

AZ AGY ÖNSZERVEZŐDŐ KRITIKUSSÁGA: A HUMÁN ALVÁS EEG FRAKTÁL ANALÍZISE

Tézisfüzet a Ph.D. disszertációhoz

Weiss Béla

Témavezető:

Dr. Roska Tamás

a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja

Konzulensek:

Dr. Karmos György

professor emeritus

és

Dr. Vágó Zsuzsanna

egyetemi docens



Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai Kar
Interdiszciplináris Műszaki Tudományok Doktori Iskola



A Szüleim és a Nagyszüleim emlékére.

1. Bevezetés

A neurobiológia területén alkalmazott elektrofiziológiai és képalkotó eljárások széles tárháza ellenére mindmáig keveset lehet tudni arról, hogy a komplex neurális dinamikák pontosan hogyan alakulnak ki. A komplex rendszerek analízisére használt új elméleti megközelítések és modellezési eljárások remélhetőleg mélyebb betekintést nyújthatnak az agy fiziológiás és patológiás mechanizmusaiiba. Ilyen keretrendszer lehet az önszerveződő kritikusság (SOC) elmélete, amely lehetővé teszi a komplex rendszerek sztochasztikus effektusainak, a dinamikák magas dimenzionalitásának az elemzését [15]. Az SOC olyan rendszerekre jellemző, amelyek specifikus paraméterek hangolása nélkül is kritikus állapotba kerülhetnek (fázisátmenet) [16]. Az SOC létét tükrözik a tér-időbeli hosszú-távú korrelációk, a hatványtörvényszerű skálafüggetlen (önhasonló vagy fraktál) fluktuációk [17]. A skálafüggettlenség a karakterisztikus, domináló skálák hiányát jelenti, valamint tükrözi a komplex rendszerek azon tulajdonságát, hogy a rendszerek folyamatai mögött meghúzódó mechanizmusok alapján várhatótól időben és térben lassabban lecsengő korrelációkat generálnak [17-19]. A hosszú-távú korrelációk lokális interakciókon keresztül épülnek fel míg ki nem terjednek az egész rendszerre. Ezek után a rendszer kritikus állapotba kerül és a dinamikái hatványtörvényt követnek [16, 20].

A neurális hálózatok számos jellemzője konzisztens az SOC-vel: az elemek (neuronok) nagy száma, amelyek nemlineáris (akciós potenciálok küszöbértékhez való kötöttsége) módon

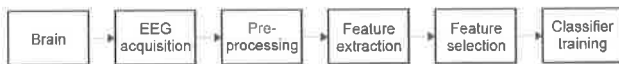
kommunikálnak; az elemek közötti kapcsolatok változékonysága (szinaptikus plaszticitás); speciális paraméterek finomhangolásának hiánya; hatványtörvényt követő tér-időbeli dinamikák jelenléte [15, 21]. A kritikus állapot olyan üzemmód, amikor az ellentétes erők egyensúlyban vannak. Az idegrendszerben ez az egyensúly a serkentő és gátló hatások kapcsolatában tükröződik, ami fontos az információátvitel [22] és az állandósult neurális aktivitások [23] szempontjából is. Neurális hálózatok szimulációi demonstrálták, hogy a hosszú-távú tér-időbeli korrelációk jelenléte hasznos az optimális információátvitel szempontjából, mivel ezek a korrelációk optimális kompromisszumot reprezentálnak a perturbációkra való nagy érzékenység és a rendszer stabilitása között [24, 25]. Az agy mindezen tulajdonságai arra utalnak, hogy az SOC paradigma megfelelő lehet a neurális aktivitások vizsgálatára, modellezésére.

A kutatási motivációim kétoldalúak. Elméleti szempontból érdekelt vagyok annak megértésében, hogy a komplex neurális aktivitások hogyan alakulnak ki több szinten keresztül és ezek a dinamikák hogyan kapcsolhatóak különböző fiziológiás és patológias mechanizmusokhoz, amelyek jelentősen befolyásolják az agy információérzékelő, -feldolgozó, -tároló és -előhívó folyamatait. Mérnökként viszont abban is érdekelt vagyok, hogy a biológia által inspirált információfeldolgozási modellek, hogyan ültethetők át konkrét technikai alkalmazásokba, beleértve ide magának az agynak a szabályozását is. A kutatási érdeklődésem szempontjából kulcsfontosságúnak találtam az éberségi szint és az epilepszia vizsgálatát, hiszen ezen elemi folyamatok jelentősen befolyásolják az

agy információfeldolgozó tulajdonságát. Ennek megfelelően a doktoranduszi éveimet a fiziológiás alvás és epilepsziás agyi aktivitások fraktál analizisére szenteltem annak felderítésére, hogy az SOC paradigma milyen szinten alkalmas az agyi dinamikák leírására. Mindazonáltal, a disszertáció terjedelmi korlátai és az epilepsziás aktivitások analizisével kapcsolatos nehézségek miatt a dolgozatomban a humán alvás EEG fraktál analizisével kapcsolatos eredményeim bemutatására fogok fókuszálni.

Az elmúlt évtized alatt humán tanulmányok sorozata kimutatta a fraktál mérőszámok különbségeit specifikus éberségi állapotok között. Linkenkaer és mtsai [15] megmutatták, hogy a μ és α oszcillációk hasonlóan skálázódnak, de a β oszcillációk szignifikánsan kisebb skálázási exponenssel rendelkeznek az előző két oszcillációhoz képest csukottszem-állapotban. Egy másik tanulmány szerint a hosszútávú temporális korrelációk erősebbek csukottszem-állapotban a nyitottszem-állapothoz képest [26]. Továbbá, csukottszem-állapotban az α és β oszcillációk legnagyobb exponens értékei az okcipitális és parietális régiókban fordultak elő [21]. A fraktális dimenzió szignifikánsan nagyobb álmos EEG esetén mint éber állapotban [27]. Megnövekedett szenzoros bemenet [28] vagy az éberség magas szintje [29] megszüntetheti a hosszútávú temporális korrelációkat. Több tanulmány foglalkozott már az alvás EEG önhasonló tulajdonságával [30-36]. Ezek közül a legtöbb magasabb skálázási exponenseket és erősebb hosszú-távú korrelációkat mutatott ki a mélyebb alvási stádiumokban. Azonban, ezen tanulmányok közül számos limitálva volt az alkalmazott

alacsony mintavételi frekvencia (100 Hz [31-33, 36]; 128 Hz [35]) vagy az EEG csatornák alacsony száma (Fpz-Cz és Pz-Cz [33, 36]; Cz [31, 32]; C3 [34, 35]; C4 [30]) miatt. Továbbá, azon általános véleménnyel szemben, hogy az EEG regulásabb és szinkronizáltabb a mélyebb alvásstádiumok alatt, az egyedüli tanulmány, amely elemezte az alvás EEG multifraktalitását azt mutatta ki, hogy az EEG legmultifraktálisabb NREM3 és NREM4 alatt [33]. A temporális fraktál jellemzők topografikus eloszlását, a monofraktál és multifraktál mérőszámok, valamint a fraktális és teljesítmény spektrális mérőszámok közötti összefüggéseket egyetlen tanulmány sem elemezte. A kutatásom során ezeket az elméleti ellentmondásokat és hiányosságokat igyekeztem megválaszolni a humán EEG temporális monofraktál és multifraktál jellemzőinek térbeli és alvásstádiumonkénti eloszlásának becslésével, ezen fraktális és teljesítmény spektrális mérőszámok közötti összefüggések vizsgálatával. Ezen felül, gyakorlati motivációval a háttérben a vizsgálati lépéseket az 1. ábra szerint rendezve megvizsgáltam, hogy a fraktális és teljesítmény spektrális EEG jellemzők kombinációja vajon javíthatja –e az alvásstádiumok klasszifikálását.



1. ábra. Alvásstádium klasszifikáló módszer fejlesztésének folyamatábrája.

2. Módszerek, eszközök

A disszertációban ismertetett vizsgálatokat 22 alany (életkor: 17–55 év, átlag \pm S.D.: 31 \pm 9 év, 11 férfi és 11 nő) egész éjszakás felvételein végeztem el. Az alanyok egészségesek, alvászavar-, drog- és gyógyszermentesek voltak az elvégzett interjúk és a kitöltött kérdőívek alapján. Az EEG jelek monofraktál tulajdonságát a Hurst exponens (H), míg multifraktál tulajdonságát a multifraktális spektrum terjedelmével (ΔD) becsültem meg. Amikor $0 < H < 0.5$, a folyamat egy növekményét nagyobb valószínűséggel követi egy csökkenést (antiperzisztencia) és viszont, a folyamat rövid-távú függőséggel rendelkezik. Amennyiben $H = 0.5$, a folyamat megfigyelései korrelálatlanok. Amikor $0.5 < H < 1$, a folyamat egy növekményét nagyobb valószínűséggel követi egy újabb növekmény, egy csökkenését viszont nagyobb valószínűséggel követ egy újabb csökkenés (perzisztencia), a folyamat hosszú-távú függőséggel rendelkezik. A mérőszám ΔD a monofraktalitástól való eltérés mértékét jelöli. A nagyobb ΔD értékek erősebb multifraktál tulajdonságra utalnak, amíg a kis ΔD értékek azt jelzik, hogy a vizsgált rendszer inkább a monofraktalitás felé tendál. Multifraktális folyamatok esetén monofraktál elemzéssel csak a legnagyobb dimenzió jellemezhető. A H mérőszám becslésére az átskálázott terjedelem megközelítést használtam, amíg a ΔD -t a generalizált dimenziók spektruma alapján számítottam ki. Az EEG jelek fraktális és spektrális jellemzői közötti összefüggések elemzése céljából az SO (0.5-1] Hz, δ (1-4] Hz, θ (4-8] Hz, α (8-11] Hz, σ (11-16] Hz, β (16-30] Hz és γ (30-70] Hz frekvenciasávok relatív teljesítményét

(P_{Br}) és a spektrális határfrekvenciát használtam. A fraktális és teljesítmény spektrális EEG mérőszámok alvástádium diszkrimináló képességét individuális és csoport szinten is megbecsültem a következő kilenc klasszifikálási paradigma alkalmazásával: lineáris diszkrimináns analízis (LD), kvadratikus diszkrimináns analízis (QD), naiv Bayes osztályozó (NB), előrecsatolt neurális hálózat (FF), radiális bázisfüggvényű neurális hálózat (RB), probabilisztikus neurális hálózat (PN), adaptív neuro-fuzzy inferencia rendszer (AN), szupport vektor gép lineáris kernel függvényel (LS) és szupport vektor gép radiális bázisú kernel függvényel (RS). A jellemzők kombinálására a szekvenciális előrelépő jellemző szelekciós algoritmust használtam három módon: különböző mérőszámokat kombinálva ugyanazon csatornát használva (MS), különböző csatornákat kombinálva ugyanazon mérőszámokat alkalmazva (CS) és tetszőleges csatorna x mérőszám jellemzőket kombinálva (CMS). A klasszifikálások jóságát a konfúziós mátrixok Kappa analízisével értékeltem ki.

Az EEG jelek vizualizálására, előfeldolgozására és a mérőszámok becslésére egy saját fejlesztésű, Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) környezetben futtatható programcsomagot használtam. A statisztikai elemzéseket STATISTICA (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) és Matlab programok alkalmazásával végeztem el.

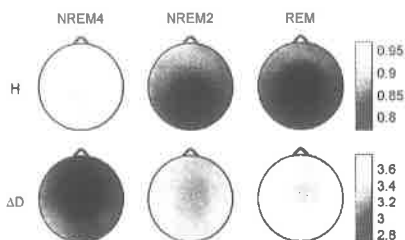
3. Új tudományos eredmények

I. Téziscsoport: A humán alvás EEG fraktál tulajdonságai és ezek összefüggése a teljesítmény spektrális mérőszámokkal

(A szerző kapcsolódó publikációi: [1-4], [6].)

I.1. Kimutattam, hogy az EEG jelek egyre perzisztensebbek és monofraktálisabbak az alvás mélyülésével párhuzamosan. Továbbá, a monofraktál és multifraktál EEG mérőszámok topografikus eloszlása alvásstádium-specifikus.

A fraktális mérőszámok topografikus eloszlása a vizsgált alvásstádiumok alatt a 2. ábrán látható. A monofraktális H paraméter legnagyobb értékei frontálisan találhatóak minden alvásstádium alatt, amíg a totális minimuma REM alvásban, a centrális régióban helyezkedik el. A $H_{NREM4} > H_{NREM2} > H_{REM}$ trend megfigyelhető a teljes skalpon. A multifraktális ΔD mérőszám ellentétes trendet mutat: $\Delta D_{REM} > \Delta D_{NREM2} > \Delta D_{NREM4}$. ΔD minimumai a fronto-centrális régióban találhatóak minden alvásstádium alatt, magasabb értékei viszont a hátsó körmenti csatornában figyelhetőek meg. A megfigyelt tér-időbeli trendek alapján feltételezhető, hogy az agy a tér-időbeli korrelációinak modulálásával változtatja az információ-feldolgozó képességét és érzékenységét a külső ingerekre. A hosszabb tér-időbeli korrelációk felépülésével és a fraktális spektrum szűkülésével az agy lokalizált feldolgozó elemei (pl. a neokortikális oszlopok) kevésbé lesznek érzékenyek az ingerekre és a szelektív

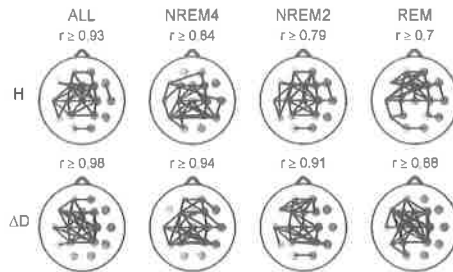


2. ábra. A fraktális mérőszámok csoportszintű mediánjainak topografikus eloszlása.

információ-feldolgozó képességük csökkenni fog, ahogyan az alvás mélyül a nagy távolságokon átívelő aktivitások miatt.

I.2. Megállapítottam, hogy a ΔD -hez képest a H csatornák közötti korrelációjának topográfiája nagyobb különbségeket mutat az alvásstádiumok között. Ezen felül megmutattam, hogy a H és ΔD mérőszámok közötti keresztkorreláció topográfiája alvásstádium-specifikus.

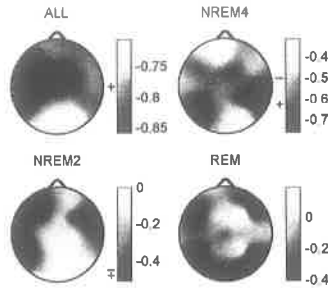
Ahogy az a 3. ábrán látszik, az alvásstádiumokat összevetve (ALL oszlop) mindkét fraktális mérőszám csatornák közötti korrelációja legerősebb a centrális régióban. Mindazonáltal, a monofraktális H mérőszám NREM4 alatt erősebben korrelált a hátsó csatornák között, amíg NREM2 és REM alatt viszont jobban korrelált az elülső elvezetések között. Ezzel egy időben a multifraktális ΔD mérőszám nem mutatott hasonló eltéréseket az alvásstádiumok között. A két fraktális mérőszámot összevetve ΔD csatornák közötti korrelációi erősebbek voltak minden alvásstádium alatt.



3. ábra. A fraktális mérőszámok legnagyobb 35 csatornák közötti korrelációja a megfelelő lokációk közé húzott vonalakkal ábrázolva. A Spearman korrelációs koefficiensek számolása során az alvástádiumok egyben (ALL oszlop) és külön lettek figyelembe véve. Csak a szignifikáns ($p < 0.05$) korrelációk lettek ábrázolva. A legkisebb korrelációs értékek a topografikus ábrák felett vannak feltüntetve.

Az alvástádiumok együttes vizsgálata alapján erős negatív korrelációt találtam a H és ΔD mérőszámok között, a legkisebb korrelációs értékek a hátsó csatornáknban jelentkeztek (4. ábra, ALL). Az alvástádiumok egyenkénti elemzése kiderítette, hogy az okcipitális korrelációs mélypont a NREM4 és NREM2 stádiumoknak tudható be. A NREM2 stádium alatt gyengébb és kevésbé szignifikáns értékek adódtak NREM4-hez képest. REM alatt a korrelációk tovább gyengültek pozitív nem szignifikáns csúcsot mutatva az F3, Fz, F4 csatornáknban.

Ezen eredmények alapján feltételezhető, hogy a két fraktál tulajdonság általánosan ellentétes trendjei ellenére az agyban eltérő mechanizmusok vezérelhetik komplex módon a tér-időbeli dinamikák monofraktál és multifraktál tulajdonságait.



4. ábra. A H és ΔD mérőszámok közötti Spearman keresztkorreláció az alvástádiumokat együttesen és külön-külön vizsgálva. A szignifikáns értékek ($p < 0.05$) a színskálák bal oldalán lettek megjelölve a következő jelölésmódot használva: nincs jel (nincs szignifikáns korreláció); + (minden érték szignifikáns); + vonallal (csak a vonal alatti értékek szignifikánsak).

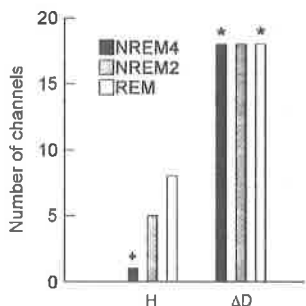
I.3. Megbecsültem a fraktális és a teljesítmény spektrális EEG mérőszámok közötti összefüggéseket, valamint az egyes frekvenciasávú aktivitások hozzájárulását a fraktális mérőszámokhoz.

Általánosan, a fraktális és a teljesítmény spektrális mérőszámok között erősebb korrelációkat találtam a mélyebb alvástádiumokban. Továbbá, kimutattam, hogy H pozitívan korrelál a lassú aktivitások relatív sávteljesítményével (kimondottan a P_{50r} -el). A gyorsabb aktivitásokkal (4 Hz felett) viszont negatívan korrelál, a legerősebb korrelációkat P_{0r} -el mutatva. Ezzel szemben ΔD negatívan korrelál a lassú aktivitások és pozitívan korrelál a magasabb frekvenciasávok relatív

sávteljesítményével a legerősebb összefüggéseget a $P_{\theta r}$, $P_{\alpha r}$ és $P_{\sigma r}$ mérőszámokkal mutatta a temporális csatornában NREM4 alatt. A fraktális és spektrális mérőszámok között talált erős korrelációk ellenére többszörös lineáris regressziót használva azt találtam, hogy a fraktál mérőszámok (különösképpen ΔD) többlet információt hordoznak EEG jelekről.

I.4. Kimutattam, hogy specifikus lokációkban és bizonyos alvásstádiumok alatt a monofraktál és a multifraktál EEG mérőszámok szignifikáns nemi különbségeket mutatnak.

Azt találtam, hogy az EEG jelek a NREM4, NREM2 és REM



5. ábra. Azon csatornák száma, amelyekben a fraktális mérőszámok csoportszintű mediánja nagyobb férfiakban ($M > F$ eset). Azon csatornák száma, amelyekben a mérőszámok csoport-szintű mediánja nagyobb nőkben ($F > M$ eset) megkaphatóak az oszlopok magasságát kivonva 18-ból (csatornák teljes száma). A * (+) jel azon mérőszám és alvásstádium kombinációkat jelöli melyekben a nemi különbségek szignifikánsnak bizonyultak bizonyos csatornában az $M > F$ ($F > M$) relációt feltételezve.

alvásstádiumok alatt minden lokációban multifraktálisabbak férfiakban mint nőkben (5. ábra). A legmarkánsabb különbség a NREM4 alvásstádiumban jelentkezett a minimális $p = 0.0025$ szignifikancia értéket az F7 elvezetésben mutatva. Ezzel szemben a monofraktális H mérőszám a legtöbb csatornában magasabb volt nőkben, habár, szignifikáns különbség ($p = 0.0464$) csak NREM4 alatt fordult elő a T4 csatornában.

Tudván, hogy az F7-es elvezetés a Broca-régió felett helyezkedik el, feltételezem, hogy az adott csatornában tapasztalt különbségek a nyelvi funkciók nemi eltéréseit tükrözik.

II. Téziscsoport: Alvásstádiumok klasszifikálása fraktális és teljesítmény spektrális EEG jellemzők kombinálásával
(A szerző kapcsolódó publikációi: [3], [5].)

II.1. Különböző klasszifikálási paradigmák alkalmazásával megbecsültem a fraktális és a teljesítmény spektrális EEG mérőszámok alvásstádium diszkrimináló képességét specifikus lokációkban, individuális- és csoportszinten egyaránt.

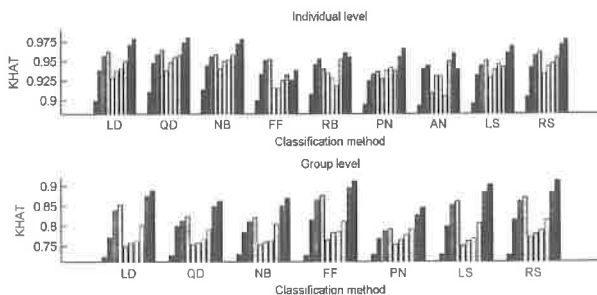
Az átlagos individuális- és csoportszintű eredményeket tekintve a legjobb alvásstádium klasszifikálási teljesítményeket a legtöbb EEG csatornában és a legtöbb klasszifikálási módszer esetén a multifraktális ΔD paraméter alkalmazásával kaptam. Továbbá, ΔD használatával mindkét szinten és a legtöbb klasszifikáló esetén a T4-es csatornában kaptam a legjobb eredményeket.

Kondicionális Kappa analízist használva kimutattam, hogy a ΔD magas klasszifikálási teljesítménye a NREM4 stádium pontos klasszifikálásának tudható be. A $\Delta D \times T4$ jellemző segítségével csoport szinten a legjobb teljes klasszifikálási teljesítmény (OA=81.92 %) az LS módszerrel lett elérve, amíg individuális szinten a legjobb átlagos klasszifikálási eredményt (OA=90.02 %) a naiv Bayes klasszifikáló mutatta.

II.2. Megmutattam, hogy különböző lokációkban mért EEG jelek fraktális és teljesítmény spektrális mérőszámait kombinálva szignifikánsan javul az alvástádiumok klasszifikálása.

Azt találtam, hogy a legjobb egyedülálló jellemzőt egy megfelelő másodikkal kiegészítve az alvástádiumok klasszifikálási teljesítménye szignifikánsan javulhat. Egy második mérőszám hozzáadása ugyanazon csatornát használva vagy egy második csatorna \times mérőszám jellemző hozzáadása több klasszifikáló módszer esetében javítja a teljesítményt összevetve azzal az esettel, amikor ugyanazon mérőszámot vesszük figyelembe egy további csatornán. Kondicionális Kappa analízist használva kimutattam, hogy a teljes klasszifikálási teljesítmény növekedése a NREM2 és REM stádiumok pontosabb klasszifikálásának tudható be. Egy harmadik csatorna hozzáadása a jellemzőhalmazhoz ugyanazon mérőszámot használva nem eredményez további szignifikáns javulást. Azonban, a jellemzők számát tovább növelve három mérőszámot kombinálva

ugyanazon csatornában, valamint négy csatorna x mérőszám jellemzőt kombinálva további szignifikáns javulások érhetőek el. A mérőszámok kombinálása ugyanazon csatornában szignifikánsan jobb klasszifikálást eredményez a csatornák kombinálásához képest ugyanazon mérőszámokat használva. Továbbá, a csatorna x mérőszám jellemzők kombinálása szignifikánsan jobb klasszifikálást eredményez a mérőszámok kombinálásához képest egyazon csatornákat használva. Csoportszinten a jellemzőket kombinálva a legjobb klasszifikálási eredményeket az FF, RS és LS módszerek mutatták, amelyek a



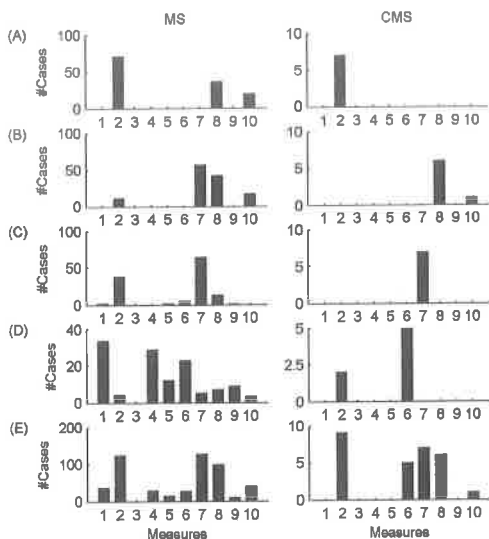
6. ábra. *Individuális maximum \hat{K} értékek átlaga és csoportszintű maximum \hat{K} értékek. 1. oszlopok – klasszifikálás egy jellemző alapján, 2.-4. oszlopok – klasszifikálás egy csatorna és 2-4 mérőszám alapján, 5.-7. oszlopok – klasszifikálás egy mérőszámot és 2-4 csatornát alkalmazva, 8.-10. oszlopok – klasszifikálás 2-4 csatorna x mérőszám jellemzőt kombinálva. Az RB és AN klasszifikálási módszerek csoportszinten nem lettek alkalmazva a nagy számítási igényük miatt.*

legtöbb esetben teljesítményben szignifikánsan felülmúlták a tradicionálisnak mondható LD, QD és NB paradigmákat. Ez a tendencia nem volt megfigyelhető individuális szinten, ahol a tanító minták alacsony száma miatt a tradicionális módszerek még jobban is teljesítettek, különösképpen azokban az esetekben, amikor a jellemzők száma magasabb volt (6. ábra).

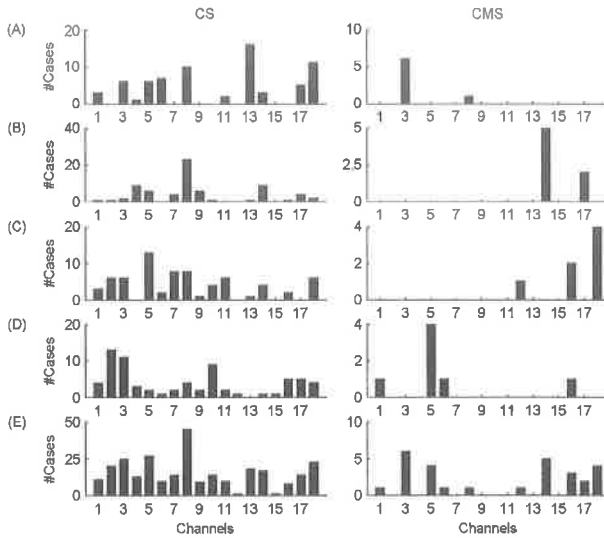
Ahogy az várható volt, a csoportszintű eredményekhez képest individuális szinten jobb klasszifikálási teljesítmény volt tapasztalható, a teljes pontosság számos alany esetében elérte a 100 %-os szintet.

Csoport szinten a legjobb klasszifikálási eredményt (OA=94.18 %) a $\Delta D \times T3$, $P_{\beta r} \times F3$, $P_{\sigma r} \times Cz$ és $P_{ar} \times O2$ jellemzők kombinálásával és a radiális bázis kernel függvényű szupport vektor gép használatával értem el. A 7. és 8. ábrákon látszik, hogy e mérőszámok és csatornák szelekciója nagyon hasonló volt az eltérő klasszifikálási módszerekre, amikor a csatorna x mérőszám párok lettek jellemzőként szelektálva (CMS). A CMS eljárashoz képest a legjobb mérőszámok szelekciója csatornánként (MS) és a legjobb csatornák szelekciója mérőszámonként enyhén eltérő jellemzők kiválasztását eredményezte. Ezen felül, az individuális szintű eredmények hasonlóak voltak a csoportszintű eredményekhez. A ΔD , $P_{\beta r}$, $P_{\sigma r}$ mérőszámok és a T3, T4, O2, Cz csatornák adódtak legmegfelelőbb jellemzőknek minden esetben. Ezek alapján azt a következtetést lehet levonni, hogy a fraktális és teljesítmény spektrális mérőszámok kombinálása esetén a legmegfelelőbb jellemzők a következők: T3 és T4 csatornák

multifraktalitása, a β és σ sávok relatív teljesítménye a fronto-centro-parietális régióban és az okcipitális α aktivitás relatív sávteljesítménye.



7. ábra. Csoportszintű eredmények. Azon esetek (paradigmák x csatornák) száma, amikor bizonyos mérőszámok a legjobb négy jellemző egyikeként lettek kiválasztva. MS jelöli a mérőszámok szelekcióját ugyanazon csatornát használva, amíg CMS jelöli a legjobb csatorna x mérőszám jellemzők kiválasztását. (A)-(D) sorok ábrázolják azokat az eseteket, amikor bizonyos mérőszámok 1., 2., 3. vagy 4. legjobb jellemzőként lettek bevélogatva. Az (E) sor az (A)-(D) sorok összegét tükrözi. A mérőszámok sorrendje: $H, \Delta D, P_{SD}, P_{\delta}, P_{\theta}, P_{\alpha}, P_{\sigma}, P_{\beta}, P_{\gamma}, f_{se}$.

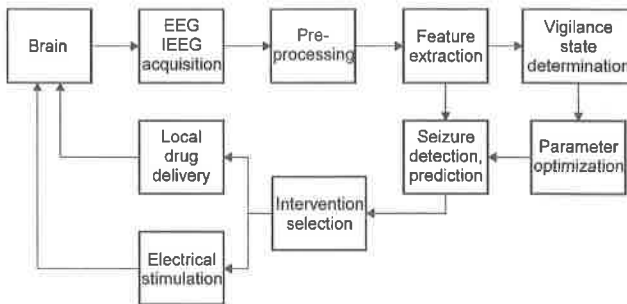


8. ábra. Csoportszintű eredmények. Azon esetek (paradigmák x mérőszámok) száma, amikor bizonyos csatornák a legjobb négy jellemző egyikeként lettek kiválasztva. CS jelöli a csatornák szelekcióját ugyanazon mérőszámot használva, amíg CMS jelöli a legjobb csatorna x mérőszám jellemzők kiválasztását. (A)-(D) sorok ábrázolják azokat az eseteket, amikor bizonyos csatornák 1., 2., 3. vagy 4. legjobb jellemzőként lettek bevélogatva. Az (E) sor az (A)-(D) sorok összegét tükrözi. A csatornák sorrendje: Fp2, F8, T4, T6, O2, Fp1, F7, T3, T5, O1, F4, C4, P4, F3, C3, P3, Fz, Cz.

4. Az eredmények alkalmazási területei

Az *I. Téziscsoport* eredményei hozzájárulhatnak annak feltárásához, hogy az agy hogyan reorganizálódik a különböző éberségi szintek alatt annak érdekében, hogy modulálja az információfeldolgozó képességét és reaktivitását az ingerekre. Ehhez azonban az alvás EEG fraktál tulajdonságainak kifinomultabb elemzésére van szükség a CAP (ciklikus alternáló mintázatok) és non-CAP szekvenciák vizsgálata alapján, hiszen az ébredési készség szempontjából a CAP instabil, a non-CAP viszont stabil állapotot jelent [37-39]. Ezen felül, a makroszintű EEG jelek önhasonló tulajdonságának eredetét megfejtendő az agyi aktivitások fraktál jellemzőinek vizsgálata lenne szükséges eltérő szinteken. A *II. Téziscsoportban* bemutatott gyakorlatorientált eredmények alkalmazási lehetőségei kézenfekvőek. Az éberségi szintek automatikus klasszifikálása pl. hasznos lenne a klinikusok számára a hosszú-távú felvételek kiértékelése során. További alkalmazások lehetnének az anesztézia mélységének valós idejű monitorozása műtét közben [40] vagy az álomság detektálása [41] monoton és egyben veszélyes munkakörülmények között. Továbbmelve, az idegtudományok mai állása alapján evidens, hogy az agy-számítógép interfészek klinikai és szórakoztató ipari alkalmazásai a jövő trendjei között fog szerepelni. A klinikai alkalmazások egyike lehetne az agyi aktivitások modulálása lokális gyógyszeradagolás vagy elektromos stimuláció alapján az epilepsziás rohamok szabályozása érdekében [42]. Az utóbbi évek során számos roham detekciós/predikciós

algorithmus lett javasolva [43]. Azonban, az algoritmusok relatíve alacsony teljesítményének pontos háttere nem ismert, aminek egyik lehetséges oka lehet, hogy az éberségi szintek váltakozásának hatása nem lett szisztematikusan vizsgálva. Az epilepsziás agyi aktivitások fraktál analízisével kapcsolatos kutatásaim [7-14] kimutatták, hogy a monofraktál és multifraktál jellemzők drasztikusan változnak a rohamok alatt, amíg a preiktális és posztiktális állapotok alatt lassabb trendeket mutatnak. Ezen felfedezéseket kiegészítve a disszertációban ismertetett eredményekkel evidensnek tűnik, hogy az éberségi szint változása modulálhatja az epilepsziás eseményeket és ezáltal befolyásolhatja a rohamok detektálását/előrejelzését. Mivel feltételezhető, hogy szinte minden EEG mérőszámra befolyással van az éberség szintje, egy új roham detektáló/előrejelző módszert javasolok az éberségi szint meghatározása alapján (9. ábra).



9. ábra. Roham detektáló/előrejelző eljárás teljesítményének növelése az éberségi szint meghatározása alapján.

5. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönetemen szeretném kifejezni témavezetőmnek, a doktori iskola vezetőjének, *Roska Tamás* professzor úrnak a doktorandusz éveim során nyújtott folyamatos támogatásáért. Az általa biztosított interdiszciplináris munkakörnyezet kulcsfontosságúnak bizonyult a kutatásaim szempontjából.

Továbbá, rendkívül hálás vagyok konzulenseimnek, *Karmos György* professzor úrnak és *Vágó Zsuzsanna* dékánhelyettes asszonynak a kutatásaim elektrofiziológiai és matematikai aspektusaival kapcsolatban tett megjegyzéseikért, útmutatásukért. Szintén hálás vagyok *Ronald Tetzlaff* professzor úrnak a Johann Wolfgang Goethe Egyetem Alkalmazott Fizikai Intézetében (AFI) eltöltött napjaim során tanúsított mindennemű segítségéért. *Halász Péter* professzor úr a kezdetektől fogva egyengette a kutatói munkásságomat és ezt igazán nagyra értékelem.

A legközelebbi munkatársaim hozzájárulása nélkül ez a disszertáció nem jöhetett volna létre. Köszönöm *Clemens Zsófiának* mindazokat a diszkussziókat és a hasznos tanácsait. *Bódisz Róbertnek* viszont köszönöm az EEG felvételek rendelkezésemre bocsátását és az aktív együttműködést. Annak ellenére, hogy az epilepsziával kapcsolatos munkám nem lett része a disszertációnak hálámat szeretném kifejezni az Országos Idegtudományi Intézet epilepszia monitorozó csapata minden tagjának. Külön köszönet illeti *Ulbert Istvánt*, *Eröss Lorándot*, *Entz Lászlót*, *Jakus Ritát* és *Fabó Dánielt*.

Szintén hálával tartozom doktorandusz társaimnak, különösen *Bankó Évának*, *Benedek Csabának*, *Ercsey-Ravasz Máriának*, *Feldhoffer*

Gergelynek, Füredi Lászlónak, Gaurav Gandhinak, Kiss Andrásnak, Giovanni Pazienzának, Pilissy Tamásnak, Soós Gergelynek, Tar Ákosnak, Tibold Róbertnek, Tisza Dávidnak, Treplán Gergelynek, Veres Józsefnek és Vizi Péternek a segítségükért és az együtt töltött pillanatokért. Külön köszönöm Cserey Györgynek, Fodróczi Zoltánnak, Gál Vikornak, Iván Kristófnak, Karacs Kristófnak, Kis Attilának, Oláh Andrásnak és Wagner Róbertnek a doktorandusz éveim elején nyújtott segítségüket.

Szintén köszönetet mondok az AFI-s munkatársaimnak, de különösképpen *Denis Dzaficnek, Martin Eichlernek, Gunter Geisnek, Frank Gollasnak, Leonardo Nicolosinek, Christian Niederhöfernek és Hermine Reichaunak* a barátságukért és a németországi tartózkodásom során nyújtott segítségükért.

Köszönöm *Csókási Anna, Adorján Livia, Tihanyi Judit és Vida Tivadarné Katinka* adminisztrációs kérdésekben nyújtott segítségét. Továbbá, köszönöm a *Tanulmányi Osztály, a Dékáni Hivatal, a Gondnokság, a Gazdasági Osztály, a Könyvtár, a Portaszolgálat* munkatársainak, a *rendszergazdáknak* és a *takarítóknak*, hogy elmúlt évek során biztosították a munkámhoz szükséges feltételeket.

Köszönöm minden *barátomnak* az elfoglalt napjaimon tanúsított türelmüket.

Rendkívül hálás vagyok Szüleimnek és Nagyszüleimnek mindenért. Külön köszönöm *Ómamának* a végtelen szeretetét, valamint testvéremnek *Áginak* és *családjának* a nehéz napok során nyújtott segítségüket.

Végül szintén meg szeretném köszönni feleségemnek, *Nóranak* a szeretetét, támogatását, türelmét és megértését.

6. Publikációk

A szerző folyóirat publikációi

- [1] **B. Weiss, Z. Clemens, R. Bódizs, Z. Vágó, and P. Halász,** "Spatio-temporal analysis of monofractal and multifractal properties of the human sleep EEG," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 185, no. 1, pp. 116-24, Dec 2009.
- [2] **Z. Clemens, B. Weiss, A. Szucs, L. Eross, G. Rásonyi, and P. Halász,** "Phase coupling between rhythmic slow activity and gamma characterizes mesiotemporal rapid-eye-movement sleep in humans.," *Neuroscience*, vol. 163, pp. 388-96, Sep 2009.
- [3] **B. Weiss, Z. Clemens, R. Bódizs, and P. Halász,** "Comparison of fractal and power spectral EEG features: effects of topography and sleep stages," *submitted*.
- [4] **B. Weiss, Z. Clemens, R. Bódizs, and P. Halász,** "Gender-related differences of fractal and power spectral EEG features in young adults: effects of topography and sleep stages," *submitted*.
- [5] **B. Weiss, Z. Clemens, R. Bódizs, and P. Halász,** "A comparison of classification methods for sleep staging by combination of fractal and power spectral features of EEG signals recorded at different topographic locations," *submitted*.

A szerző konferencia publikációi

- [6] **B. Weiss, Z. Clemens, R. Bódizs, P. Halász, and T. Roska,** "Topographic distribution of temporal self-similarity properties of human sleep EEG recordings," in *Frontiers in Systems Neuroscience. Conference Abstract: 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society*, Budapest, Hungary, 2009.
- [7] **B. Weiss, Y. C. Tang, and F. R. Tang,** "Fractal properties of epileptic field potentials recorded from the CA1 area of the hippocampus in the mouse model of temporal lobe epilepsy," presented at *28th International Epilepsy Congress*, Budapest, Hungary, 2009.
- [8] **B. Weiss, I. Ulbert, and L. Eröss,** "Fractal properties of epileptic local field potentials recorded from different layers of the frontal cortex using a chronically implanted laminar microelectrode in humans," in *4th*

International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, Antalya, Turkey, 2009, pp. 498-501.

- [9] **B. Weiss**, Z. Vágó, R. Tetzlaff, and T. Roska, "Long-range dependence of long-term continuous intracranial electroencephalograms for detection and prediction of epileptic seizures," in *International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications*, Budapest, Hungary, 2008, pp. 704-707.
- [10] **B. Weiss**, Z. Vágó, R. Tetzlaff, P. Halász, and T. Roska, "Comparison of self-similar properties of epileptic seizures of mesiotemporal/hippocampal and neocortical origin," in *8th European Congress on Epileptology*, Berlin, Germany, 2008, p. 203.
- [11] **B. Weiss**, B. Hegedűs, Z. Vágó, and T. Roska, "Fractal spectra of intracranial electroencephalograms in different types of epilepsy," in *19th International EURASIP Conference Biosignal*, Brno, Czech Republic, 2008, pp. ID 115, 1-5.
- [12] L. Gerencsér, C. Matias, Z. Vágó, B. Torma, and **B. Weiss**, "Self-exciting point processes with applications in finance and medicine," in *18th International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems*, Blacksburg, Virginia, 2008.
- [13] **B. Weiss**, Z. Vágó, and T. Roska, "Epileptic seizure prediction and detection based on Hurst parameter estimation," presented at *IX Workshop on Neurobiology of Epilepsy*, Langkawi, Malaysia, 2007.
- [14] **B. Weiss**, Z. Vágó, and T. Roska, "Long-range dependence of epileptic seizures," in *3rd International Workshop on Seizure Prediction in Epilepsy*, Freiburg, Germany, 2007, p. 36.

A disszertációban idézett válogatott publikációk

- [15] K. Linkenkaer-Hansen, V. Nikouline, J. Palva, and R. Ilmoniemi, "Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations," *J Neurosci*, vol. 21, no. 4, pp. 1370-7, Feb 2001.
- [16] P. Bak, C. Tang, and K. Wiesenfeld, "Self-organized criticality," *Phys Rev A*, vol. 38, no. 1, pp. 364-374, Jul 1988.
- [17] P. Bak, *How nature works: the science of self-organized criticality*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- [18] J. B. Bassingthwaighe, L. S. Liebovitch, and B. J. West, *Fractal physiology*. New York: Oxford University Press, 1994.
- [19] A. L. Barabási and H. E. Stanley, *Fractal concepts in surface growth*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.

- [20] P. Bak, C. Tang, and K. Wiesenfeld, "Self-organized criticality: An explanation of the $1/f$ noise," *Phys Rev Lett*, vol. 59, no. 4, pp. 381-384, Jul 1987.
- [21] V. Nikulin and T. Brismar, "Long-range temporal correlations in electroencephalographic oscillations: Relation to topography, frequency band, age and gender," *Neuroscience*, vol. 130, no. 2, pp. 549-58, 2005.
- [22] M. Shadlen and W. Newsome, "The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding," *J Neurosci*, vol. 18, no. 10, pp. 3870-96, May 1998.
- [23] Y. Shu, A. Hasenstaub, and D. McCormick, "Turning on and off recurrent balanced cortical activity," *Nature*, vol. 423, no. 6937, pp. 288-93, May 2003.
- [24] D. Chialvo and P. Bak, "Learning from mistakes," *Neuroscience*, vol. 90, no. 4, pp. 1137-48, 1999.
- [25] J. Beggs and D. Plenz, "Neuronal avalanches in neocortical circuits," *J Neurosci*, vol. 23, no. 35, pp. 11167-77, Dec 2003.
- [26] V. Nikulin and T. Brismar, "Long-range temporal correlations in alpha and beta oscillations: effect of arousal level and test-retest reliability," *Clin Neurophysiol*, vol. 115, no. 8, pp. 1896-908, Aug 2004.
- [27] T. Bojić, A. Vuckovic, and A. Kalauzi, "Modeling EEG fractal dimension changes in wake and drowsy states in humans--a preliminary study," *J Theor Biol*, vol. 262, no. 2, pp. 214-22, Jan 2010.
- [28] K. Linkenkaer-Hansen, V. Nikulin, J. Palva, K. Kaila, and R. Ilmoniemi, "Stimulus-induced change in long-range temporal correlations and scaling behaviour of sensorimotor oscillations," *Eur J Neurosci*, vol. 19, no. 1, pp. 203-11, Jan 2004.
- [29] L. Poupard, R. Sartène, and J. Wallet, "Scaling behavior in beta-wave amplitude modulation and its relationship to alertness," *Biol Cybern*, vol. 85, no. 1, pp. 19-26, Jul 2001.
- [30] J. M. Lee, D. J. Kim, I. Y. Kim, K. S. Park, and S. I. Kim, "Nonlinear-analysis of human sleep EEG using detrended fluctuation analysis," *Med. Eng. Phys.*, vol. 26, no. 9, pp. 773-776, Nov 2004.
- [31] S. Leistedt, M. Dumont, N. Coumans, J. Lanquart, F. Jurysta, and P. Linkowski, "The modifications of the long-range temporal correlations of the sleep EEG due to major depressive episode disappear with the status of remission," *Neuroscience*, vol. 148, no. 3, pp. 782-93, Sep 2007.
- [32] S. Leistedt, M. Dumont, J. P. Lanquart, F. Jurysta, and P. Linkowski, "Characterization of the sleep EEG in acutely depressed men using detrended fluctuation analysis," *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, no. 4, pp. 940-50, Apr 2007.

- [33] Q. L. Ma, X. B. Ning, J. Wang, and C. H. Bian, "A new measure to characterize multifractality of sleep electroencephalogram," *Chin. Sci. Bull.*, vol. 51, no. 24, pp. 3059-3064, Dec 2006.
- [34] E. Pereda, A. Gamundi, R. Rial, and J. González, "Non-linear behaviour of human EEG: fractal exponent versus correlation dimension in awake and sleep stages," *Neurosci Lett*, vol. 250, no. 2, pp. 91-4, Jul 1998.
- [35] Y. Shen, E. Olbrich, P. Achermann, and P. F. Meier, "Dimensional complexity and spectral properties of the human sleep EEG," *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, no. 2, pp. 199-209, Feb 2003.
- [36] R. Acharya, O. Faust, N. Kannathal, T. Chua, and S. Laxminarayan, "Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 80, no. 1, pp. 37-45, Oct 2005.
- [37] L. Parrino, M. Boselli, M. Spaggiari, A. Smerieri, and M. Terzano, "Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 107, no. 6, pp. 439-50, Dec 1998.
- [38] M. Terzano, L. Parrino, and M. Spaggiari, "The cyclic alternating pattern sequences in the dynamic organization of sleep," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 69, no. 5, pp. 437-47, May 1988.
- [39] M. Terzano, D. Mancina, M. Salati, G. Costani, A. Decembrino, and L. Parrino, "The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep," *Sleep*, vol. 8, no. 2, pp. 137-45, 1985.
- [40] T. Nguyen-Ky, P. Wen, and Y. Li, "Theoretical basis for identification of different anesthetic states based on routinely recorded EEG during operation," *Comput Biol Med*, vol. 39, no. 1, pp. 40-5, Jan 2009.
- [41] C. Lin, et al., "Development of wireless brain computer interface with embedded multitask scheduling and its application on real-time driver's drowsiness detection and warning," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 55, no. 5, pp. 1582-91, May 2008.
- [42] C. E. Elger, "Future trends in epileptology," *Curr Opin Neurol*, vol. 14, no. 2, pp. 185-6, Apr 2001.
- [43] F. Mormann, R. Andrzejak, C. Elger, and K. Lehnertz, "Seizure prediction: the long and winding road," *Brain*, vol. 130, no. Pt 2, pp. 314-33, Feb 2007.