

Beszámoló

OTKA 34122

Dr. Eke András egyetemi docens

Semmelweis Egyetem, Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet

A beszámoló elkészítésénél igazodtunk az oldalszámban (maximálisan 25 oldal) és a fájlterjedelemben (maximálisan 5 MB) megadott korlátokhoz. Tekintettel a téma összetett jellegére, valamint annak fraktál- és káoszelméleti vonatkozására, a szöveghez a könnyebb követhetőség érdekében ábrákat fűztünk.

A lektorált, IF-ral rendelkező közleményben megjelentetett eredményeink bibliográfiai adatait az adott paragrafus végén, aláhúzva tüntetjük fel. A támogatott kutatásokból eddig megjelent közlemények nyomtatott példányát illetve a közlésre előkészített kéziratokat igény esetén az OTKA Irodán keresztül eljuttatjuk Bírálóinkhoz.

A projekt működtetésével kapcsolatos események

Gilyén Elemérné, az OTKA igazgatója KO-12296/2003 sz. levelében az indokló levelemben foglaltak alapján visszaigazolta az Élettudományi Kollégium Elnökének jóváhagyását a 2001. és 2002. évi napidíj és a külföldi utazási költség sorokon mutatkozó túllépésre, és egyben az adminisztratív félreértés tisztázása után beállított 2003. és 2004. évekre vonatkozó átcsoportosítás tudomásulvételét jelezte.

Az OTKA Élettani Kollégium elnökének engedélyével (KO-15527/2003) a Munkatervet az alábbi pontokon változtattuk meg: 1) a közeli infravörös spektroszkópia (NIRS) patkányon történő alkalmazása helyett a NIRS méréseket a relevánsabb emberi modellen, maximálisan 16 ponton történő leképezéssel hajtottuk végre, 2) saját reflektometrikus leképező módszeremet bizonyos sorozatokban helyettesítve lézer speckle áramlásleképező (LSFI) módszert alkalmaztunk a mikroáramlás folyamatos, nagy tér- és időbeli felbontású követésére, 3) az agy frontális metszeteinek mentén történő nagyfelbontású véráramlás-leképezésre kooperáció keretében mágneses rezonancia leképező módszert (MRI) alkalmaztunk. Mindhárom non-invazív módszer élvonalbeli technikai színvonalat képvisel, és hazai vonatkozásban nehezen - talán egyáltalában nem - elérhető. A kutatásokba az említett kooperáció keretében bevontam a Yale Egyetem Mágneses Rezonancia Kutató Központjának vezetőjét, Dr. Fahmeed Hyder-t és csoportját. A lézer speckle képalkotó módszer beállítása Kornis János, BME Fizika Tanszék, közreműködésével történt. Ennek megfelelően történt a Beszerzési Terv átalakítása is, melyhez az Élettani Kollégium elnökének engedélyét KO-9971/2004 sz. alatt kaptam meg.

Tématámogatásom futamidejének a költségeket nem növelő 1 éves meghosszabbítását az Élettani Kollégium elnöke KO-18341 sz. alatt engedélyezte.

A futamidó kezdetén asszisztensnőm Kocsis Miklósné volt. Tőle az asszisztensi feladatokat később Kovács Hajnalka vette át és látta el a Semmelweis Egyetemen 2005. márciusában történt létszámleépítésig. Az asszisztensi feladatokat – saját kutatási feladatai mellé - Dr. Kocsis László kutatóorvos, majd 2005. szeptemberétől Dr. Portörő István Ph.D. hallgatóm vette át.

A fenti engedélyek lehetővé tették, hogy kutatásaink során követhessük a mérés technika fejlődését, és hogy így élhessünk a legversenyképesebb technikai és tudományos feltételek kialakításának lehetőségével.

A perdöntő eredményt nyújtó heparináz-dózis költségkihatása (kísérletenként 1500 USD) arra kényszerített, hogy ennek a sorozatnak a folytatásáról - tudományos indokoltsága ellenére - lemondjak.

Munkatervemben már jeleztem, hogy a vérpótló szerek között számon tartott, nagy oxigénszállító kapacitású perfluorokarbon készítmények beszerezhetősége minden próbálkozásunk ellenére problematikus. Ennek oka az, hogy a gyártó cégek közül egyesek nem bírták a piaci versenyt, mások a pályázati folyamat alatt a klinikai tesztelés fázisába léptek és ezért zárolták készleteiket. Végeredményben ennek az anyagnak a beszerzésére és alkalmazására nem került sor.

Kutatási eredmények

Eredményeink saját fejlesztésű módszereink területén

Az agykérgi mikrocirkuláció multiparametrikus leképezése folyamatos hullámú, látható hullámhosszú spektroszkópikus leképezéssel (continuous-wave visible spectroscopy, cwVISS): Ez a metodikai fejlesztés jelentősen bővítette az autoregulációs vizsgálatok dinamikai tartományát. Erre a pályázat megírásakor laboratóriumomban kidolgozott módszer (korábban **reflektometrikus multiparametrikus leképező módszerként** említve) alkalmazása esetén az indikátor-bóluszt ismételt beadásával, tehát csak korlátozott időbeli felbontással volt lehetőség. A fejlesztéshez felhasználtuk a szöveti fotontranszport elméleti vizsgálata területén kapott, a futamidő során egyre bővülő eredményeinket (lásd alább), és azt az alapvető felismerést, hogy lehetséges a vörösvérsejt indikátorhoz (hemoglobin) hasonlóan endogén módon alkalmazni a plazma indikátort is (Evans-kék), és így nem intermittálón, hanem nagy frekvenciával (10 vagy 28 Hz) leképezni a szöveti vörösvérsejt- és plazmatartalmat (és ezek összegeként a vértartalmat), valamint szöveti (tube) hematokritot.

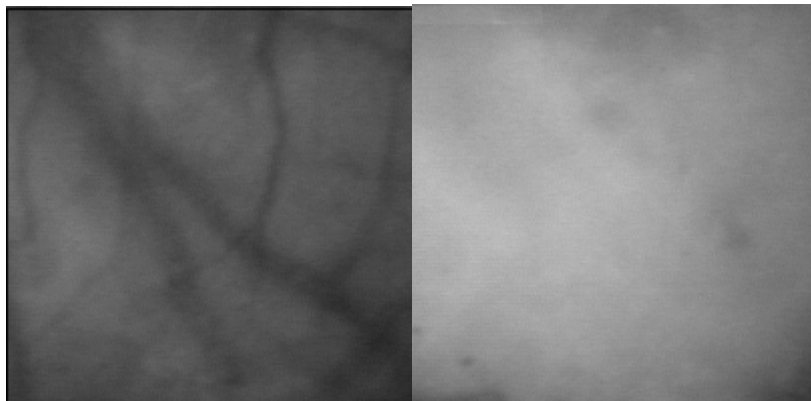
Elméleti megközelítésünket kezdetben arra építettük, hogy ismeretlennek tekintjük az *in vivo* kapcsolatot az szöveti optikai denzitás és az indikátorok koncentrációja között, ezért intervallumos Newton-módszert alkalmaztunk a turbid közegre módosított Lambert-Beer egyenletrendszer megoldására, mely eljárás jelentős számításigénye miatt szuperszámítógép használatát igényelte. Később a számítások leegyszerűsítésére az optikai denzitás (OD) kalibrációs görbéket az alábbi egyenlettel közelítettük: $OD = OD_{max} * (1 - 1 / (1 + OD_{max} * k * c))$, ahol c a kromofór-koncentráció és k illetve OD_{max} illesztéssel meghatározott konstans. Azonban egyik megközelítés sem adott racionális eredményt a bonyolult optikai geometriájú agy esetében.

Alternatív megoldásként az agyi fotondiffúziót szimuláló intralipid-modellben, melynek alkalmazhatóságát vérmentes patkány agyon végzett mérésekkel igazoltuk, *in vitro* kalibrációs görbét vettünk fel mindkét indikátorra, külön-külön. Ez a megközelítés használhatóbbnak bizonyult, de a szöveti koncentrációknak csak egy behatárolt tartományára adott egyértelmű megoldást. Ennek a problémának az elhárítására olyan *in vitro* kalibrációs kísérleteket végeztünk, melyekben az agyi fotondiffúziót szimuláló intralipid (IL)-modellben 505 és 589 nm-en meghatároztuk az *endogén vörösvérsejt-* (RBC) és az *exogén plazmaindikátor* (PL, Evans-kék diazo-festék, EB) különféle koncentrációban való együttes jelenlétekor mérhető optikai denzitást. Az indikátorkoncentrációk és az optikai denzitás által képzett felületeket két hullámhosszon [$OD_{505}(V_{RBC}, V_{PL})$ és $OD_{589}(V_{RBC}, V_{PL})$] megfelelő alakú függvénnyel illesztettük. Az illesztett függvények megadták, hogy a két hullámhosszon

in vivo mért optikai denzitás (OD_{505} és OD_{589}) milyen szöveti vörösvértest- és plazmatérfogat-kombinációk (V_{RBC} és V_{PL}) mellett ad konvergens eredményt. Az agykérgi V_{RBC} -és V_{PL} -térképek kiszámítását Matlab környezetben végeztük, mely egy 200×200 voxel felbontású, 10 Hz-cel mintavételezett, 10 másodperc időtartamú intenzitás felvételtől 6 nap alatt számolta ki a vörösvérsejt- és plazmatartalom térképeket. Ezt a programot később szuperszámítógépre írtuk át. Módszertani megközelítésünk elvi helyességét igazolta, hogy a számolt V_{RBC} -és V_{PL} -értékek nagyságrendileg a várt tartományba estek, és a bonyolult számítások ellenére a parametrikus térképeken nem találtunk jelentős számban hibás értékekre utaló pixeleket, ezért a térképek nagyon jól értelmezhetőek voltak. Adódtak azonban olyan esetek, melyekre az *in vitro* kalibráció konvergens megoldását nem tekinthettük valósnak. Ez a körülmény a kalibráció további finomítását, illetve további elméleti próbálkozásokat tett szükségessé.

A vázolt szöveti spektroszkópiai kérdés tisztázásában sikerre az a felismerés vezetett, hogy bár a módosított Lambert-Beer törvény a kromofór-koncentráció (c) abszolút értékének meghatározásához igényli a fotondiffúziós átlagos úthossz (L) mérését vagy becslését (pl. Monte Carlo szimulációval, ld. alább), ha a $c \cdot L$ szorzattal számolunk, akkor lehetséges az új módszer algoritmusának levezetése és így a vörösvértest- és plazmatartalom relatív változásainak és a szöveti hematokrit értékének folyamatos követése az agykéreg több 10000 pontján.

Új zárt koponyaablak technika kidolgozása: Ezzel a technikával igazoltuk, hogy a korábban a V_{RBC} - és V_{PL} -térképeinken megfigyelhető, az élettani tartományon kívül eső értékek egy része a plazma-indikátornak a calvarium elvékonyítása során, valószínűleg a dura illetve a pia mater mikroereiben keletkező - operációs mikroszkóppal sem észlelhető - sérüléseinek történő kijutása miatt, az agyon kívüli (az elvékonyított koponyatető alatti cerebrospinalis) térben történő felhalmozódásából származott. Ez az extravasatio természetesen jelentősen befolyásolta az analízis eredményét. Ezért időben elválasztottuk egymástól a kísérlet két fázisát: a preparálást (a calvarium elvékonyításával a zárt koponyaablak elkészítését) és a reflektometrikus mérést, azáltal, hogy a preparátum elkészítése után 3-5 napos felépülési periódust iktattunk be. Ez alatt a dura/pia mater mikrosérülései záródtak, melyet a parametrikus térképekről a műtermékek eltűnése igazolt (**1. ábra**).



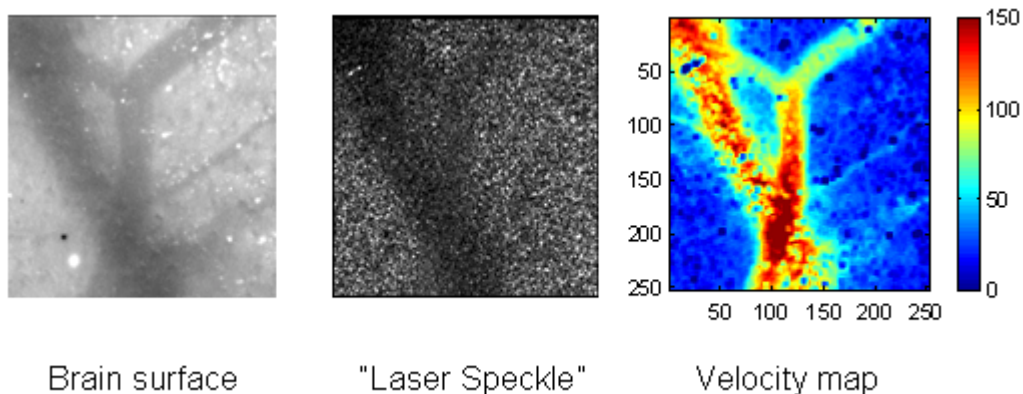
1. ábra: Patkány agykéreg epiilluminációs képe kontroll állapotban, plazma-albuminhoz kötött Evans-kék festékfeltöltés után (balra). Az állat feláldozását követően az agyból a vért és benne az indikátor anyagot fiziológias konyhasó perfúzióval távolítottuk el referencia-térkép meghatározása céljából (jobbra). A fiziológias konyhasóoldattal történő perfúziót követően a vizsgált agyi területen az Evans-kék festék nem jutott át a vér-agy gáton az agyi parenchymába.

LED-epiilluminációs megvilágítórendszer tervezése és építése: A reflektometrikus módszerünkkel tanulmányozott agykérgi régió megfelelő minőségű megvilágítása a módszer egyik kulcsfontosságú eleme, hiszen egyszerre több, egymás ellen is ható szempontnak kell megfelelnie: 1) Az agykéregre a videokamerák véges érzékenységének megfelelően kellően nagy beeső intenzitású megvilágítást kell biztosítani, de mindenképpen olyat, hogy infrakomponense és a szövetre esetlegesen káros energiataralma elhanyagolhatóan alacsony maradjon. 2) A fényeloszlásnak homogénnek kell lennie. 3) Időben állandó, stabil megvilágítási intenzitásra van szükség.

Új fejtartó modult terveztünk és építettünk meg, mely könnyen rögzíthető-oldható (patent) módon biztosítja az új rendszerű zárt koponyaablakkal ellátott patkány fejének altatást követő rögzítését az epiilluminációs videokamera-rendszer optikájának fókuszpontjában. A fejtartó modul egyik részét krónikusan rögzítjük az állat fejéhez, úgy, hogy az nem zavarja az állatok posztoperatív felépülését, és egyben lehetővé teszi, hogy azt követően az agyi területen már ne kelljen műtéti beavatkozást végrehajtani ahhoz, hogy reflektometrikusan tanulmányozhassuk az agykérgi mikrovérkeringést. (Ezzel az új technikai megoldással megnyitottuk a lehetőségét egy jövőbeni krónikus körülmények között történő agykérgi mikrokeringési kutatási programnak is.)

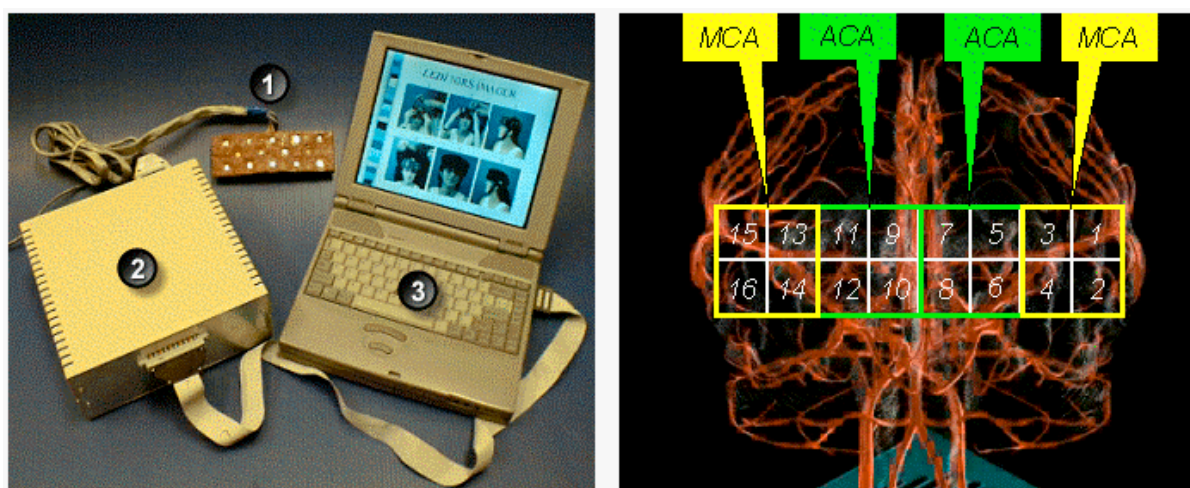
A pályázat benyújtása óta elérhetővé vált, korszerű módszerek bevonása a téma kutatásába

Laser Speckle Flow Imaging (LSFI): cwVISS-módszerünk (lásd fent) előnye az, hogy egyszerre több paraméter (mikroregionális vörösvérsejt- és plazmatartalom, áramlási sebesség, volumetrikus áramlás, teljes vértartalom, véráramlás és hematokrit) meghatározására nyújt nemroncsoló, optikai leképező lehetőséget. Ezek közül a dinamikus autoregulációs és fraktális vizsgálatokhoz szükséges időbeli felbontással a vörösvérsejttartalom határozható meg (10 Hz), ezért erre a paraméterre építettem a dinamikus és fraktális analízist. Időközben új módszer jelent meg az agyi véráramlás-kutatás területén, az LSFI, mely alkalmas az agykérgi vörösvérsejt-fluxus tipikusan 28 Hz-es időbeli és 256x256 pixeles térbeli felbontású meghatározására. Az LSFI-módszer a Munkatervben vázolt kutatások szempontjából abban múlja felül a cwVISS-módszert, hogy a vérkeringési autoreguláció dinamikus vizsgálata szempontjából a véresejtáramlási sebesség, tehát egy áramlás-jellegű paraméter folyamatos leképezését teszi lehetővé (**2. ábra**). A fraktális analízis szempontjából előnyként az jelentkezik, hogy a fluxus-fluktuációk nagysága a speckle-mintázat képfeldolgozással történő kiértékelése során a térbeli felbontás csökkentésével jobban növelhető, mint a vörösvérsejt-tartalom fluktuációk esetében. Az OTKA és az EU 6. Keretprogramban elnyert konzorciumi pályázatom időbeni átfedésének köszönhetően sikerült a módszert magas technikai színvonalon beállítanunk (a 12 bites digitális videokamera beszerzésére írt OTKA műszerpályázataink nem hoztak sikert).



2. ábra: Agykérgi kép, lézer speckle kép és a belőle számolt vérsejtáramlási sebesség térkép altatott patkányban. A térkép x és y tengelyén a pixelek számát látjuk. A leképezett terület mérete 1x1 mm. A vérsejtáramlási sebesség relatív egységekben van léptékezve.

Humán agyi hemodinamika és oxigenáció non-invazív monitorozása folyamatos hullámú, közeli infravörös hullámhosszú spektroszkópiával (continuous-wave near-infrared spectroscopy, cwNIRS): Mindkét általunk használt cwNIRS eszköz (Near InfraRed Monitor 500 [NIRO500] és Light Emitting Diode Imager [LEDI]) az agyi hemodinamika és oxigenáció emberben történő non-invazív monitorozására került kifejlesztésre. cwNIRS elven működnek, tehát az agykérgi Hb- és HbO₂-koncentráció megváltozását mérik. A Hamamatsu Corp. Japan által gyártott NIRO500 műszer egyetlen, 4 cm átmérőjű agykérgi régió, a Britton Chance professzor (University of Pennsylvania, Philadelphia, USA) által kifejlesztett LEDI eszköz 8x2=16, 2,5 cm átmérőjű régió leképezését teszi lehetővé, 2 illetve 3.5 Hz-es mintavételi gyakorisággal (**3. ábra**). Ezeknek a módszereknek a bekapcsolásával lehetővé vált az agyi vérkeringési autoreguláció emberben történő térbeli és dinamikai vizsgálata, mely relevanciája miatt tudományosan indokolt és jelentős lépés volt. A LEDI eszközhöz saját célszoftvert készítettünk.



3. ábra: A humán agykérgi hemodinamika és oxigenáció leképezésére alkalmazott LED Imer (balra) és az általa leképezett cerebrovaszkuláris rendszer (jobbra). Bal oldali képen 1: a homlokleány fölé helyezendő optód, 2: vezérlő elektronika, 3: laptop, képernyőjén az optód felhelyezésének lépéseivel. Jobb oldali kép: 1-16: a leképezett agykérgi régiók, ACA: a. cerebri anterior ellátási területe, MCA: a. cerebri media ellátási területe.

Magnetic Resonance Imaging (MRI): A Yale Egyetem Mágneses Rezonancia Kutató Központjának 9.4 Tesla erősségű horizontális mágnesével végeztünk non-invazív,

ismételhető autoreguláció-vizsgálatokat altatott patkányban, hypobarikus modellünk adaptációjával. Alkalmazott technikák: 1) blood oxygen level dependent (BOLD-) jel térképek regisztrálása, és 2) agyi mikroregionális véráramlás (CBF-) metszetképek mérése szelektív és nem-szelektív R1-térképek felvételével. A fraktális vizsgálatokhoz használt BOLD-mérés mintavételi frekvenciája 5 Hz volt.

Elméleti eredmények

A témátámogatásunkat megelőző elméleti és módszertani alapozó munkánkra épülve (Eke et al., 1997, Temporal fluctuations in regional red blood cell flux in the rat brain cortex is a fractal process. *Adv. Exp. Med. Biol.* 428:703-709; Eke et al., 2000, Physiological time series: distinguishing fractal noises from motions. *Pflügers Arch - Eur. J. Physiol.* 439:403-415) a jelen OTKA-támogatással született alábbi két munka képezte a kutatásaink fraktál- és káoszelméleti alapját:

Fraktális élettani idősorok analízise - Review: A Munkatervben tett vállalásunk szerint, a brit Royal Society szakértői bizottságának felkérésére az élettani idősorok fraktális analízisének elméletét és módszertanát jelentős részben saját elméleti munkánkra építve átfogóan ismertettük. (Eke et al., 2002, Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *Physiol Meas* 23: R1-R38)

Fraktál, káosz, élettani komplexitás – Monográfia: A Munkatervben tett vállalásunk szerint, Juhász Nagy Sándor, a *Studia Physiologica* sorozat szerkesztőjének felkérésére monográfiában foglaltam össze az élettani rendszerek komplexitásának fraktál- és káoszelmélet alapján történő vizsgálati és értelmezési koncepcióját, módszereit és fontosabb eredményeit. (Eke A. (2003) Fraktál, káosz, élettani komplexitás. *Studia Physiologica* 13: 1-157)

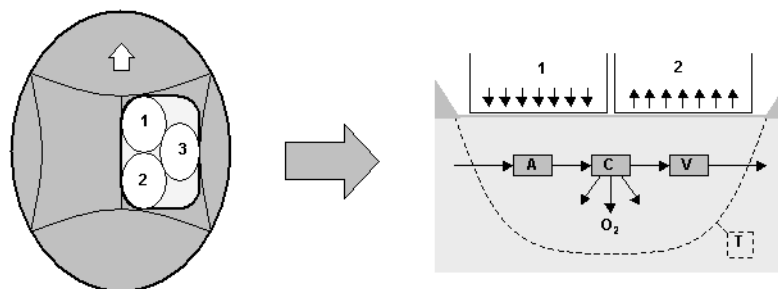
Az agykérgi hemodinamika és oxigenáció paramétereinek meghatározása - a mért adatok kiértékelése - minden általunk alkalmazott mérési technika esetében összetett matematikai modellek alkalmazását igényli. Az ezek kidolgozásával, számítógépes implementációjával és tesztelésével kapcsolatosan elvégzett, elméleti jellegű kutatási-fejlesztési munkát az alábbiakban foglaltuk össze:

A módosított Lambert-Beer törvény pontosságának vizsgálata: A turbid közegben történő fotontranszport leírására módosított Lambert-Beer törvény (MLBT) képezi az alapját a kutatásaink során felhasznált két spektroszkópiai módszernek (cwVISS illetve cwNIRS, lásd fent). A törvény szerint a fényattenuáció két vagy több hullámhosszon mért megváltozása arányos a turbid közegben található kromofórok, az agy esetében első sorban az oxi- és deoxihemoglobin koncentrációjának megváltozásával. Ez az állítás az alábbi két feltételezésen nyugszik: 1) az abszorpció a megvilágított szövetben homogén módon változik, 2) a szöveten keresztülhatoló fotontranszport során a szóródás miatti intenzitásvesztés időben állandó. Az első feltételezéssel kapcsolatosan ismert, hogy az abszorpcióváltozás inhomogén módon is bekövetkezhet, ilyenkor a koncentrációt a MLBT alábecsüli ("partial volume effect"), és a kromofórok koncentráció-változásának kiszámított értékét a többi kromofór tényleges koncentrációváltozása bizonyos mértékben befolyásolja ("cross-talk"). A második feltételezés nem tökéletes teljesülése által okozott hiba nagyságát azonban korábban még nem vizsgálták. Először általánosan, majd az agy spektroszkópiai tulajdonságaira konkretizált esetben vizsgálva a kérdést megadtuk a hiba nagyságát: 1%-os

szóródási növekedés a számolt koncentrációváltozást $0,5 \mu\text{M}$ -rel növeli. Megadtuk a mérések során elkerülendő hullámhossz-kombinációkat is. (Kocsis et al., 2006, *The modified Beer-Lambert law revisited. Phys Med Biol* 51: N91-98)

A vér és az agyi parenchyma közötti oxigén-fluxus matematikai modellen alapuló kvantitatív vizsgálata: Az MRI-elmélet és alkalmazások, valamint az agy hemodinamikai és oxigenációs állapotának vizsgálatára kidolgozott kompartmentmodellünk (lásd lent) szempontjából egyaránt fontos kérdés az agyi kapillárisokon keresztül a folyamatos vér- és oxigénellátás valamint a parenchymális oxigénfogyasztás által hajtott nettó O_2 -fluxus kvantitatív vizsgálata. Az agyi oxigenáció egy új kompartment-modelljének segítségével kiértékelt mérési eredményeink alapján az oxigénfluxus az agyi kapillárisokból a parenchyma felé irányuló egyirányú folyamat, ugyanis az agyból a vérbe visszalépő, nem metabolizált O_2 mennyisége elhanyagolható. (Herman et al., 2006, *A multiparametric assessment of oxygen efflux from the brain. J Cereb Blood Flow Metab* 26: 79-91)

A regionális agyi vérkeringés és oxigenáció koncentrált paraméterű, kompartmentális modellje: Az agykérgi spektroszkópiával mért jelek kvantitatív interpretációjára kidolgoztuk a szöveti véráramlás és oxigenáció koncentrált paraméterű matematikai modelljét (4. ábra). Modellünk segítségével a cwNIRS (és elvileg a cwVISS) jelekből kiszámolható az artériás és a vénás kompartment relatív térfogatváltozása, az oxigénellátás és az oxigénfogyasztás viszonyát jellemző oxigénextrakciós frakció (OEF), valamint az agyi perfúzió oxigénfogyasztáshoz történő illesztése, vagyis a neurovaszkuláris kapcsolat (NVC) regionális változása. Utóbbit az agyi véráramlás (CBF) és oxigénfogyasztás (CMRO_2) hányadosával definiáltuk. Ez a paraméter igen értékes funkcionális tesztekben. Ugyanakkor a NVC definíciójából következik, hogy nem funkcionális, pl. autoregulációs tesztekben, amikor CMRO_2 értéke állandó, a formulából CBF megváltozását kapjuk meg, tehát modellünk révén a tervezettnél jelentősen magasabb színvonalon vált lehetségessé az agyi statikus vagy dinamikus autoreguláció regionális vizsgálata. Korábban sem számunkra, sem az irodalomban nem állt rendelkezésre olyan modell, amelynek segítségével a NIRS adatokból további élettani paraméterek regionális és kompartmentális (artériás illetve vénás) meghatározására alkalmas összefüggéseket lehetett volna felírni. Módszerünk ebben a tekintetben jelenleg egyedülálló. (Kocsis et al., 2006, *Mathematical model for the estimation of hemodynamic and oxygenation variables by tissue spectroscopy. J Theor Biol* doi: 10.1016/j.jtbi.2005.11.033).



Optodes on the cranial window (3x6 mm):

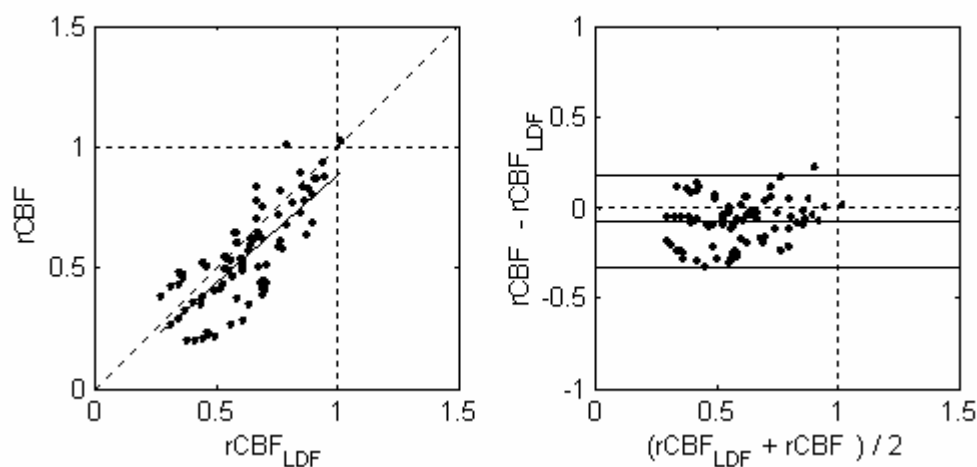
- 1 ... Incident NIR light - in
- 2 ... Backscattered NIR light - out
- 3 ... Laser Doppler flowmeter

T ... Interrogated tissue compartment

- A ... Arterial compartment**
- C ... Capillary compartment**
- V ... Venous compartment**

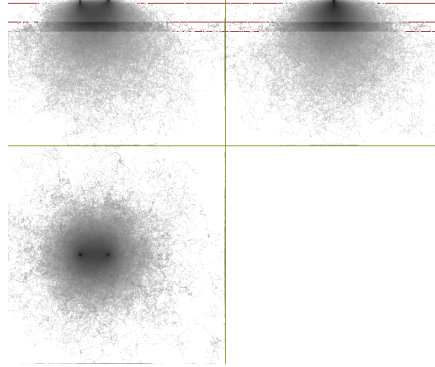
4. ábra: A cwNIRS módszer (1. és 2. sz. optód, balra) alkalmazása a patkány agykérgi regionális hemodinamika és oxigenáció kompartmentális analizisére (jobbra). A 3. sz. optód az egyidejűleg alkalmazható LDF-optódot jelöli.

A modell CBF-becslését a perfúziós nyomásváltozás hatására bekövetkező CBF-reakció lézer-Doppler (LDF) mérésével validáltuk. Altatott patkányokon (n=7) párhuzamos cwNIRS és LDF mérést végeztünk, csiszolt koponyaablakon keresztül (**4. ábra**). Az artériás vérnyomást a korábban kidolgozott szervo-kontrollált hypobárikus hypotenziós technikánkkal 5 perces, -10 Hgmm-es lépcsőkben a kontroll szintről 40 Hgmm-re csökkentettük, majd megemeltük a kontroll szintre. Az eredmények alapján az új módszer és az annak alapját képező matematikai modell kielégítő pontosságúnak bizonyult (**5. ábra**). (Validációs vizsgálataink eredményeit még nem közöltük.)



5. ábra: A modell cwNIRS-adatokra épülő, kontrollhoz viszonyított relatív CBF-predikciója, $rCBF$, és a lézer Doppler módszerrel mért érték $rCBF_{LDF}$ minden nyomáslépcsőn összevetésre került. A két módszer eredményei szorosan korreláltak egymással ($r=0,78$, $p<0,01$; balra). A Bland-Altman analízis kis átlagos különbséget (-0.08) és elfogadható 95%-os egyezési határt mutatott (-0,32 és 0,17; jobbra).

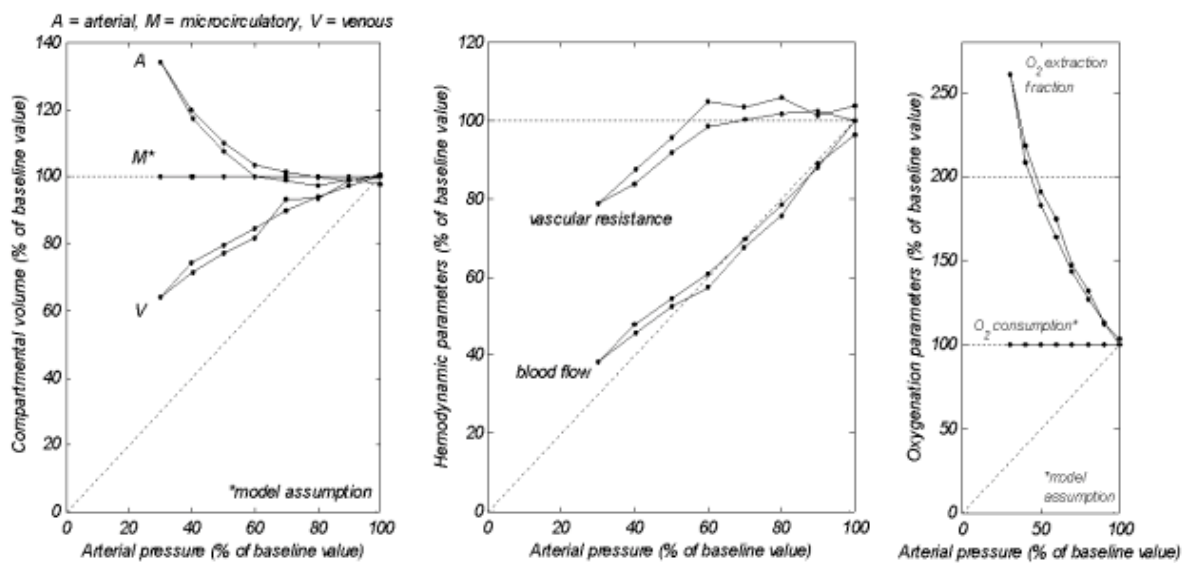
Az átlagos fotondiffúziós úthossz meghatározása Monte Carlo szimulációval: Ahhoz, hogy a fent ismertetett matematikai modellt alkalmazhassuk az agyi autoreguláció vizsgálatára kifejlesztett patkány modellünkben, szükségessé vált annak meghatározása, hogy a saját fejlesztésű cwNIRS-optód által kibocsátott fotonok milyen átlagos úthossz (L) megtétele után kerülnek detektálásra (**6. ábra**). (Ez az ún. átlagos úthossz paraméter a kereskedelmi cwNIRS-eszközök beépített paramétere). Az úthossz becslésére az ún. Monte Carlo módszert használtuk, melyet számításigénye miatt optimalizáltunk. (A Monte Carlo szimuláció technikáját a szakirodalomból vettük át.)



6. ábra. Patkány modellünk esetére konkretizált Monte Carlo szimulációval meghatározott csont, liquor és agykérgi foton diffúziós utak három nézetben. Interoptód távolság 2 mm.

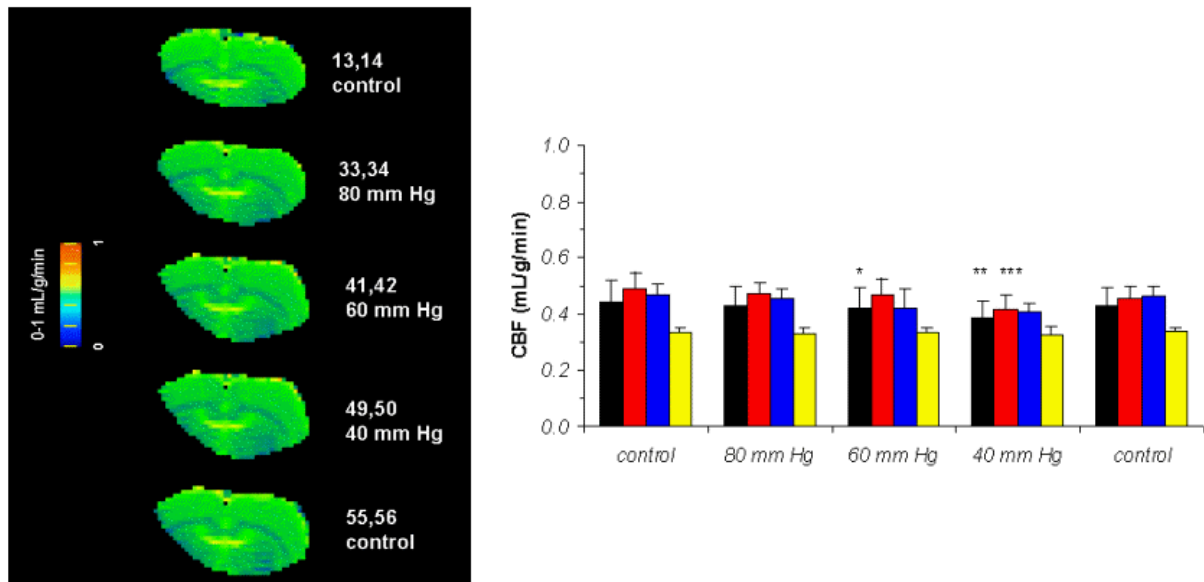
Patkány statikus autoregulációs vizsgálatok

Az artériás és vénás kompartmentek viselkedése az autoregulációs válasz során: Hypobárikus hypotenziós modellben (5 perces lépcsők alkalmazásával), a cwNIRS adatokból matematikai modellünk segítségével kiszámolt artériás térfogatváltozások jól mutatják a rezisztenciaerek dilatációjának mértékét a statikus autoregulációs kihívás során, ugyanakkor megfigyelhető a vénás kompartment térfogatának passzív csökkenése. A kiszámolt relatív CBF a hypobárikus hypotenzióval beállított vérnyomás függvényében ábrázolva a vizsgált patkányok egy nem elhanyagolható hányadában nem mutatta a klasszikus autoregulációs profilt (egy ilyen esetet mutat a 7. ábra), azonban nem azért, mert nem találtunk autoregulációs választ, hiszen az artériák dilatációja, igaz csak 60 Hgmm artériás vérnyomásnál, de megindult. Az autoregulációs profil hiányát az ezekben az állatokban talált magas agykérgi átlagos hemoglobin-szaturáció magyarázhatja, melynek okát még vizsgáljuk (túloxigenált kéreg?). (Ezeket az eredményeket az említett probléma tisztázása után tervezzük közzélni.)



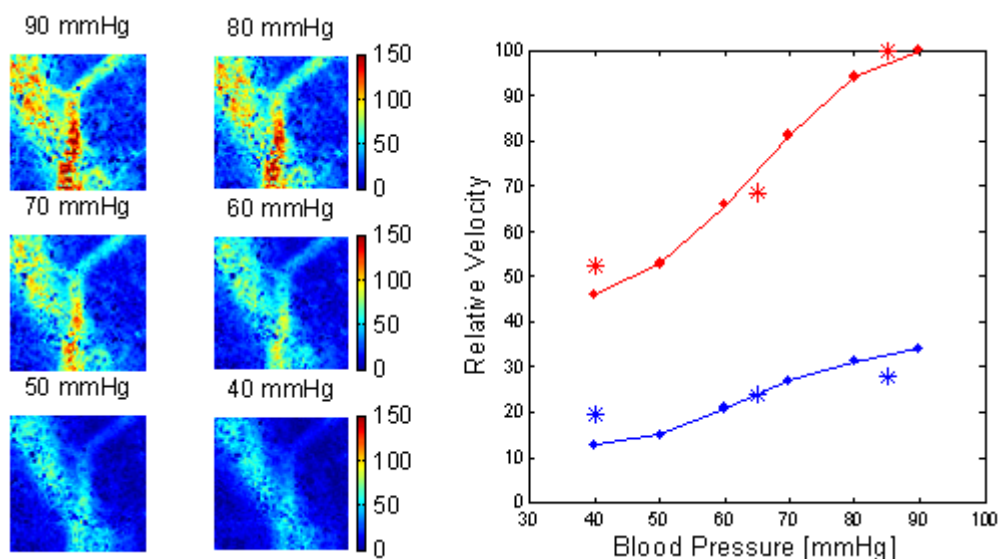
7. ábra. cwNIRS módszerrel kapott spektrofotometriai alapadatokból számolt modell-predikciók a hipotenziós kihívás csökkenő és emelkedő nyomású lépcsőiben. A CBF-predikció alapjául szolgáló cwNIRS mérés voxel mérete $\gg 1 \text{ mm}^3$.

Autoreguláció az agy egyes területein belül: Hypobárikus hypotenziós modellünkben (10 perces lépcsők) CBF-mérő MRI módszerrel kimutattuk, hogy az agy középső területeinek (agytörzsi magvak, thalamus, stb.) mikroregiói igen jól autoreguláltak, míg a kérgi területek mikroregionális autoregulációja kevésbé fejlett (**8. ábra**).



8. ábra. MRI-vel végzett CBF méréssel (balra) meghatározott autoregulációs profil (jobbra) az agy különböző részein. Fekete: átlag, vörös: kéreg, kék: Cg1, anguláris kéreg, sárga: centrális magvak, (n=4, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,06).

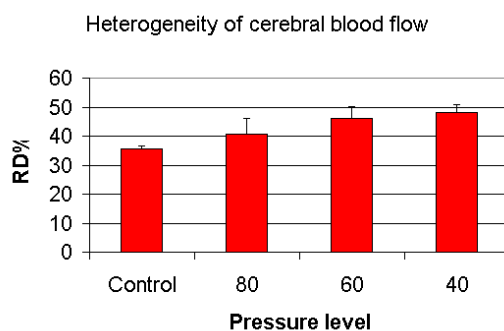
Ugyanebben a modellben (2,5 perces lépcsők) LSFİ módszerrel megvizsgáltuk az egyes mikroregiók autoregulációját a lépcsők közötti nyomást gyorsan (-0,28 Hgmm/s) és lassan (-0,07 Hgmm/s) változtatva is (**9. ábra**). Eddigi adataink alapján a két esetben mért autoregulációs profilok között nincs számottevő különbség.



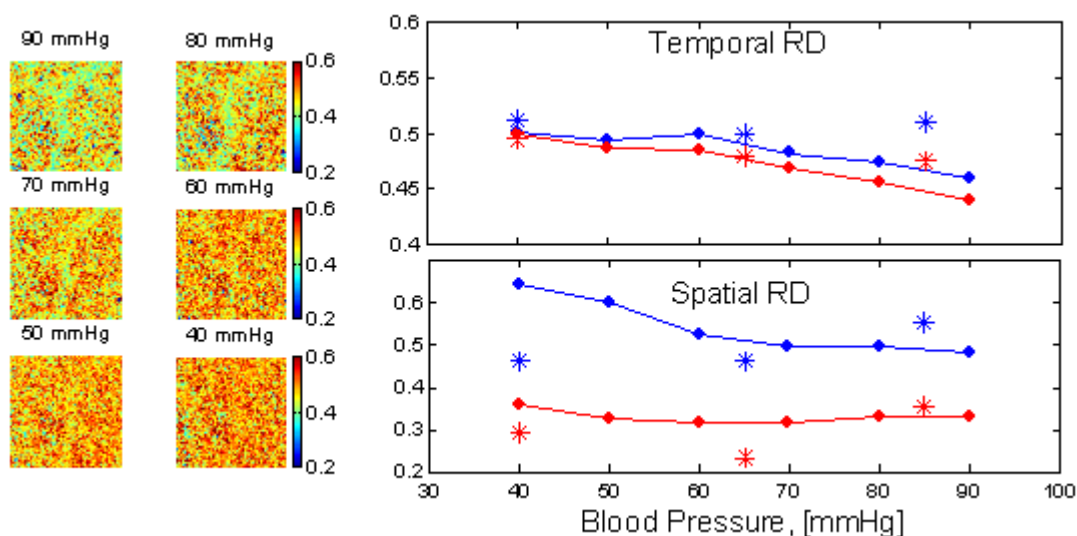
9. ábra. LSFİ módszerrel lépcsőzetes nyomáscsökkentés alatt mért vérséjt-fluxus térképek (balra) és a piális erekben (vörös) valamint a parenchymális területen (kék) kapott autoregulációs profil (jobbra). A folyamatos vonallal összekötött értékek a lassú, a csillaggal jelölt értékek a gyors nyomáscsökkentés alatt felvett profilfild ábrázolják. A sebességtérképek relatív skálán vannak megjelenítve.

Tudomásunk szerint nincs az irodalomban adat, mely ismételt, non-invazív MRI és LSFI méréssel határozta volna meg a CBF-autoreguláció mértékét az agy különböző területeinek vonatkozásában a mikrorégiók szintjén.

Az intracerebrális véráramlási redisztribúció autoregulációs kihívás során: Az autoreguláció térben és időben egyaránt heterogén módon kialakuló folyamat, melyet ezért mikroregionális képalkotó módszerekkel vizsgáltunk (MRI-CBF és LSFI). Az MRI-CBF-módszerrel felvett áramlásterképek térbeli heterogenitását jellemző relatív diszperziót az agy teljes frontális metszetében határoztuk meg (**10. ábra**). Előzetes eredményeink szerint az áramlási heterogenitás a hypotenziós lépcsőkön lefelé haladva emelkedő tendenciát mutat. Hasonló eredményt kaptunk az LSFI mérések esetében is, lassú vérnyomás-csökkenés esetén; a gyors nyomásváltoztatást alkalmazó protokoll esetében azonban a helyzet nem volt ennyire egyértelmű (**11. ábra**). Mivel az LSFI-technika nagyszámú áramlásképp gyors egymás utáni felvételére is képes, lehetőségünk volt az időbeli heterogenitás relatív diszperzióval történő vizsgálatára is, amely tendenciáját tekintve azonos eredményre vezetett (**11. ábra**). (Ezeket és az előző pontban említett eredményeket még szintén nem közöltük.)

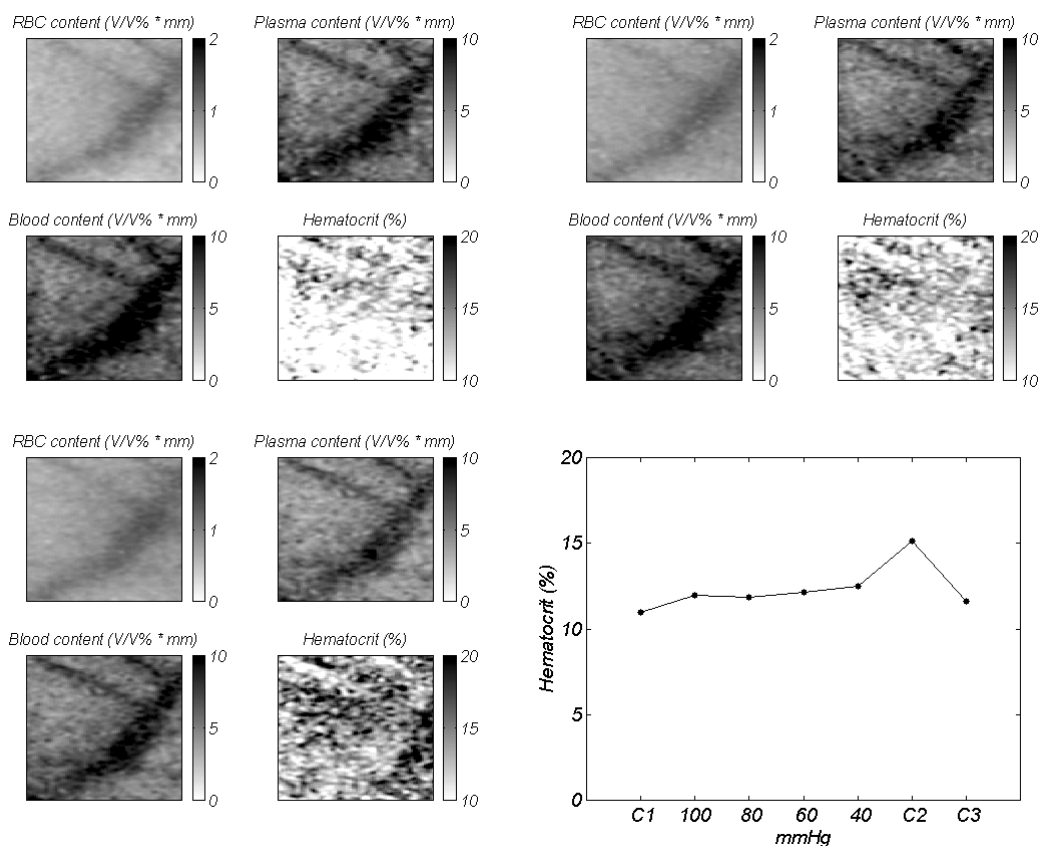


10. ábra. A 8. ábrán bemutatott kísérletben MRI módszerrel mért CBF-térképek térbeli relatív diszperziója (= variációs koefficiense = szórás / átlag) különböző vérnyomáslépcsőkön.



11. ábra. A 9. ábrán bemutatott kísérletben LSFI módszerrel mért mikroregionális véráramlási sebességfluktuációk időbeli relatív diszperziója (balra és jobbra fent) és az átlagsebesség térbeli relatív diszperziója (jobbra lent).

A szöveti hematokrit szerepe az agykérgi vörösvérsejt- és plazmaáramlás autoregulációjában: A 12. ábrán bemutatott kísérletben a hypobárikus hypotenzió során kialakuló autoregulációs válasz során a vérnyomást csökkentve a cwVISS-módszerrel mért mikroregionális hematokrit folyamatosan nőtt. Ez a változás reverzibilis és háttérben az arteriás érfában kialakuló Fahraeus-effektus áll, melynek mértéke a nyomás csökkenésével csökken és ezért a tube hematokrit emelkedik. A szöveti hematokrit tehát dinamikus hatásoknak kitett paraméter, melynek a hypotenzió során bekövetkező növekedése a viszkozitást növeli, vagyis a vaszkuláris rezisztencia autoregulációs eredetű csökkenését, vagyis az autoregulációs válasz hatékonyságát a Hagen-Poiseuille-egyenlet szerint mérsékli. Érdekes módon a hypobárikus hypotenziót 5 perc alatt megszüntetve a hematokrit először jelentős növekedést mutatott, és csak további 5 perc várakozás után állt vissza a kiindulási szintre. Ennek a megfigyelésnek a háttérben valószínűleg az áll, hogy a kontroll vérnyomást a megnőtt hematokrit értékű mikrocirkulációs rendszerre ráterhelve átmenetileg „vörösvérsejt-torlódás” alakul ki. (Nem közölt eredmény.)

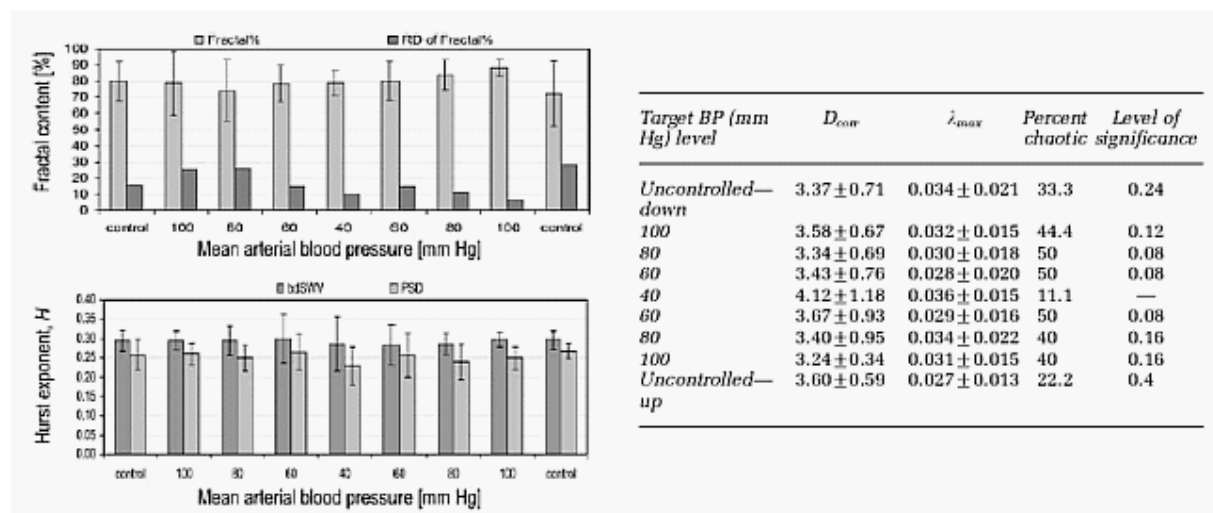


12. ábra. cwVISS módszerünkkel meghatározott mikroregionális hematokrit-térképek a hypobárikus autoregulációs kihívás során. A képek valós mérete 0,9x1,6 mm. Kontroll balra fent (BP=120 Hgmm), súlyos hipotenzió jobbra fent (BP=40 Hgmm), reperfüzió balra lent (BP=140 Hgmm). Látható, hogy a hematokrit dinamikus hatásoknak kitett paraméter, mely az autoreguláció során nőhet (jobbra lent), tehát annak hatékonyságát kedvezőtlenül befolyásolhatja.

Dinamikus autoregulációs vizsgálatok patkányban

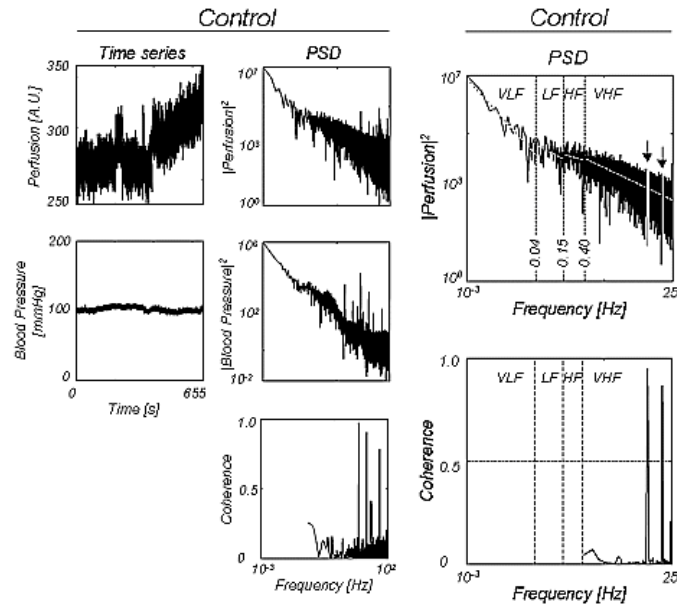
Artériás hypotenzióknak ellenálló fraktális mikroáramlás-fluktuáció: Nyugalomban, LDF módszerrel kimutatható módon, az agykérgi véráramlás komplex módon fluktuál. Ez a fluktuáció lehet véletlenszerű vagy kaotikus dinamikájú, determinisztikus folyamat (utóbbit

érszegmentumokban korábban kimutatták). Végül lehet fraktális, mely korrelációs mintázat a mérési térfogatban különböző méretskálákon egyidejűleg bekövetkező áramlási eseményekből statisztikai önhasonlóság alapján alakul ki. Annak ellenére, hogy az autoregulációs kihívás alatt a vérsejt-perfúzió a 100→40 Hgmm-es tartományban 245±/57 egységről 85±/25 egységre csökkent (átlag±/SD), a fluktuációk Hurst-koefficienssel (0,30±/0,003) jellemzett fraktális komplexitása nem változott, és a CGSA-módszerrel meghatározott fraktális jeltartalma mindvégig magas maradt (77.8±/2.6%) (13. ábra). Az idősorok kaotikus mérőszámai (korrelációs dimenzió és maximális Lyapunov-exponens) a kaotikusan determinisztikus rendszerek értéktartományában mozogtak, de a kaotikus determinizmustól megfosztott (ún. surrogate) LDF-idősorokon elvégzett azonos analízis eredménye igazolta, hogy egy részük mégsem tekinthető kaotikusnak. Ezek az eredmények azt igazolják, hogy az agykérgi regionális vérsejt-perfúzió véletlenszerű megjelenése ellenére időben rendezett folyamat, melynek korrelációja fraktális szerkezetű. Ez a fraktális korreláció az autoregulációval kapcsolatos véráramlás-reguláció széles működési tartományában megtartott maradt. Eddig csak halálközeli állapotban láttunk arra példát, hogy ez a komplexitás leomlott volna. (Herman et al., 2006, *Nonlinear analysis of blood cell flux fluctuations in the rat brain cortex during stepwise hypotension challenge. J Cereb Blood Flow Metab* doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600266)



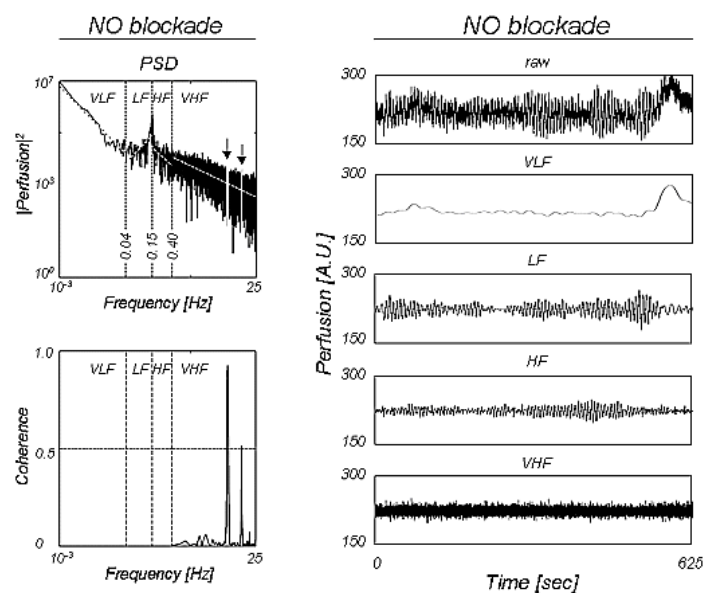
13. ábra. Regionális felbontású LDF módszerrel regisztrált agykérgi vérsejt-fluktuációk fraktális tartalma és korrelációjának fraktális mérőszáma (Hurst-exponens, H) lépcsőzetes artériás hypotenzió során (balra). Az LDF-jelek kaotikus dinamikai jellemzése korrelációs dimenzióval (D_{corr}) és a maximális Lyapunov-exponenssel, (λ_{max}), illetve ezek ún. "surrogate" LDF-idősorok paramétereivel történő összevetésével történt ("Percent chaotic").

A nyugalmi hosszú távú fraktális mikroáramlás-fluktuáció független az artériás nyomásfluktuációktól: A fluktuációk frekvenciatartományában végrehajtott koherencia-spektrumának analizisével bizonyítottuk, hogy a korábban általunk megfigyelt nyugalmi nagyon lassú (VLF) mikroáramlás-fluktuációk függetlenek az artériás nyomásban mutatkozó fluktuációktól (14. ábra). A nyomásindukált LDF-fluktuációk a nagyon gyors (VHF) tartományra esnek, azonban egyedileg olyan szűk frekvenciasávokra (14. ábra, nyilak), hogy a nagyszámú teljesítményérték közül csak keveset érintenek és így nincs hatásuk a számolt Hurst-exponensre (H).



14. ábra. Regionális felbontású LDF módszerrel regisztrált agykérgi vérsajt- illetve szimultán regisztrált artériás vérnyomás-fluktuációk idősorai, spektrumai, és koherenciája (balra). Frekvenciasávok szerinti analízis (jobbra).

A spontán mikroáramlás-fluktuációkban megmutatkozó makro- és mikrocirkulációs dinamika spektrális elkülönítése: Ismeretes, hogy az autoregulációs mechanizmusok között is szerepet játszó endothelogén mechanizmus lényegi tényezőjét képező gáztermészetű NO-szabadgyök az áramlási nyíróerő hatására a kisméretű arteriák és arteriolák endotheljéből szabadul fel és a simaizom-rétegbe diffundálva annak relaxációját váltja ki. Az irodalomból ismert, hogy az NO-felszabadulás LNAME-vel történő gátlása oszcillációhoz vezethet az LDF-jelben. Ezt a jelenséget használtuk fel annak bizonyítására, hogy az LDF-spektrumaink a nagyon alacsonytól (VLF) a nagyon magas (VHF) frekvencia-értékekig az artériás érfa mentén kialakuló áramlási fluktuációt képezik le. A nagyobb átmérőjű erek lassabban, az egyre kisebb átmérőjűek egyre gyorsabban reagálnak, míg a mikrocirkuláció szintjén jóval alacsonyabb teljesítmények mellett a fluktuációt a gyorsan változó, zajszerű keringési események dominálják. Az LNAME hatására kialakuló vérsajt-fluxus oszcilláció a nagyerek VLF és a mikrocirkuláció VHF tartománya között jelenik meg (**15. ábra**, balra). Az inverz Fourier-transzformációval előállított vérsajt-fluxus idősor-komponensek esetében ez jól megfigyelhető (**15. ábra**, jobbra). (Közlés előtt álló eredmények.)

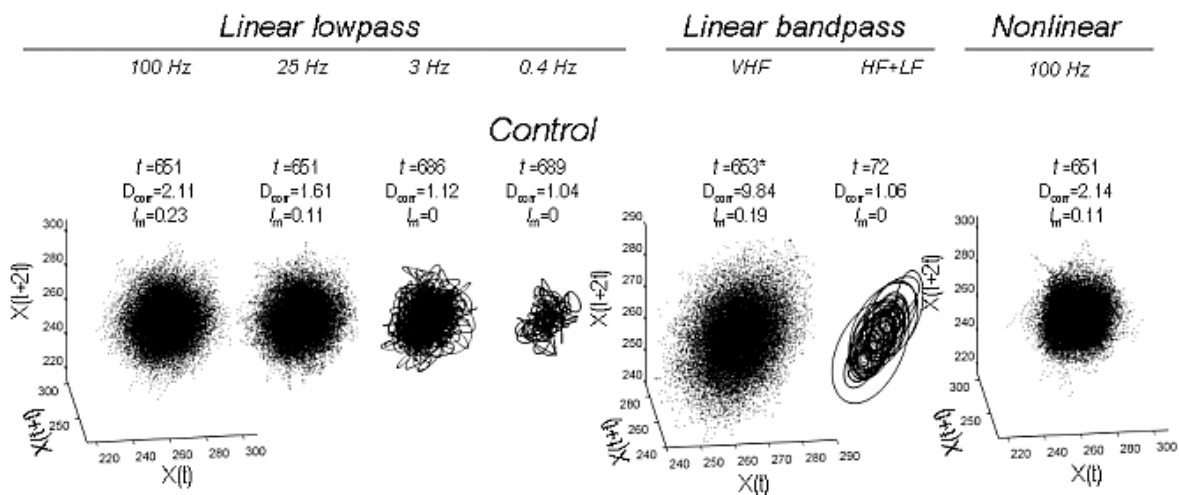


15. ábra. LNAME-val történő NO-szabadyök felszabadulás gátlásának hatása az agykérgi mikroáramlásfluktuáció mintázatára. Az NO-nak a kisartériákon és arteriolákon történő hatásaként normál állapotban a Fourier-spektrumok (PSD) LF és HF tartományában megfigyelhető aszinkron, fraktális mintázat (lásd 14. ábra) megszűnik, mert a működés szinkronná válik (oszilláció), mely jelenség az inverz Fourier-transzformációval kapott idősorokon jól megfigyelhető.

Az endothelogén komponens szerepe az agykérgi mikroáramlás-fluktuációk komplexitásában: Az agykérgi spontán vérsajt-fluktuáció lehetséges mechanizmusai közül az NO-szabadyök szerepét vizsgáltuk. Az NO-termelést 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dózisban alkalmazott LNAME-val függesztettük fel. A hatás kifejlődését az artériás középnyomás emelkedésével igazoltuk (102,55 \pm 15,43 vs. 136,77 \pm 22,86, n=9). A fluktuációs idősorok komplexitását kétféle módon elemeztük: az egymást követő fluktuációs események közötti korrelációt fraktálisan a Hurst-exponenssel (H), a fluktuációk közötti esetleges determinisztikus kapcsolat kimutatását pedig kaotikusan a korrelációs dimenzió (D_{corr} , statikus jellemző) és a maximális Ljapunov-exponens (λ_{max} , dinamikus jellemző) számításával. A komplex LDF-jelben a fraktális tartalmat a harmonikus tartalomtól a CGSA-módszerrel különítettük el. Megállapítottuk, hogy az NO-blokkolás H-t növeli (0,22 \pm 0,02 vs. 0,25 \pm 0,03, p<0,01), D_{corr} -t csökkentti (10,46 \pm 1,41 vs. 7,38 \pm 2,07, p<0,01), míg λ_{max} csökkenése nem bizonyult szignifikánsnak (0,26 \pm 0,21 vs. 0,12 \pm 0,12). A fraktális komponensek arányát mindkét csoportban egyaránt magasnak találtuk (82,26 \pm 5,26% vs. 73,66 \pm 15,10%). Az irodalomból ismert, hogy mikroérszegmentumok vazomóciója kaotikus dinamikát mutat, melynek korrelációs dimenziója 2-3, tehát egy alacsony szabadságfokú determinisztikusan kaotikus rendszer jelenlétére utalnak, melyben a vazomóciót meghatározó (determináló) tényezők számát a dimenzió kerekített értéke adja. Ezzel szemben, mint azt fenti eredményeink megmutatták, az agykéreg egy régiójában a vérsajtfluxusban talált spontán fluktuáció nagy szabadságfokú, melyet D_{corr} magas értéke jelez, és az, hogy a fraktális komponensek aránya magas. A magas D_{corr} ugyanakkor nem a káosz jele, mert ilyen magas dimenziótartományban a kaotikus dinamika nem azonosítható olyan bizonyossággal, mint az alacsony dimenziójú tartományokban. Ezért ezekben a kísérleteinkben az NO-blokkolás hatására bekövetkező D_{corr} -csökkenést is a fraktális korreláció növekedésével és nem a determinisztikusan kaotikus dinamika megváltozásával magyarázzuk. (Közlés előtt álló eredmények.)

A mikroáramlás-fluktuációk attraktorai: A kaotikus dinamika vizsgálatának hatékony és szemléletes módszere a dinamika által kialakított végállapotdiagram, azaz az attraktorok

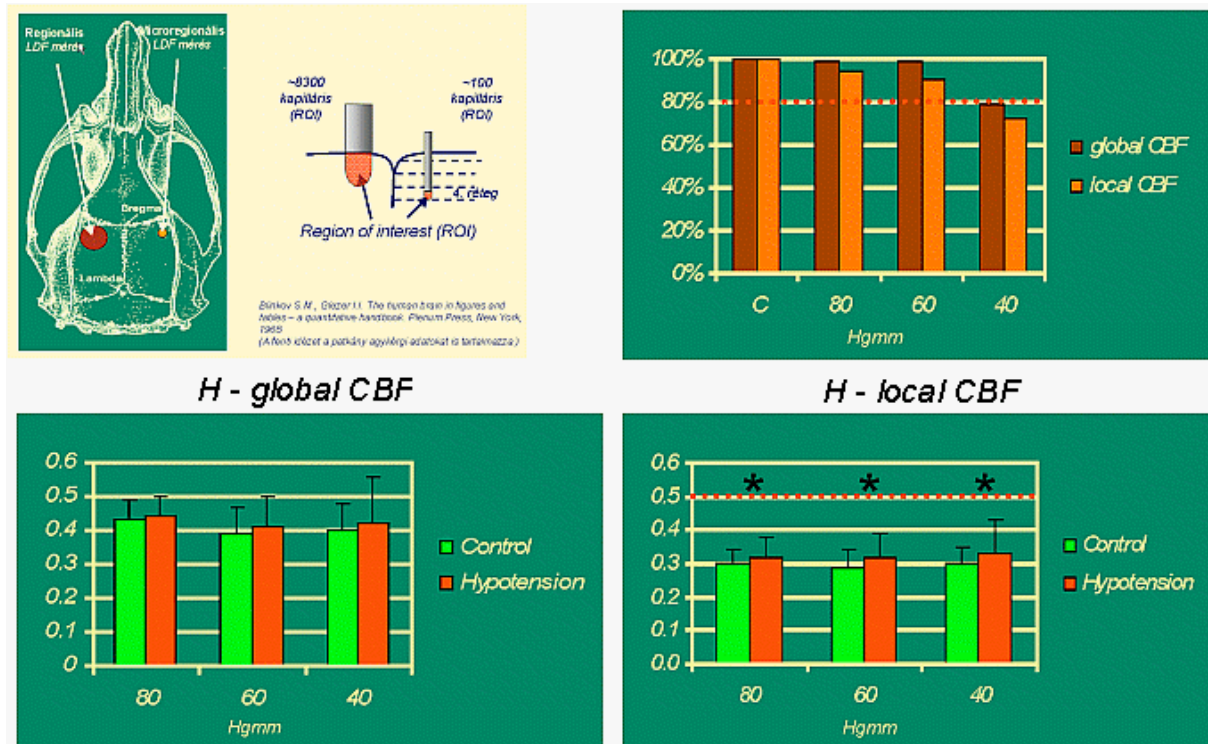
megjelenítése. Ezért LDF-jeleinket a fázistérben ábrázoltuk (**16. ábra**) és megvizsgáltuk a különböző mértékű lineáris és nem-lineáris szűrések hatását az attraktorok struktúrájára. Egyik módszerrel sem láttunk kaotikus dinamikára utaló, fraktális struktúrájú, ún. különös attraktort a fázistérben kibontakozni, mely újabb bizonyítéka annak, hogy ha van is szegmentálisan kaotikus dinamika jelen a mérési térfogatban, az a tér- és időbeli skálák mentén nem szinkronizált és ezért nem juthat az áramlási fluktuációban érvényre. Ami viszont tetten érhető, az az egyidejű áramlási események tér- és időbeli skálák mentén kialakuló statisztikai ön hasonlósága, azaz fraktális korreláltsága (lásd a **13-15. ábrákat**).



16. ábra. Az agykérgi mikroáramlás nyugalmi fluktuációjának ábrázolása a fázistérben és a különböző mértékű jelszűrés hatása. Az attraktor lineáris szűrés nélkül zajos természetű (100 Hz, balra) és ezért bár D_{corr} értéke 2-3 közötti (a nominális kaotikus tartományba esik) valamint λ_{max} pozitív, különleges geometriájú (fraktális szerkezetű) attraktor mégsem látható. Nem látható akkor sem, ha a kaotikus attraktorok zajos közegből történő kifejtésére ajánlott nem-lineáris szűrést alkalmazzuk (100 Hz, jobbra). Erőteljes lineáris szűrés egyaránt az 1 dimenzióhoz közelítő térkitöltésű attraktorhoz vezet, mely természetesen nem kaotikus.

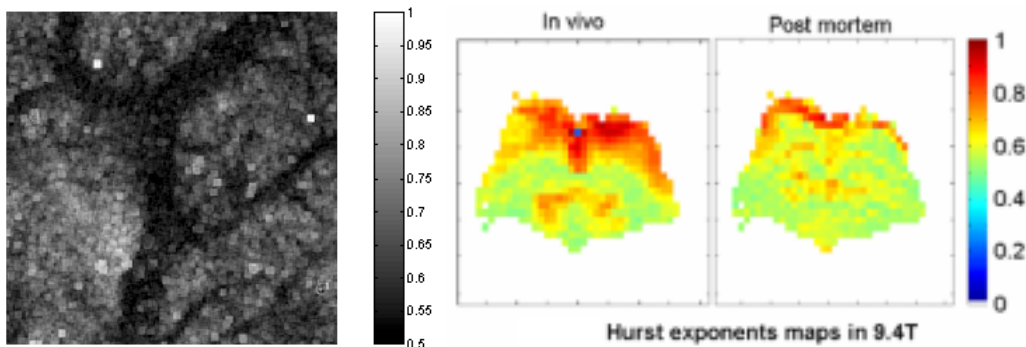
Kortikális regionális és intrakortikális mikroregionális autoreguláció - versengés a mikrorégiók szintjén ("local steal"): Felületi nagyobb és a IV. laminába vezetett kisebb méretű LDF-optóddal egy ~8300 és ~100 kapillárist tartalmazó szövetelemben (**17. ábra**, bal felső panel) határoztuk meg az autoregulációs profilt (global CBF és local CBF, (**17. ábra**, jobb felső panel)) és az egyes hypotenziós lépcsőkön az áramlásfluktuáció típusát és Hurst-exponensét (H) (**17. ábra**, alsó panelek). Mindkét jelet ún. mozgás típusú, nem-stacioner, időbeli fraktálnak találtuk. Korrelációjukban antiperzisztens tulajdonságúak, tehát az egymást követő események a véletlent meghaladó valószínűséggel ellentétes irányú elmozdulást eredményeznek a perfúzió amplitúdójában. A kontrollhoz képest H értéke minden nyomáslépcsőn kisebb volt ($p < 0,05$), mely a 0,3-as szinten erőteljes antiperzisztenciát jelent (vörös pontozott vonal jelöli az $H=0,5$ szintet, a perzisztencia hiányát). A globális szintű áramlásjelek H-értékében nem mutatkozott a kontrollhoz képest különbség. Adataink szerint a globális szintű CBF autoreguláció - annak ellenére, hogy időbeli szerkezetét (tehát pillanatnyi értékeinek korrelációját) jellemző H értéke szerint közelebb áll a véletlenszerű zajhoz - időátlagát tekintve robusztusabb, az autoregulációs kihívásnak jobban ellenáll, mint a kéreg IV. laminájában mért lokális érték, melyben a pillanatnyi értékek bár szorosabban kötöttek egy antiperzisztens mintázatba, de a nyomáseséssel egyidejűleg az átlagértéket kevésbé képes tartani a rendszer. A lokális és regionális autoregulációs profil különbözősége arra utal, hogy a CBF-autoreguláció az agyban heterogén módon zajlik, nevezetesen a lokális CBF-értékek a mikrorégiók perfúzióért történő "versengése" miatt a "local steal" jelenségét

mutatják. Ennek megfelelően a fluxus időbeli fraktális korreláltsága a regionális esetben változatlan marad, míg a lokális szinten a kontrollhoz képest változik. Ezek az eredményeink megerősítik az agy egészére MRI-CBF módszerrel kapott eredményeinket és azt a megállapítást, hogy az autoreguláció során az agyban jelentős véráramlási átrendeződés történik, melynek során a kontrollban magasabb véráramlású területek rovására az alacsonyabb véráramlású területek áramlása megtartott lehet ("global steal"). (Közlés előtt álló eredmények.)



17. ábra. Regionális (global CBF) és mikroregionális (local CBF) szintű véráramlás-fluktuációk pillanatnyi értékeinek átlaga és Hurst-exponenssel jellemzett fraktális korrelációja autoregulációs kihívás során.

Mikrovéráramlás fraktális időbeli korrelációjának térbeli térképezése autoregulációs kihívás során: Az LSFİ módszerrel nyert véressejt-fluxus időtérkép-sorozatokat mikrorégióként idő szerint fraktálisan analizáltuk és a kapott H-térképeket a 0-1 skálán intenzitáskódolva ábrázoltuk (18. ábra, balra). A piális erekben és a parenchymában zajló fluktuációk eltérő időbeli szerkezete miatt az erek lefutása jól kirajzolódik. A Yale Egyetem Mágneses Rezonancia Kutató Központjával kooperációban patkányokon a 2003-ban 4 T-s horizontális mágnesben végzett sorozatot megismételtük egy 9,4 T-s mágnesben is, mely jelentősen megnövelte a jel/zaj viszonyt, valamint a térbeli felbontást 32x32 voxelről 64x64 voxelre, így jobb lehetőséget biztosítva az MRI-BOLD-jel fraktális idősor-analízisére, melyben a korreláltsági szintet a Hurst-exponenssel (H) jellemeztük (18. ábra, jobbra). Ez a jel szorosan köthető a vértartalom, véráramlás és az oxigénfogyasztás parallel változásához, tehát ennek mentén kapcsolódik hazai vizsgálatainkhoz. Míg a kisebb mágneses térerőben meghatározott idősorok minden agyi régióban véletlenszerűnek mutatkoztak ($H=0,53\pm 0,01$, $n=7$), addig a 9,4 T-s térerő már kiemelte a szürkeállományt a H-térképeken ($H_{szürke}$, in vivo= $0,73\pm 0,05$, $n=5$; $H_{fehér}$, in vivo= $0,57\pm 0,01$; $H_{szürke}$, post mortem= $0,61\pm 0,03$; $H_{fehér}$, post mortem= $0,56\pm 0,03$). Megállapítható tehát, hogy az agyi szürkeállományban a BOLD-jel, melyet főleg az oxigenáció határoz meg, időben pozitív korrelációs ($H>0,5$) fraktális mintázatot mutat.

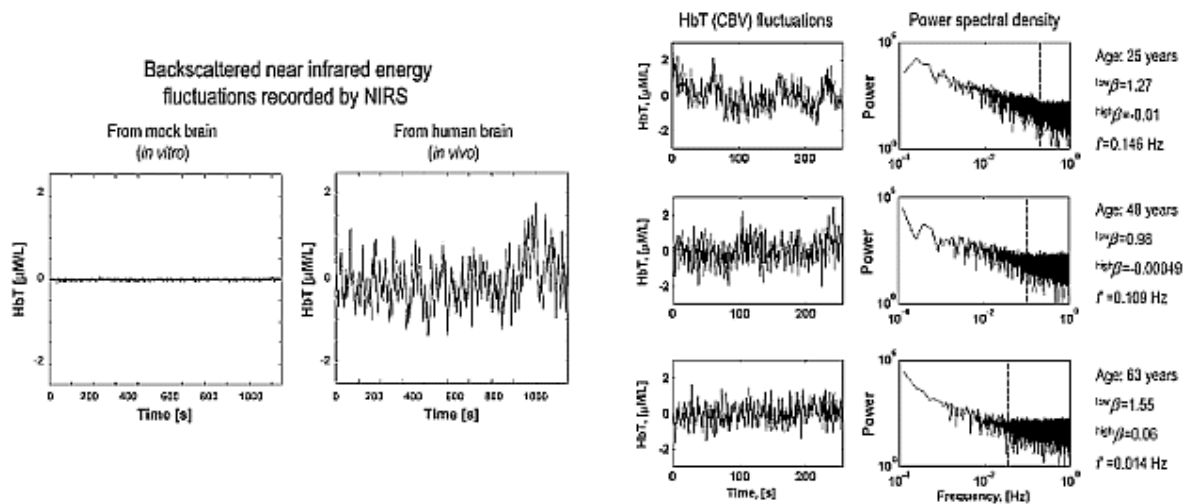


18. ábra. LSF1-CBF H-térkép (balra) és MRI-BOLD H-térképek (jobbra). A skálák H értékét mutatják.

Az endothel belső felszínét borító glycocalyx szerepe a mikroáramlási fluktuációban: Előkísérleteink arra utaltak, hogy a glycocalyx eltávolítását célzó beavatkozás (heparináz emésztés) nemcsak a LDF-módszerrel mért vérsajt-fluxust, hanem a fluktuációk fraktális dimenzióját is megnöveli (Kontroll: LDF: 382 ± 24 , H: $0,24 \pm 0,02$; 25 IU heparináz: LDF: 610 ± 59 , H: $0,28 \pm 0,03$ és LDF: 406 ± 29 , H: $0,24 \pm 0,01$; 35 IU heparináz: LDF: 517 ± 31 , H: $0,34 \pm 0,02$). Ezt úgy értelmezzük, hogy az elágazási pontokon csökken a vérsajt és az endothel belső felszínének surlódása és ezért csökken az az erő, mely az elágazási pontokon a két választható áramlási út között történő ide-oda mozgást, és ezzel az LDF-jel antiperzisztens jellegét idézi elő. Az antiperzisztencia csökkenése miatt ezért H értéke nő. (Mint már jeleztem, a szükséges heparináz-mennyiség kiugróan magas ára arra késztetett, hogy ennek a sorozatnak a folytatásáról - tudományos indokltsága ellenére - lemondjak.)

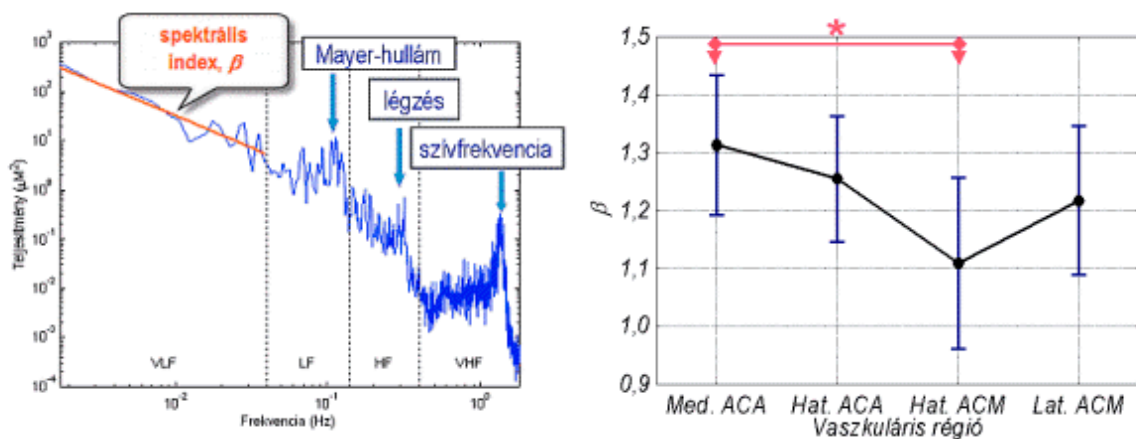
Humán dinamikus autoregulációs vizsgálatok

Kor- és nemfüggő fraktális és zajos komponensek a humán agyi vértartalom (CBV) fluktuációjában: Az emberi agykéregben ($n=42$) a korábban patkány agykéregben kimutatott fraktális korrelációjú fluxus fluktuációkhoz hasonló vértartalom ($cHb+cHbO_2 \sim CBV$) fluktuációkat találtunk (19. ábra). Megállapítottuk, hogy ezek spektrumában két komponens különíthető el, melyet egy f' határfrekvencia választ el egymástól: f' alatt a CBV-jel fraktálisan korrelált nem-stacioner mozgás, f' felett pedig stacioner természetű fehér zaj. E két jelmodalitás aránya a frekvenciák mentén a korrallal változik, amennyiben f' a kor előrehaladtával csökken. f' csökkenése, tehát a CBV-fluktuációk rendezetlenebbé, zajosabbá válása a post-menopausa korban lévő nőknél rohamosabb, mint korcsoportjuk férfi tagjaiban. Ez valószínűleg annak a jele, hogy az intraparenchymalis érszakaszok a menopausa után merevebbé válnak így azok vazomóciós tartománya beszűkül, és ezzel a dinamikus autoreguláció hatékonysága csökken. Klinikai adatokkal egybevetve helytálló az a következtetés, hogy az általunk kimutatott jelenség kóros tényező lehet a post-menopausa korban lévő nők megemelkedett stroke-mortalitásának. (Eke et al., 2005, Fractal and noisy CBV dynamics in humans: influence of age and gender. *J Cereb Blood Flow Metab* doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600243)



19. ábra. Az emberi agy frontális régiójából cwNIRS módszerrel (Hamamatsu, NIRO500 műszer) regisztrált vértartalom-változások amplitúdója több mint egy nagyságrenddel meghaladja az agy optikai tulajdonságaival rendelkező műagyon mérhető fluktuációk amplitúdóját (balra). Az agykérgi CBV-fluktuációk a Fourier-spektrumokon (PSD) jól láthatóan bimodálisak (jobbra): a vertikális szaggatott vonallal jelzett frekvencia alatti fraktális és az a fölötti fehér zaj komponensből állnak.

A humán agykérgi CBV-fluktuáció az a. cerebri anterior (ACA) és media (ACM) határzónájában rendezetlenebb: Humán agykérgi CBV-fluktuációk cwNIRS módszerrel regisztrált (LEDI műszer, lásd **3. ábra**), koherencia-analízissel bizonyítottan vérnyomástól független, lassú (VLF) vazomóciós komponenseit fraktálisan analizáltuk egészséges fiatal önkénteseken (n=12). Az alkalmazott spektrális technika lényege, hogy fraktális fluktuációt mutató jelek esetén a spektrum log-log ábrázolva egyenessel illeszthető, melynek meredeksége a fent többször említett Hurst-exponenssel szoros kapcsolatban álló spektrális index (β) (**20. ábra**, balra). A spektrális indexnek a határzónában (**3. ábra**, jobb panel, 3-4 és 13-14 régió) talált szignifikáns csökkenése a vazomóciós mintázatnak az ellátási területek központi részeihez mért rendezetlenségét jelzi (**20. ábra**, jobbra). Ismert, hogy a vazomóció a kisartériák térfogatának spontán, szinkronizált fluktuációja, amelynek fontos szerepe van a megfelelő szöveti oxigenáció fenntartásában, különösen hypoperfúzió esetén. Ezért megfigyelésünk támpontot jelent a határterületi autoregulációs kapacitás megítéléséhez, illetve segít a határterületek egészséges alanyokban is meglévő súlyos hypotenzióval szembeni érzékenysége miatt kialakuló határzóna-infarktuskok hemodinamikai hátterének jobb megértésében.



20. ábra. Az emberi agy 16 frontális régiójából cwNIRS módszerrel (LEDI műszer, fejlesztő: Prof. Britton Chance, Univ. Pennsylvania, PA, USA) regisztrált vértartalom-változások fraktális analízise. Egy reprezentatív spektrumon (balra) a különféle frekvenciatartományok és az azonosítható nyomásszinkron frekvenciacsúcsok láthatók. A 16 régióban mért nyomásfüggetlen, lassú (VLF) CBV-fluktuációk spektrumait a vaszkuláris régióknak megfelelően 4 régióba átlagolva és azokra a spektrális indexet kiszámolva kapjuk az ábra jobb oldalán látható diagramot (átlag \pm 95% konfidencia-intervallum). A határterületi régiókban a spektrális index az ellátási terület centrumához képest szignifikánsan csökkent ($p=0,025$).

Scientometria

Összesített IF (lektorált közlemények): 22,23

IF/év (futamidőre vetített átlag): 4,45