis ST, Dryden IL and Gowland PA (2013) Paradigm free mapping with sparse regression automatically detects single-trial functional magnetic resonance imaging blood oxygenation level dependent responses. Hum Brain Mapp, 34**:** 501-518.

Gomez-Extremera M, Carpena P, Ivanov P and Bernaola-Galvan PA (2016) Magnitude and sign of long-range correlated time series: Decomposition and surrogate signal generation. Phys Rev E, 93**:** 042201.

Gong P, Nikolaev AR and van Leeuwen C (2003) Scale-invariant fluctuations of the dynamical synchronization in human brain electrical activity. Neurosci Lett, 336**:** 33-36.

Gonzalez-Castillo J, Handwerker DA, Robinson ME, Hoy CW, Buchanan LC, Saad ZS and Bandettini PA (2014) The spatial structure of resting state connectivity stability on the scale of minutes. Front Neurosci, 8**:** 138.

Grassberger P and Procaccia I (1983) Characterization of Strange Attractors. Phys Rev Lett, 50**:** 346-349.

Grech D and Pamula G (2012) Multifractal Background Noise of Monofractal Signals. Acta Phys Pol A, 121**:** B34-B39.

Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL and Menon V (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. PNAS, 100**:** 253-258.

Greicius MD, Supekar K, Menon V and Dougherty RF (2009) Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. Cereb Cortex, 19**:** 72-78.

Gulich D and Zunino L (2014) A criterion for the determination of optimal scaling ranges in DFA and MF-DFA. Physica A, 397**:** 17-30.

Hamalainen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J and Lounasmaa OV (1993) Magnetoencephalography - Theory, Instrumentation, and Applications to Noninvasive Studies of the Working Human Brain. Rev Mod Phys, 65**:** 413-497.

Hartmann A, Mukli P, Nagy Z, Kocsis L, Hermán P and Eke A (2013) Real-time fractal signal processing in the time domain. Physica A, 392**:** 89-102.

He BJ (2011) Scale-free properties of the functional magnetic resonance imaging signal during rest and task. J Neurosci, 31**:** 13786-13795.

He BJ, Zempel JM, Snyder AZ and Raichle ME (2010) The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity. Neuron, 66**:** 353-369.

He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K and Evans A (2009) Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. Brain, 132**:** 3366-3379.

Hentschel HGE and Procaccia I (1983) The Infinite Number of Generalized Dimensions of Fractals and Strange Attractors. Physica D, 8**:** 435-444.

Herman P, Kocsis L and Eke A (2001) Fractal branching pattern in the pial vasculature in the cat. J Cereb Blood Flow Metab, 21**:** 741-753.

Herman P, Sanganahalli BG, Hyder F and Eke A (2011) Fractal analysis of spontaneous fluctuations of the BOLD signal in rat brain. Neuroimage, 58**:** 1060-1069.

Hiraoka M, Firbank M, Essenpreis M, Cope M, Arridge SR, van der Zee P and Delpy DT (1993) A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. Phys Med Biol, 38**:** 1859-1876.

Hlavackova-Schindler K, Palus M, Vejmelka M and Bhattacharya J (2007) Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis. Phys Rep, 441**:** 1-46.

Honey CJ, Kotter R, Breakspear M and Sporns O (2007) Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. PNAS, 104**:** 10240-10245.

Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R and Hagmann P (2009) Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. PNAS, 106**:** 2035-2040.

Horovitz SG, Braun AR, Carr WS, Picchioni D, Balkin TJ, Fukunaga M and Duyn JH (2009) Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. PNAS, 106**:** 11376-11381.

Huneau C, Benali H and Chabriat H (2015) Investigating Human Neurovascular Coupling Using Functional Neuroimaging: A Critical Review of Dynamic Models. Front Neurosci, 9**:** 467.

Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, Bandettini PA, Calhoun VD, Corbetta M, Della Penna S, Duyn JH, Glover GH, Gonzalez-Castillo J, Handwerker DA, Keilholz S, Kiviniemi V, Leopold DA, de Pasquale F, Sporns O, Walter M and Chang C (2013a) Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. Neuroimage, 80**:** 360-378.

Hutchison RM, Womelsdorf T, Gati JS, Everling S and Menon RS (2013b) Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. Hum Brain Mapp, 34**:** 2154-2177.

Hyvarinen A and Oja E (2000) Independent component analysis: algorithms and applications. Neural Netw, 13**:** 411-430.

Iadecola C (2017) The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. Neuron, 96**:** 17-42.

Ihlen EA and Vereijken B (2010) Interaction-dominant dynamics in human cognition: beyond 1/f(alpha) fluctuation. J Exp Psychol Gen, 139**:** 436-463.

Ihlen EA and Vereijken B (2013) Identifying multiplicative interactions between temporal scales of human movement variability. Ann Biomed Eng, 41**:** 1635-1645.

Ihlen EAF (2013) Multifractal analyses of response time series: A comparative study. Behavior Research Methods, 45**:** 928-945.

Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC and Verma R (2014) Sex differences in the structural connectome of the human brain. PNAS, 111**:** 823-828.

Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZR and Stanley HE (1999) Multifractality in human heartbeat dynamics. Nature, 399**:** 461-465.

Ivanov PC, Chen Z, Hu K and Stanley HE (2004) Multiscale aspects of cardiac control. Physica A, 344**:** 685-704.

Ivanov PC, Liu K and Bartsch RP (2016) Focus on the emerging new fields of network physiology and network medicine. New J Phys, 18**:** 100201.

Ivanov PC, Nunes Amaral LA, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Stanley HE and Struzik ZR (2001) From 1/f noise to multifractal cascades in heartbeat dynamics. Chaos, 11**:** 641-652.

Jalili M (2016) Functional Brain Networks: Does the Choice of Dependency Estimator and Binarization Method Matter? Sci Rep, 6**:** 29780.

Jobsis FF (1977a) Non-invasive, infra-red monitoring of cerebral O2 sufficiency, bloodvolume, HbO2-Hb shifts and bloodflow. Acta Neurol Scand Suppl, 64**:** 452-453.

Jobsis FF (1977b) Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science, 198**:** 1264-1267.

Kandel ER. *Principles of neural science*. McGraw-Hill, New York, 2013

Kantelhardt JW Fractal and multifractal time series. *In:* Meyers, RA (szerk.), Encyclopedia of Complexity and Systems Science. Springer-Verlag, New York, 2009: 3754-3779.

Kantelhardt JW, Zschiegner SA, Koscielny-Bunde E, Havlin S, Bunde A and Stanley HE (2002) Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series. Physica A, 316**:** 87-114.

Kantz H and Schreiber T. *Nonlinear time series analysis*. Cambridge University Press, New York, 2004

Kaplan AY, Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Borisov SV and Darkhovsky BS (2005) Nonstationary nature of the brain activity as revealed by EEG/MEG: Methodological, practical and conceptual challenges. Signal Process, 85**:** 2190-2212.

Kaplan D and Glass L. *Understanding nonlinear dynamics*. Springer-Verlag, New York, 1995

Karahanoglu FI and Van De Ville D (2015) Transient brain activity disentangles fMRI resting-state dynamics in terms of spatially and temporally overlapping networks. Nat Commun, 6**:** 7751.

Kocsis L, Herman P and Eke A (2006) The modified Beer-Lambert law revisited. Phys Med Biol, 51**:** 91-98.

Koehler RC, Gebremedhin D and Harder DR (2006) Role of astrocytes in cerebrovascular regulation. J Appl Physiol, 100**:** 307-317.

Kucyi A and Davis KD (2014) Dynamic functional connectivity of the default mode network tracks daydreaming. Neuroimage, 100**:** 471-480.

Latora V and Marchiori M (2001) Efficient behavior of small-world networks. Phys Rev Lett, 87**:** 198701.

Lehmann D, Ozaki H and Pal I (1987) Eeg Alpha-Map Series - Brain Micro-States by Space-Oriented Adaptive Segmentation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 67**:** 271-288.

Lehmann D, Strik WK, Henggeler B, Koenig T and Koukkou M (1998) Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts. Int J Psychophysiol, 29**:** 1-11.

Leonardi N, Richiardi J, Gschwind M, Simioni S, Annoni JM, Schluep M, Vuilleumier P and Van De Ville D (2013) Principal components of functional connectivity: A new approach to study dynamic brain connectivity during rest. Neuroimage, 83**:** 937-950.

Li Z, Liu H, Liao X, Xu J, Liu W, Tian F, He Y and Niu H (2015) Dynamic functional connectivity revealed by resting-state functional near-infrared spectroscopy. Biomed Opt Express, 6**:** 2337-2352.

Liao W, Zhang ZQ, Mantini D, Xu Q, Ji GJ, Zhang H, Wang J, Wang ZG, Chen GH, Tian L, Jiao Q, Zang YF and Lu GM (2014) Dynamical intrinsic functional architecture of the brain during absence seizures. Brain Struct Funct, 219**:** 2001-2015.

Lima G, Corso G, Correa MA, Sommer RL, Ivanov PC and Bohn F (2017) Universal temporal characteristics and vanishing of multifractality in Barkhausen avalanches. Phys Rev E, 96**:** 022159.

Linkenkaer-Hansen K, Nikouline VV, Palva JM and Ilmoniemi RJ (2001) Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. J Neurosci, 21**:** 1370-1377.

Liu KK, Bartsch RP, Lin A, Mantegna RN and Ivanov P (2015) Plasticity of brain wave network interactions and evolution across physiologic states. Front Neural Circuits, 9: 62.

Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, Yu C, Liu H, Liu Z and Jiang T (2008) Disrupted small-world networks in schizophrenia. Brain, 131: 945-961.

Lo C-C, Amaral LN, Havlin S, Ivanov PC, Penzel T, Peter J-H and Stanley HE (2002) Dynamics of sleep-wake transitions during sleep. EPL, 57: 625.

Lo C-C, Bartsch RP and Ivanov PC (2013) Asymmetry and basic pathways in sleep-stage transitions. EPL, 102: 10008.

Lo C-C, Chou T, Penzel T, Scammell TE, Strecker RE, Stanley HE and Ivanov PC (2004) Common scale-invariant patterns of sleep–wake transitions across mammalian species. PNAS, 101: 17545-17548.

Ma S, Calhoun VD, Phlypo R and Adali T (2014) Dynamic changes of spatial functional network connectivity in individuals and schizophrenia patients using independent vector analysis. Neuroimage, 90: 196-206.

Mandelbrot B. *The Fractal Geometry of Nature*. W. H. Freeman and Co, New York, 1983

Mandelbrot BB (1985) Self-Affine Fractals and Fractal Dimension. Physica Scripta, 32: 257-260.

Mandelbrot BB (1986) Multifractals and Fractals. Physics Today, 39: 11.

Mandelbrot BB and Van Ness JW (1968) Fractional Brownian motions, fractional noises and applications. Siam Review, 10: 422-437.

Matthews PM and Jezzard P (2004) Functional magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosur Ps, 75: 6-12.

Mesquita RC, Franceschini MA and Boas DA (2010) Resting state functional connectivity of the whole head with near-infrared spectroscopy. Biomed Opt Express, 1: 324-336.

Micheloyannis S, Pachou E, Stam CJ, Breakspear M, Bitsios P, Vourkas M, Erimaki S and Zervakis M (2006) Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. Schizophr Res, 87: 60-66.

Montez T, Linkenkaer-Hansen K, van Dijk BW and Stam CJ (2006) Synchronization likelihood with explicit time-frequency priors. Neuroimage, 33: 1117-1125.

Morgan VL, Abou-Khalil B and Rogers BP (2015) Evolution of functional connectivity of brain networks and their dynamic interaction in temporal lobe epilepsy. Brain Connect, 5**:** 35-44.

Mukli P, Nagy Z and Eke A (2015) Multifractal formalism by enforcing the universal behavior of scaling functions. Physica A, 417**:** 150-167.

Mukli P, Nagy Z, Racz FS, Herman P and Eke A (2018) Impact of Healthy Aging on Multifractal Hemodynamic Fluctuations in the Human Prefrontal Cortex. Front Physiol, 9.

Muzy JF, Bacry E and 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.

Nagy Z, Mukli P, Herman P and Eke A (2017) Decomposing multifractal crossovers. Front Physiol, 8**:** 533.

Obrig H, Neufang M, Wenzel R, Kohl M, Steinbrink J, Einhaupl K and Villringer A (2000) Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. Neuroimage, 12**:** 623-639.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR and Tank DW (1990a) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. PNAS, 87**:** 9868-9872.

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS and Glynn P (1990b) Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med, 14**:** 68-78.

Onnela JP, Saramaki J, Kertesz J and Kaski K (2005) Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 71**:** 065103.

Pauling L and Coryell CD (1936) The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. PNAS, 22**:** 210-216.

Petermann T, Thiagarajan TC, Lebedev MA, Nicolelis MA, Chialvo DR and Plenz D (2009) Spontaneous cortical activity in awake monkeys composed of neuronal avalanches. PNAS, 106**:** 15921-15926.

Pievani M, de Haan W, Wu T, Seeley WW and Frisoni GB (2011) Functional network disruption in the degenerative dementias. Lancet Neurol, 10**:** 829-843.

Preti MG, Bolton TA and Van De Ville D (2017) The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. Neuroimage, 160**:** 41-54.

Price T, Wee CY, Gao W and Shen DG (2014) Multiple-Network Classification of Childhood Autism Using Functional Connectivity Dynamics. Lect Notes Comput Sc, 8675**:** 177-184.

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

Racz FS, Mukli P, Nagy Z and Eke A (2018a) Multifractal dynamics of resting-state functional connectivity in the prefrontal cortex. Physiol Meas, 39**:** 024003.

Racz FS, Stylianou O, Mukli P and Eke A (2018b) Multifractal dynamic functional connectivity in the resting-state brain. Front Physiol, 9**:** 1704.

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA and Shulman GL (2001) A default mode of brain function. PNAS, 98**:** 676-682.

Raichle ME and Mintun MA (2006) Brain work and brain imaging. Annu Rev Neurosci, 29**:** 449-476.

Rényi A. On measures of entropy and information. Hungarian Academy of Sciences, Budapest 1961

Rissman J, Gazzaley A and D'Esposito M (2004) Measuring functional connectivity during distinct stages of a cognitive task. Neuroimage, 23**:** 752-763.

Rosazza C and Minati L (2011) Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. Neurol Sci, 32**:** 773-785.

Rubinov M, Knock SA, Stam CJ, Micheloyannis S, Harris AW, Williams LM and Breakspear M (2009) Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. Hum Brain Mapp, 30**:** 403-416.

Rubinov M and Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. Neuroimage, 52**:** 1059-1069.

Rulkov NF, Sushchik MM, Tsimring LS and Abarbanel HDI (1995) Generalized Synchronization of Chaos in Directionally Coupled Chaotic Systems. Phys Rev E, 51**:** 980-994.

Sakkalis V (2011) Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. Comput Biol Med, 41**:** 1110-1117.

Sakoglu U, Pearlson GD, Kiehl KA, Wang YM, Michael AM and Calhoun VD (2010) A method for evaluating dynamic functional network connectivity and task-modulation: application to schizophrenia. Magn Reson Mater Phy, 23**:** 351-366.

Saupe D Algorithms for random fractals. *In:* Peitgen, H-O & Saupe, D (szerk.), The science of fractal images. Springer-Verlag, New York, 1988: 71-136.

Schmitt DT, Stein PK and Ivanov PC (2009) Stratification Pattern of Static and Scale-Invariant Dynamic Measures of Heartbeat Fluctuations Across Sleep Stages in Young and Elderly. Ieee Transactions on Biomedical Engineering, 56**:** 1564-1573.

Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, Zimmermann R, Mata Pavia J, Wolf U and Wolf M (2014) A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. Neuroimage, 85 Pt 1**:** 6-27.

Schreiber T and Schmitz A (2000) Surrogate time series. Physica D, 142**:** 346-382.

Sharman M, Valabregue R, Perlbarg V, Marrakchi-Kacem L, Vidailhet M, Benali H, Brice A and Lehericy S (2013) Parkinson's disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity. Movement Disord, 28**:** 447-454.

Shimizu Y, Barth M, Windischberger C, Moser E and Thurner S (2004) Wavelet-based multifractal analysis of fMRI time series. Neuroimage, 22**:** 1195-1202.

Shu N, Liu Y, Li K, Duan Y, Wang J, Yu C, Dong H, Ye J and He Y (2011) Diffusion tensor tractography reveals disrupted topological efficiency in white matter structural networks in multiple sclerosis. Cereb Cortex, 21**:** 2565-2577.

Skidmore F, Korenkevych D, Liu Y, He G, Bullmore E and Pardalos PM (2011) Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in Parkinson fMRI data. Neurosci Lett, 499**:** 47-51.

Soares JM, Magalhaes R, Moreira PS, Sousa A, Ganz E, Sampaio A, Alves V, Marques P and Sousa N (2016) A Hitchhiker's Guide to Functional Magnetic Resonance Imaging. Front Neurosci, 10**:** 515.

Sporns O (2011) The human connectome: a complex network. Ann N Y Acad Sci, 1224**:** 109-125.

Sporns O (2013) The human connectome: origins and challenges. Neuroimage, 80**:** 53-61.

Sporns O, Tononi G and Kotter R (2005) The human connectome: A structural description of the human brain. PLoS Comput Biol, 1**:** e42.

Srinivasan R, Winter WR, Ding J and Nunez PL (2007) EEG and MEG coherence: Measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. J Neurosci Meth, 166**:** 41-52.

Stam CJ (2004) Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network? Neurosci Lett, 355**:** 25-28.

Stam CJ (2005) Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. Clin Neurophysiol, 116**:** 2266-2301.

Stam CJ (2014) Modern network science of neurological disorders. Nat Rev Neurosci, 15**:** 683-695.

Stam CJ, Breakspear M, van Cappellen van Walsum AM and van Dijk BW (2003) Nonlinear synchronization in EEG and whole-head MEG recordings of healthy subjects. Hum Brain Mapp, 19**:** 63-78.

Stam CJ and de Bruin EA (2004) Scale-free dynamics of global functional connectivity in the human brain. Hum Brain Mapp, 22**:** 97-109.

Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M and Scheltens P (2007) Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. Cereb Cortex, 17**:** 92-99.

Stam CJ and van Dijk BW (2002) Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. Physica D, 163**:** 236-251.

Stanley HE. *Introduction to phase transitions and critical phenomena*. Oxford University Press, New York, 1971

Stanley HE and Meakin P (1988) Multifractal Phenomena in Physics and Chemistry. Nature, 335**:** 405-409.

Sun FT, Miller LM and D'Esposito M (2004) Measuring interregional functional connectivity using coherence and partial coherence analyses of fMRI data. Neuroimage, 21**:** 647-658.

Sun FT, Miller LM, Rao AA and D'Esposito M (2007) Functional connectivity of cortical networks involved in bimanual motor sequence learning. Cereb Cortex, 17**:** 1227-1234.

Tachtsidis I and Scholkmann F (2016) False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward. Neurophotonics, 3**:** 031405.

Tagliazucchi E, Balenzuela P, Fraiman D and Chialvo DR (2012a) Criticality in large-scale brain fMRI dynamics unveiled by a novel point process analysis. Front Physiol, 3**:** 15.

Tagliazucchi E, von Wegner F, Morzelewski A, Brodbeck V and Laufs H (2012b) Dynamic BOLD functional connectivity in humans and its electrophysiological correlates. Front Hum Neurosci, 6.

Takens F Detecting strange attractors in turbulence. *In:* Rand, D & Young, L-S (szerk.), Dynamical systems and turbulence, Warwick 1980. Springer, Berlin, 1981: 366-381.

Tebaldi C, De Menech M and Stella AL (1999) Multifractal scaling in the Bak-Tang-Wiesenfeld sandpile and edge events. Phys Rev Lett, 83**:** 3952-3955.

Tel T (1988) Fractals, Multifractals, and Thermodynamics - an Introductory Review. Z Naturforsch A, 43**:** 1154-1174.

Theiler J (1986) Spurious Dimension from Correlation Algorithms Applied to Limited Time-Series Data. Phys Rev A, 34**:** 2427-2432.

Theiler J (1990) Estimating Fractal Dimension. J Opt Soc Am A, 7**:** 1055-1073.

Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B and Farmer JD (1992) Testing for Nonlinearity in Time-Series - the Method of Surrogate Data. Physica D, 58**:** 77-94.

Thurner S, Windischberger C, Moser E, Walla P and Barth M (2003) Scaling laws and persistence in human brain activity. Physica A, 326**:** 511-521.

Tian F, Chance B and 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.

Tijms BM, Wink AM, de Haan W, van der Flier WM, Stam CJ, Scheltens P and Barkhof F (2013) Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. Neurobiol Aging, 34**:** 2023-2036.

Tucker DM (1993) Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 87**:** 154-163.

Uludag K, Steinbrink J, Kohl-Bareis M, Wenzel R, Villringer A and Obrig H (2004) Cytochrome-c-oxidase redox changes during visual stimulation measured by near-infrared spectroscopy cannot be explained by a mere cross talk artefact. Neuroimage, 22**:** 109-119.

Van de Ville D, Britz J and Michel CM (2010) EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. PNAS, 107**:** 18179-18184.

van den Heuvel MP and Hulshoff Pol HE (2010) Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. Eur Neuropsychopharmacol, 20**:** 519-534.

van den Heuvel MP and Sporns O (2013) Network hubs in the human brain. Trends Cogn Sci, 17**:** 683-696.

van den Heuvel MP, Stam CJ, Boersma M and Pol HEH (2008) Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. Neuroimage, 43**:** 528-539.

Van Orden GC, Holden JG and Turvey MT (2003) Self-organization of cognitive performance. J Exp Psychol Gen, 132**:** 331-350.

Villringer A and Chance B (1997) Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. Trends Neurosci, 20**:** 435-442.

Wagenmakers EJ, Farrell S and Ratcliff R (2005) Human cognition and a pile of sand: a discussion on serial correlations and self-organized criticality. J Exp Psychol Gen, 134**:** 108-116.

Watts DJ and Strogatz SH (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. Nature, 393**:** 440-442.

Werner G (2010) Fractals in the nervous system: conceptual implications for theoretical neuroscience. Front Physiol, 1**:** 15.

Wink AM, Bullmore E, Barnes A, Bernard F and Suckling J (2008) Monofractal and multifractal dynamics of low frequency endogenous brain oscillations in functional MRI. Hum Brain Mapp, 29**:** 791-801.

Yaesoubi M, Allen EA, Miller RL and Calhoun VD (2015a) Dynamic coherence analysis of resting fMRI data to jointly capture state-based phase, frequency, and time-domain information. Neuroimage, 120**:** 133-142.

Yaesoubi M, Miller RL and Calhoun VD (2015b) Mutually temporally independent connectivity patterns: A new framework to study the dynamics of brain connectivity at rest with application to explain group difference based on gender. Neuroimage, 107**:** 85-94.

Yamamoto Y and Hughson RL (1991) Coarse-Graining Spectral-Analysis - New Method for Studying Heart-Rate-Variability. J Appl Physiol, 71**:** 1143-1150.

Yu QB, Erhardt EB, Sui J, Du YH, He H, Hjelm D, Cetin MS, Rachakonda S, Miller RL, Pearlson G and Calhoun VD (2015) Assessing dynamic brain graphs of time-varying connectivity in fMRI data: Application to healthy controls and patients with schizophrenia. Neuroimage, 107**:** 345-355.

Zhang Y, Tan F, Xu X, Duan L, Liu H, Tian F and Zhu CZ (2015a) Multiregional functional near-infrared spectroscopy reveals globally symmetrical and frequency-specific patterns of superficial interference. Biomed Opt Express, 6**:** 2786-2802.

Zhang Y, Zhou W and Yuan S (2015b) Multifractal Analysis and Relevance Vector Machine-Based Automatic Seizure Detection in Intracranial EEG. Int J Neural Syst, 25**:** 1550020.

Zilber N, Ciuciu P, Abry P and van Wassenhove V (2012) Modulation of Scale-Free Properties of Brain Activity in Meg. 2012 9th IEEE Isbi, 1531-1534.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1 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

10.2 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

11. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Eke Andrásnak. Tanár úr témavezetésének, töretlen lelkesedésének és belém vetett bizalmának köszönhetem, hogy előbb TDK-, majd ezt követően PhD-hallgatóként lehetőségem nyílt számomra érdekes és izgalmas tudományos kérdésekkel foglalkoznom, amiért őszintén hálás vagyok. Tanár úr ismertetette meg velem a tudományos élet és a kutatás szépségeit és hozzásegített, hogy a nehézségek leküzdéséhez szükséges eszközöket elsajátíthassam.

Szeretném továbbá köszönetemet kifejezni volt és jelenlegi munkatársaimnak, akikkel nem csupán megtiszteltetés volt együtt dolgozni, de őszintén remélem, hogy a közös munka során kialakult szakmai és emberi kapcsolatok egy életre szólnak. Külön szeretnék köszönetet mondani Dr. Mukli Péternek, akihez munkám során bármikor fordulhattam segítségért. Köszönet illeti továbbá Dr. Nagy Zoltánt, Dr. Portörő Istvánt és Orestis Stylianou-t, akikkel valódi élmény volt együtt dolgozni.

Külön szeretnék köszönetet mondani a Semmelweis Egyetem vezető kutatóinak és oktatóinak nagylelkű támogatásukért, mely tudományos pályafutásom elindításában és kibontakozásában nélkülözhetetlennek bizonyult. Hálámat fejezem ki Prof. Hunyady Lászlónak, Prof. Benyó Zoltánnak, Prof. Ligeti Erzsébetnek, Prof. Merkely Bélának, Prof. Monos Emilnek és Prof. Rosivall Lászlónak. Az Élettani Intézet és a Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet tudományos műhelyében volt lehetőségem az élettudományi kutatások gyakorlatát és szemléletét elsajátítanom egy remek hangulatú, inspiráló légkörben. Külön köszönetemet fejezem ki Dr. Kiss Leventének, aki nélkül valószínűleg sosem kedveltem volna meg ennyire az orvosi élettant, mint tantárgyat és tudományt. Rengeteg volt és jelenlegi kollégámnak tartozom köszönettel, akik az elmúlt években különböző módon járultak hozzá tudományos munkámhoz. Hálás vagyok a Deák Téri Evangélikus Gimnáziumban töltött évekért kiváló tanáraimnak, akik nélkül nem rendelkezhettem volna a tudományos munka kihívásainak leküzdéséhez szükséges nélkülözhetetlen alapokkal.

Végül, de nem utolsó sorban hálás vagyok szeretteimnek: családomnak és barátaimnak megértésükért, türelmükért, szeretetükért és töretlen támogatásukért. Nélkületek ez az utazás nemhogy nem sikerült, de még csak el sem kezdődhetett volna.