

# アルツハイマー病における脳波の媒介中心性の時間変動解析 Temporal variation of betweenness centrality of EEG signals in Alzheimer's disease

荒井 祐斗<sup>1)</sup> 信川 創<sup>1)</sup> 池田 尊司<sup>2)</sup>  
Yuto Arai Sou Nobukawa Takashi Ikeda

長谷川 千秋<sup>2)</sup> 菊知 充<sup>2)</sup> 高橋 哲也<sup>2)3)4)</sup>  
Chiaki Hasegawa Mitsuru Kikuchi Tetsuya Takahashi

## 1 はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、代表的な認知症の一種であり約 65%を占めている [1]. AD は進行性であり、主な症状として記憶障害が挙げられる. AD の有病率は 2019 年の 0.4%から 2050 年には 1.2%に増加すると予想されている [2]. この AD の発症前には軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) の段階があり, MCI と診断されてから約 5 年以内に半数の人が AD 等の認知症になると言われている [3, 4]. AD は明確な治療法はないが, 初期段階で抗認知症薬を服用することで進行を抑制することができる. そのため AD の早期発見と早期治療が重要となっている. 現在, AD の診断には AD の原因であるアミロイドベータやタウタンパク質の蓄積量を測定する陽電子放射断層撮 (positron emission tomography: PET) が使用されている. しかし PET は高価であることや診断前に PET 製剤を注射で投与する必要がある. そのため現在, 早期診断が可能となるような安価で簡易的なツールの開発が注目されている.

脳波 (electroencephalography: EEG) は神経活動によって発生する電位を直接, 非侵襲的に記録するものである. EEG は安価で簡易的なツールといった特徴がある [5, 6]. EEG は神経活動を高い時間分解能で捉えることができる. EEG を利用した神経ネットワーク障害を捉える手法のひとつに脳部位間の同期の程度によって定量化した機能的結合 (functional connectivity: FC) に着目したものがあ. これは神経活動の同期性から機能的な脳領域間の結合を推定する手法である [7]. FC を推定する指標のひとつに Phase Lag Index (PLI) がある [8]. PLI の特徴として挙げられるのが, ボリュームコンダクションを回避できる点や優れた時間空間分解能を持つ点である. これまで AD 患者において脳ネットワーク全体の FC の交替が明らかとなったほか, alpha 波と beta 波の FC が減少することを報告されている [9, 10, 11].

FC は神経活動における 2 点間の電極の相互作用を調べるが, FC の集合からなる全体のトポロジカルな特徴を調べることでできるグラフ理論分析は多くの疾患において用いられている [12, 13]. この手法は EEG を測定する際の電極をノード, 電極間の FC をエッジとする機能的ネットワークを解析するものである. これまで AD 患者のトポロジカルネットワーク特性の変化が報告されている [8, 14]. AD の代表的な症状である記憶障害であるが, それを司る認知機能は局所的な情報処理と脳領域間

の情報統合によってもたらされる [15]. このようなネットワークにおいて中心的な位置を占め, 重要な役割を果たすノードをハブと呼ぶ. これまでの研究で健康な脳では, 楔前部や後帯状回を含む頭頂部の脳領域が重要なハブ領域であることが報告されている [16]. また早期発症の AD 患者は後頭部の脳領域のハブ状態の低下や beta 波においては AD の重症度が高くなるにつれてハブが右側にシフトしていくことが報告されている [17, 10]. そのためハブを調べることは, AD の特徴を捉える点で重要である.

FC は時間による変動の可能性を見落としており, 脳が安静状態の間は定常状態であると仮定している [18, 19]. これを静的な機能的結合 (static functional connectivity: sFC) と呼ぶ. しかし脳は安静状態の間であっても定常状態にあるのではなく, 同期の程度が変動することが知られており, これを動的な機能的結合 (dynamic functional connectivity: dFC) と呼ぶ [19]. これまでの研究で AD 患者は alpha 波と beta 波において dFC が減少することが報告されている [20]. また, AD 患者は健康な高齢者に比べて後頭部先行相の状態が維持されにくいことが報告されており, この状態は AD の認知機能と高い相関があることが報告されている [21].

このような中で, AD の進行における皮質断絶は認知機能において必須因子であるハブ構造の減少やその他のトポロジー構造の変質を引き起こすが, それらが時間に対してどのような変化をするかは分かっていない. 本研究の仮説は, dFC のハブ構造の解析は AD の神経ネットワーク変質の新たな側面を明らかにすることができるというものである. そこで本研究は, 短時間窓での PLI により推定された FC を媒介中心性 (Betweenness centrality: BC) により評価を行った. また, 時間に対する変動係数を求めることにより時間的変動を調べた.

## 2 手法

### 2.1 被験者

本研究の被験者は, 健康な高齢者 (Healthy control: HC)18 名と AD 患者 16 名である. HC は, 非喫煙者であり投薬を行っていない. また, 本研究は過去に癲癇や頭部外傷を含む医学的または神経学的状態を有する被験者やアルコールや薬物依存の経歴がある被験者は除外した. AD 患者は, 中枢神経系に作用する投薬を受けていない. 患者は NINCDS/ADRDA の診断基準を満たしており, DSM-IV 基準の一次変性痴呆発症前の状態である. AD 患者を Function Assessment Stage (FAST) および Mini-Mental State Examination (MMSE) で評価を行った. その結果, 軽度 (FAST3) の患者が 3 人, 中程度 (FAST4) の患者が 7 人, 軽度の認知症 (FAST5) の患者が 6 人であった. 被験者の詳細を表 1 に示す. 被験者は研究に対する説明後インフォームドコンセントを得てい

- 1) 千葉工業大学 Chiba Institute of Technology
- 2) 金沢大学 Kanazawa University
- 3) 福井大学 University of Fukui
- 4) 魚津神経サナトリウム Uozu Shinkei Sanatorium

表 1 被験者の詳細情報

	HC participants	AD participants	<i>p</i> -values
Male/female	7/11	5/11	0.72
Age(year)	59.3 (5.3, 55-66)	57.5 (4.7, 43-64)	0.31
MMSE score	NA	15.5 (4.7, 10-26)	NA

る。また、本研究は金沢大学の倫理委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言に従った。

## 2.2 脳波

脳波は、国際 10-20 法に従い 16 個の電極 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, Fz, Pz, T5, T6) の配置で行った。耳朶の電極を参照結果として脳波活動の計測を行った。脳波測定には日本光電社の EEG-4518 を使用し、眼球運動は双極心電図 (EOG) を用いて観測を行った。サンプリング周波数は 200Hz とし、バンドパスフィルタを 2.0-60Hz とし記録を行った。被験者は防音かつ部屋の照明が制御された部屋に座り、目を閉じた安静状態で 10-15 分間脳波の計測を行った。ビデオ監視システムを使用して参加者の覚醒を視覚的に検査し、目を閉じ覚醒状態のエポックのみを抜き出した。電極は、領域分析を行うために前頭部 (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz), 中心部 (C3, C4), 後頭部 (P3, P4, O1, O2, Pz, T5, T6) に分類し評価を行った。

## 2.3 Phase lag index

PLI とは位相同期指標のひとつである。はじめに、脳波信号を delta 波 (2-4Hz), theta 波 (4-8Hz), alpha 波 (8-13Hz), beta 波 (13-30Hz), gamma 波 (30-60Hz) の 5 つの周波数帯域に分ける。各周波数帯域で分割された時間  $t$  と点  $a$  は、ヒルベルト変換を介して位相  $\phi_a(t)$  と振幅  $A_a(t)$  と表すことができる。次に時間  $t$  でふたつの異なる検出点  $a$  と  $b$  を持つ信号間で観察された位相差  $\Delta\phi_{ab}(t)$  は (1) 式のように表せる。また、2 つの観測点  $a$ - $b$  間の PLI は (2) 式のように定義される。

$$\Delta\phi_{ab}(t) = \phi_a(t) - \phi_b(t) \quad (1)$$

$$PLI_{ab} = |\langle \text{sign}(\sin\Delta\phi_{ab}(t)) \rangle| \quad (2)$$

ここで  $\langle \cdot \rangle$  は時間平均を表している。PLI 値の値は [0 1] の間であり、値が 1 付近であれば適度な同期があることを示し、0 付近であればほとんど同期がないことを示す。PLI では 1 エポックが長くなってしまうと値が減少してしまい、疾患固有の変化を特定することが難しくなる [22]。また、1 エポックを短くすると低周波数成分の特定をすることが出来なくなってしまう。そのため、PLI 解析では連続した 60 秒 (12,000 data points) のデータを 1 エポックの長さを 5 秒に設定し 12 エポックに分割して評価を行った [23, 24]。

## 2.4 媒介中心性

BC とは 1977 年に Freeman によって提案されたグラフの特性を解析する指標であり、2 点のノード間の最短距離の組み合わせを取ったときに着目するノードがその経路上に含まれる割合を示したものである [25]。BC は全脳的なハブ構造を捉えることができるため広く用いられている [10, 26, 27]。ノードが  $N$  個あった場合の着目するノードにおける BC は (3) 式のように定義される。

$$C_B(v) = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{s \neq v \neq t \in V} \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}} \quad (3)$$

ここで、 $\sigma_{st}$  は任意のノード  $s$  から任意のノード  $t$  までの最短経路の数であり、 $\sigma_{st}(v)$  はそのうち着目しているノード  $v$  を通る数である。また、 $n$  は電極数を示している。本研究は、FC の逆数を取るにより電極間の距離を表している。着目しているノードを通った割合を  $(n-1)(n-2)$  で割ることにより値を [0 1] で正規化を行っている。正規化を行った後、領域ごとに電極を分類し、各エポックの BC 値の平均を求めた。その後、領域ごとのエポックに対する BC 値の平均と標準偏差を求めた。また、BC 値の標準偏差を平均値で割ることで変動係数を求めた。BC の計算には MATLAB の Brain Connectivity Toolbox を使用した [12, 25]。

## 2.5 統計解析

HC と AD の BC 値と変動係数に有意差があるかを判断するために、反復測定分散分析 (repeated measure analysis of variance: ANOVA) を行った。被験者間要因をグループ (HC 対 AD 患者) とし、被験者内要因を分類した 3 領域とした。ANOVA の結果は、群内および分散分析に基づく  $F$  値で表した。自由度には Greenhouse-Geisser を適用し、 $\alpha$  両側レベル 0.05 を統計的に有意な水準として使用した。その後、主効果か交互作用の片方もしくは両方が  $p < 0.05$  を通過した周波数帯域に対して post-hoc- $t$  検定を使用し被験者群、そして電極ごとの評価を行った。また、対応する  $p$  値に False Discovery Rate(FDR) 補正を適用して多重比較を行った。

## 3 結果

### 3.1 BC 値の時間平均

BC 値の時間平均に対する ANOVA の結果を表 2 に示す。ANOVA の結果、2 群における主効果を alpha 波で、領域の交互作用を delta 波と alpha 波、beta 波で確認できた。図 1 に HC と AD 患者の被験者平均の BC 値に対する post-hoc- $t$  検定の結果を示す。1 段目に HC と AD 患者の被験者平均の BC 値を示しており、2 段目に post-hoc- $t$  検定の結果の  $t$  値を示している。また、2 段目の赤いアスタリスクは、 $t$  値に対応する  $p$  値が FDR 補正を通過した領域を示している。post-hoc- $t$  検定の結果、delta 波の後頭部と alpha 波と beta 波の中心部で AD 患者の値が増加し、beta 波の前頭部で値が減少した。

### 3.2 時間に対する BC 値の変動性

BC 値の変動係数に対する ANOVA の結果を表 3 に示す。ANOVA の結果、2 群における主効果を gamma 波で、領域の交互作用を beta 波と gamma 波で確認できた。図 2 に HC と AD 患者の被験者平均の BC 値と変動係数、それぞれの post-hoc- $t$  検定の結果を示す。1 段目に HC と AD 患者の被験者平均の変動係数を示しており、2 段目に post-hoc- $t$  検定の結果の  $t$  値を示している。また、2 段目の赤いアスタリスクは、 $t$  値に対応する  $p$  値が FDR 補正を通過した領域を示している。post-hoc- $t$  検定の結果、beta 波の前頭部と gamma 波の前頭部と中心部で AD 患者の値が増加した。また、beta 波の前頭部

表 2 BC の時間平均における HC と AD 患者に対する反復測定分散分析 (repeated measures ANOVA) の結果。  
 $p < 0.05$  を満たす統計量は太字で記載している。

Frequency band	Group effect	Group $\times$ node
delta	$F = 1.520(p = 0.227)$	$F = \mathbf{4.907}(p = \mathbf{0.013})$
theta	$F = 1.039(p = 0.316)$	$F = 2.895(p = 0.077)$
alpha	$F = \mathbf{7.503}(p = \mathbf{0.010})$	$F = \mathbf{4.600}(p = \mathbf{0.015})$
beta	$F = 0.063(p = 0.804)$	$F = \mathbf{7.556}(p = \mathbf{0.001})$
gamma	$F = 0.517(p = 0.478)$	$F = 1.447(p = 0.244)$

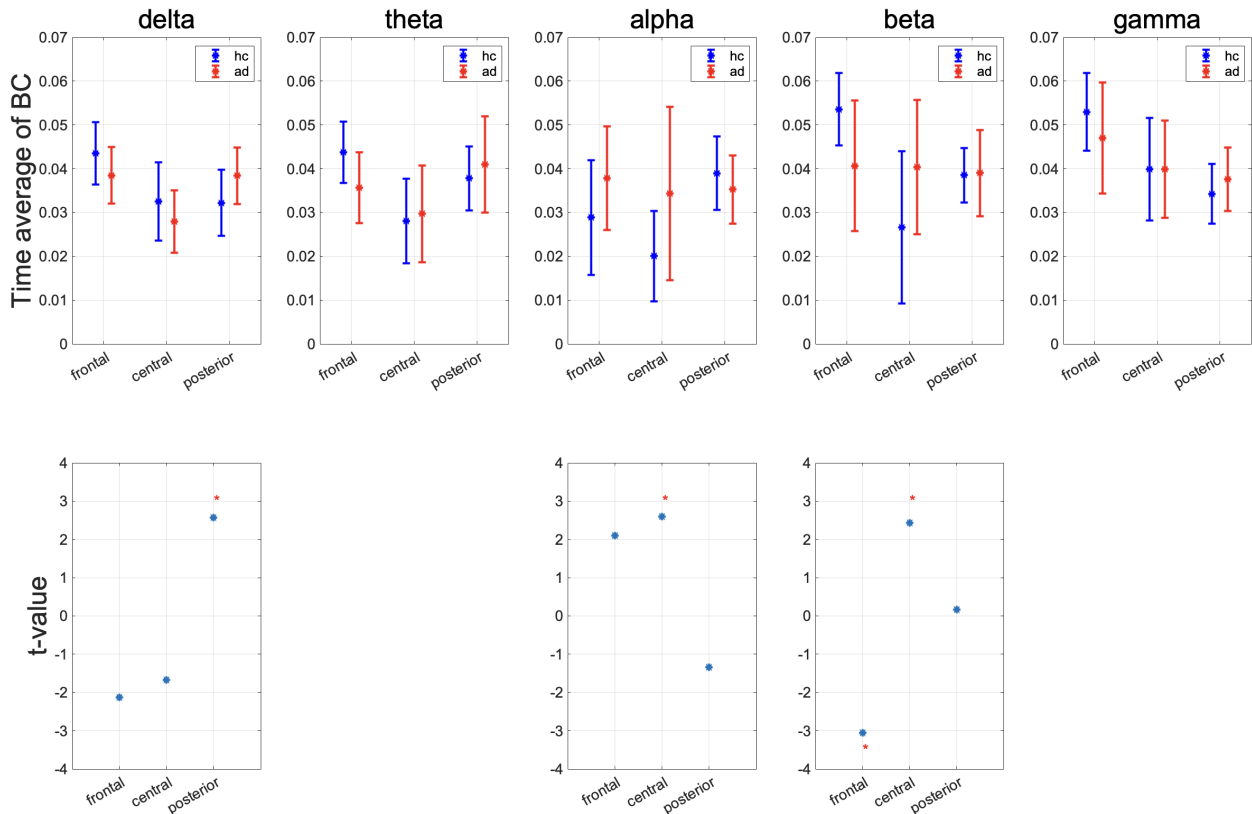


図 1 HC と AD 患者における時間に対する BC 値の平均値と標準偏差と  $t$  値。1 段目のドットは時間に対する BC 値の平均値を示しており、エラーバーは標準偏差を示している。2 段目は post-hoc- $t$  検定の結果の  $t$  値を示しており、赤いアスタリスクは  $t$  値に対応する  $p$  値が FDR 補正を通過した領域を示している。また、正の  $t$  値は AD 患者の BC 値が増加していることを示し、負の  $t$  値は AD 患者の BC 値が減少していることを示している。

では BC 値の時間平均は減少し、変動性は増加することが確認できた。

#### 4 考察

本研究は、HC と AD 患者の 2 群に対して、ハブ構造の評価とハブの時間的変動について調べた。その結果、AD 患者の時間平均に対する BC 値が delta 波の後頭部と alpha 波の中心部、beta 波の中心部において値が増加し、beta 波の前頭部で値が減少した。また、BC 値の時間に対する変動係数は、AD 患者においては beta 波の前頭部と gamma 波の前頭部と中心部において値が増加した。

はじめに alpha 波の中心部で BC 値の時間平均が増加した理由について考察する。これまで、楔前部や後帯状回を含む後頭部において、他の脳領域との FC が多いハブが存在していることが報告されており、AD 患者は後頭部のハブに異常が生じることが報告されている [28, 29, 30]。その理由として、後頭部はアミロイドペー

タやタウタンパク質といった AD の原因であるタンパク質の蓄積がされやすく、これらの蓄積は FC の減少を引き起こすことが報告されている [31, 32, 33]。Engels らは、alpha 波の後頭部において FC が減少したこととハブ構造が中心部にシフトしていることを報告している [10]。また、本研究で用いたデータセットでは alpha 波の前頭-後頭の電極対で AD 患者の FC の減少が多く確認された [34]。本研究では、電極間の距離を FC の逆数を用いて表現しているため、FC の減少は電極間の距離が長くなることを意味している。そのため、本研究では前頭-後頭における FC が減少したことで電極間の距離が長くなり、相対的な最短パスの分布が中心部を中心として変質したと考えられるが、詳しい原因は、今後のより詳細なパスの解析が必要となる。

次に beta 波の前頭部において BC 値が減少と中心部において BC 値が増加した理由について考察する。これまでの研究では、beta 波の前頭部においてハブ性が増

表 3 BC の時間変動における HC と AD 患者に対する反復測定分散分析 (repeated measures ANOVA) の結果。  
 $p < 0.05$  を満たす統計量は太字で記載している。

Frequency band	Group effect	Group $\times$ node
delta	$F = 0.096(p = 0.758)$	$F = 0.515(p = 0.530)$
theta	$F = 1.098(p = 0.303)$	$F = 0.478(p = 0.584)$
alpha	$F = 1.577(p = 0.218)$	$F = 2.677(p = 0.088)$
beta	$F = 0.044(p = 0.834)$	$F = \mathbf{8.215(p = 0.003)}$
gamma	$F = \mathbf{18.748(p < 0.001)}$	$F = \mathbf{3.819(p = 0.042)}$

加していることが報告されている [10]。本研究の結果とこれまでの研究結果に違いが出た理由について、以前の研究では beta 波の後頭部において FC の減少は確認されていないが、本研究で用いたデータセットでは beta 波において全脳的な FC の減少が確認され、特に前頭部において FC が著しく減少した [10, 34]。そのため、本研究では前頭部における電極間の距離が相対的に長くなり、前頭部の経路が使われなかったことでハブ性が減少したと考えられる。また、前頭部のハブ性の減少に伴い、中心部においてハブ性が増加したと考えられる。領域によりハブ性の増減が確認されたことは、AD 患者と HC では異なる神経経路を使用している可能性がある。

次に beta 波と gamma 波において変動係数が増加した理由について考える。これまでの研究で beta 波における dFC の減少が報告されている [20]。また、パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) における時間に対する dFC の状態遷移に関する研究では、PD の経過中に MCI を伴う患者 (Parkinson's disease with mild cognitive impairment: PD-MCI) は HC に比べて短い時間間隔でトポロジーの状態が変化していくことを報告している [35]。PD で代謝が低下する領域は AD の関連領域と共通していることがわかっている [36, 37, 38]。本研究の結果は、AD 患者においても PD-MCI 患者と同じように、HC と比べて dFC の状態が短い時間で変化していく可能性が挙げられる。AD の神経伝達物質の変化の研究ではアミロイドベータやタウタンパク質の蓄積により引き起こされるガンマアミノ酪酸 (GABA) シグナル伝達システムの機能不全により、gamma 波の活動が減少することを報告しており [39, 40, 41]、今後さらなる関連性の研究が必要である。

この研究にはいくつかの制限がある。本研究では MMSE により AD の重症度の評価を行っているが、それらの患者をひとつの被験者群として扱っている点である。AD は進行性であるが本研究の結果が必ずしもそれを反映しているとは言えない。より多くの患者を集め、AD の重症度合によって被験者群を分けることでより AD 患者の神経ネットワークの変質を明らかにすることができると考えられる。本研究ではハブの変動性については調べたが、dFC とハブの変動性がどのように関係しているかの詳細は不明であり、今後は dFC とハブの変動性の関係を調べるのが課題である。

## 5 おわりに

本研究では、AD 患者のハブ性は周波数特異的、部位特異的に BC 値の増減があることが明らかとなった。また、速波において時間による部位特異的な変動が大きくなることが明らかとなった。本研究の結果は、AD 患者と HC では異なる神経経路を使っている可能性があること

いうこと、また、周波数特異的な神経活動の減少が関与していることを示唆している。いくつかの制限は残っているが、本研究の成果は AD の診断をサポートするツールの開発の促進につながることを期待される。

## 謝辞

本研究は JSPS 科研費 (22K12183, 23K06983) の助成を受けたものである

## 参考文献

- [1] Siqi Liu, Sidong Liu, Weidong Cai, Sonia Pujol, Ron Kikinis, and Dagan Feng. Early diagnosis of alzheimer's disease with deep learning. pages 1015–1018, 2014.
- [2] Michael D Greicius, Gaurav Srivastava, Allan L Reiss, and Vinod Menon. Default-mode network activity distinguishes alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional mri. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(13):4637–4642, 2004.
- [3] Serge Gauthier, Barry Reisberg, Michael Zaudig, Ronald C Petersen, Karen Ritchie, Karl Broich, Sylvie Belleville, Henry Brodaty, David Bennett, Howard Chertkow, et al. Mild cognitive impairment. *The lancet*, 367(9518):1262–1270, 2006.
- [4] Maddalena Bruscoli and Simon Lovestone. Is mci really just early dementia? a systematic review of conversion studies. *International psychogeriatrics*, 16(2):129–140, 2004.
- [5] Geoffrey Henderson, Emmanuel Ifeachor, Nigel Hudson, Cindy Goh, Nicholas Outram, Sunil Wimalaratna, Claudio Del Percio, and Fabrizio Vecchio. Development and assessment of methods for detecting dementia using the human electroencephalogram. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(8):1557–1568, 2006.
- [6] Jaeseung Jeong. Eeg dynamics in patients with alzheimer's disease. *Clinical neurophysiology*, 115(7):1490–1505, 2004.
- [7] Yuhui Du, Zening Fu, and Vince D Calhoun. Classification and prediction of brain disorders using functional connectivity: promising but challenging. *Frontiers in neuroscience*, 12:525, 2018.
- [8] Cornelis J Stam, Guido Nolte, and Andreas Daffertshofer. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel eeg and meg with diminished bias from common sources. *Human brain mapping*, 28(11):1178–1193, 2007.
- [9] CJ Stam, W De Haan, ABFJ Daffertshofer, BF Jones, I Manshanden, Anne-Marie van Cappellen van Walsum, Teresa Montez, JPA Verbunt, JC De Munck, BW Van Dijk, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in alzheimer's disease. *Brain*, 132(1):213–224, 2009.
- [10] Marjolein Engels, Cornelis J Stam, Wiesje M van der Flier, Philip Scheltens, Hanneke de Waal, and Elisabeth CW van Straaten. Declining functional connectivity and changing hub locations in alzheimer's disease: an eeg study. *BMC neurology*, 15(1):1–8, 2015.

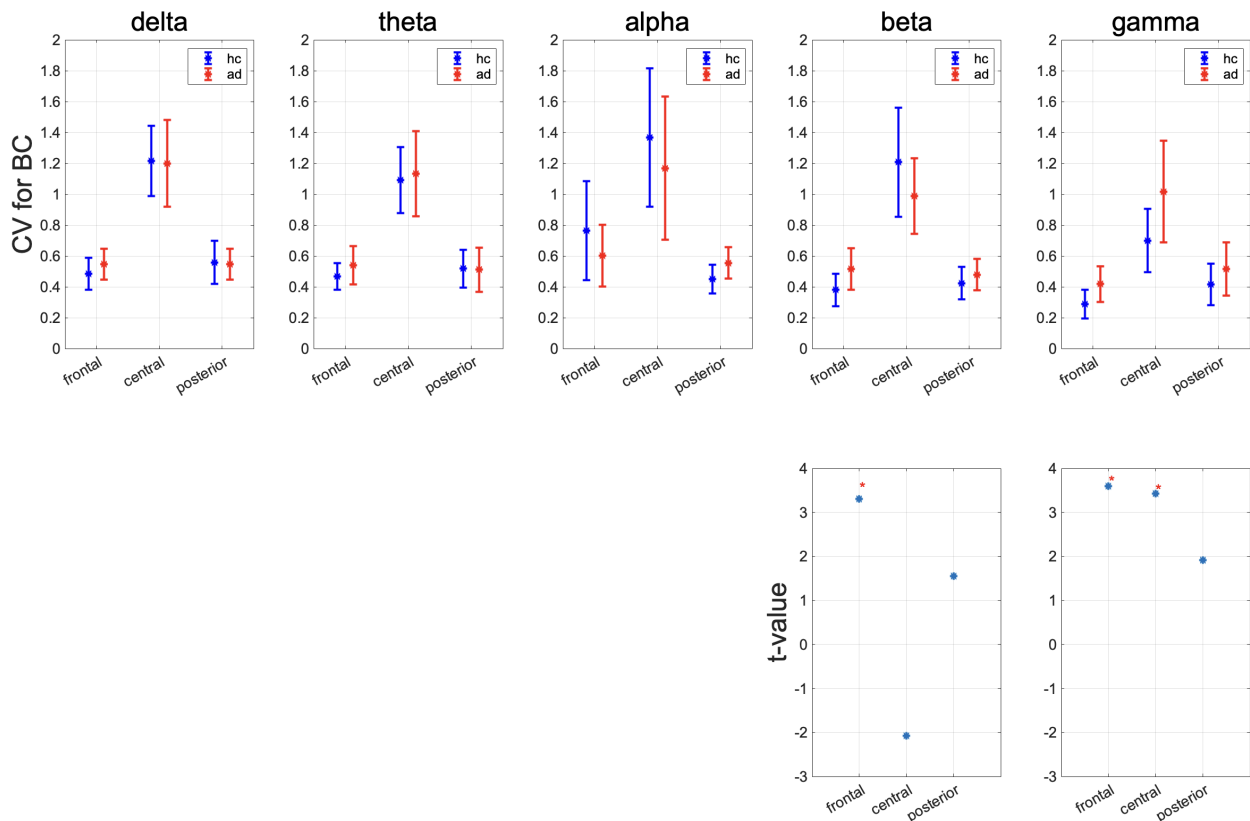


図 2 HC と AD 患者における時間に対する BC 値の変動係数 (CV) の平均値と標準偏差と  $t$  値. 1 段目のドットとエラーバーは変動係数の平均値と標準偏差を示している. 2 段目は post-hoc- $t$  検定の結果の  $t$  値を示しており, 赤いアスタリスクは  $t$  値に対応する  $p$  値が FDR 補正を通過した領域を示している. また, 正の  $t$  値は AD 患者の変動係数が増加していることを示し, 負の  $t$  値は AD 患者の変動係数が減少していることを示している.

- [11] Meichen Yu, Alida A Gouw, Arjan Hillebrand, Betty M Tijms, Cornelis Jan Stam, Elisabeth CW van Straaten, and Yolande AL Pijnenburg. Different functional connectivity and network topology in behavioral variant of frontotemporal dementia and alzheimer's disease: an eeg study. *Neurobiology of aging*, 42:150–162, 2016.
- [12] Mikail Rubinov and Olaf Sporns. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3):1059–1069, 2010.
- [13] Olaf Sporns. Graph theory methods: applications in brain networks. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2022.
- [14] Willem De Haan, Yolande AL Pijnenburg, Rob LM Strijers, Yolande van der Made, Wiesje M van der Flier, Philip Scheltens, and Cornelis J Stam. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and alzheimer's disease using eeg and graph theory. *BMC neuroscience*, 10(1):1–12, 2009.
- [15] Cornelis J Stam. Modern network science of neurological disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(10):683–695, 2014.
- [16] Randy L Buckner, Abraham Z Snyder, Benjamin J Shannon, Gina LaRossa, Rimmon Sachs, Anthony F Fotenos, Yvette I Sheline, William E Klunk, Chester A Mathis, John C Morris, et al. Molecular, structural, and functional characterization of alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of neuroscience*, 25(34):7709–7717, 2005.
- [17] Willem De Haan, Katherine Mott, Elisabeth CW Van Straaten, Philip Scheltens, and Cornelis J Stam. Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in alzheimer's disease. 2012.
- [18] George C O'Neill, Prejaas Tewarie, Diego Vidaurre, Lucrezia Liuzzi, Mark W Woolrich, and Matthew J Brookes. Dynamics of large-scale electrophysiological networks: A technical review. *Neuroimage*, 180:559–576, 2018.
- [19] Enrique CA Hansen, Demian Battaglia, Andreas Spiegler, Gustavo Deco, and Viktor K Jirsa. Functional connectivity dynamics: modeling the switching behavior of the resting state. *Neuroimage*, 105:525–535, 2015.
- [20] Pablo Núñez, Jesús Poza, Carlos Gómez, Víctor Rodríguez-González, Arjan Hillebrand, Miguel A Tola-Arribas, Mónica Cano, and Roberto Hornero. Characterizing the fluctuations of dynamic resting-state electrophysiological functional connectivity: reduced neuronal coupling variability in mild cognitive impairment and dementia due to alzheimer's disease. *Journal of neural engineering*, 16(5):056030, 2019.
- [21] Sou Nobukawa, Takashi Ikeda, Mitsuru Kikuchi, and Tetsuya Takahashi. Dynamical characteristics of state transition defined by neural activity of phase in alzheimer's disease. In *Neural Information Processing: 28th International Conference, ICONIP 2021, Sanur, Bali, Indonesia, December 8–12, 2021, Proceedings, Part VI 28*, pages 46–54. Springer, 2021.
- [22] Matteo Frascini, Matteo Demuru, Alessandra Crobe, Francesco Marrosu, Cornelis J Stam, and Arjan Hillebrand. The effect of epoch length on estimated eeg functional connectivity and brain network organisation. *Journal of neural*

- engineering*, 13(3):036015, 2016.
- [23] Tetsuya Takahashi, Teruya Yamanishi, Sou Nobukawa, Shinya Kasakawa, Yuko Yoshimura, Hirotooshi Hiraishi, Chiaki Hasegawa, Takashi Ikeda, Tetsu Hirosawa, Toshio Muniesue, et al. Band-specific atypical functional connectivity pattern in childhood autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 128(8):1457–1465, 2017.
- [24] Tetsuya Takahashi, Takashi Goto, Sou Nobukawa, Yuji Tanaka, Mitsuru Kikuchi, Masato Higashima, and Yuji Wada. Abnormal functional connectivity of high-frequency rhythms in drug-naïve schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 129(1):222–231, 2018.
- [25] Ulrik Brandes. A faster algorithm for betweenness centrality. *Journal of mathematical sociology*, 25(2):163–177, 2001.
- [26] Zhiliang Liu, Lining Ke, Huafeng Liu, Wenhua Huang, and Zhenghui Hu. Changes in topological organization of functional pet brain network with normal aging. *PLoS One*, 9(2):e88690, 2014.
- [27] Erik SB van Oort, AM Van Cappellen Van Walsum, and David G Norris. An investigation into the functional and structural connectivity of the default mode network. *Neuroimage*, 90:381–389, 2014.
- [28] Kaustubh Supekar, Vinod Menon, Daniel Rubin, Mark Musen, and Michael D Greicius. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in alzheimer’s disease. *PLoS computational biology*, 4(6):e1000100, 2008.
- [29] Jessica S Damoiseaux, Katherine E Prater, Bruce L Miller, and Michael D Greicius. Functional connectivity tracks clinical deterioration in alzheimer’s disease. *Neurobiology of aging*, 33(4):828–e19, 2012.
- [30] Patric Hagmann, Leila Cammoun, Xavier Gigandet, Reto Meuli, Christopher J Honey, Van J Wedeen, and Olaf Sporns. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS biology*, 6(7):e159, 2008.
- [31] William Jagust. Imaging the evolution and pathophysiology of alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(11):687–700, 2018.
- [32] L Passamonti, KA Tsvetanov, PS Jones, WR Bevan-Jones, R Arnold, RJ Borchert, E Mak, L Su, JT O’Brien, and JB Rowe. Neuroinflammation and functional connectivity in alzheimer’s disease: interactive influences on cognitive performance. *Journal of Neuroscience*, 39(36):7218–7226, 2019.
- [33] Joey Annette Contreras, Vahan Aslanyan, Melanie D Sweeney, Lianne MJ Sanders, Abhay P Sagare, Berislav V Zlokovic, Arthur W Toga, S Duke Han, John C Morris, Anne Fagan, et al. Functional connectivity among brain regions affected in alzheimer’s disease is associated with csf tnf- $\alpha$  in apoe4 carriers. *Neurobiology of aging*, 86:112–122, 2020.
- [34] Sou Nobukawa, Teruya Yamanishi, Shinya Kasakawa, Haruhiko Nishimura, Mitsuru Kikuchi, and Tetsuya Takahashi. Classification methods based on complexity and synchronization of electroencephalography signals in alzheimer’s disease. *Frontiers in psychiatry*, 11:255, 2020.
- [35] María Díez-Cirarda, Antonio P Strafella, Jinhee Kim, Javier Peña, Natalia Ojeda, Alberto Cabrera-Zubizarreta, and Naroa Ibarretxe-Bilbao. Dynamic functional connectivity in parkinson’s disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *NeuroImage: Clinical*, 17:847–855, 2018.
- [36] MTM Hu, Simon D Taylor-Robinson, K Ray Chaudhuri, Jimmy D Bell, C Labbe, VJ Cunningham, MJ Koeppe, A Hammers, RG Morris, N Turjanski, et al. Cortical dysfunction in non-demented parkinson’s disease patients: a combined 31p-mrs and 18fdg-pet study. *Brain*, 123(2):340–352, 2000.
- [37] Yoshiyuki Hosokai, Yoshiyuki Nishio, Kazumi Hirayama, Atsushi Takeda, Toshiyuki Ishioka, Yoichi Sawada, Kyoko Suzuki, Yasuto Itoyama, Shoki Takahashi, Hiroshi Fukuda, et al. Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in parkinson’s disease with and without mild cognitive impairment. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24(6):854–862, 2009.
- [38] Etsuko Imabayashi, Tsutomu Soma, Daichi Sone, Tadashi Tsukamoto, Yukio Kimura, Noriko Sato, Miho Murata, and Hiroshi Matsuda. Validation of the cingulate island sign with optimized ratios for discriminating dementia with lewy bodies from alzheimer’s disease using brain perfusion spect. *Annals of nuclear medicine*, 31:536–543, 2017.
- [39] Mauricio O Nava-Mesa, Lydia Jiménez-Díaz, Javier Yajeya, and Juan D Navarro-Lopez. Gabaergic neurotransmission and new strategies of neuromodulation to compensate synaptic dysfunction in early stages of alzheimer’s disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8:167, 2014.
- [40] Karan Govindpani, Beatriz Calvo-Flores Guzmán, Chitra Vinnakota, Henry J Waldvogel, Richard L Faull, and Andrea Kwakowsky. Towards a better understanding of gabaergic remodeling in alzheimer’s disease. *International journal of molecular sciences*, 18(8):1813, 2017.
- [41] Beatriz Calvo-Flores Guzmán, Chitra Vinnakota, Karan Govindpani, Henry J Waldvogel, Richard LM Faull, and Andrea Kwakowsky. The gabaergic system as a therapeutic target for alzheimer’s disease. *Journal of neurochemistry*, 146(6):649–669, 2018.