

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

А.Б. Кожокару<sup>1,2\*</sup>, А.М. Ажигова<sup>2,3</sup>, Е.С. Ларкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

## ASSESSMENT OF BRAIN FUNCTIONAL CHANGES BY ELECTROENCEPHALOGRAPH IN COGNITIVE IMPAIRMENT

A.B. Kozhokaru<sup>1,2\*</sup>, A.M. Azhigova<sup>2,3</sup>, E.S. Larkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

\* E-mail: angela.neural@gmail.com

### Аннотация

Деменция при болезни Альцгеймера (БА) и других неврологических заболеваниях занимает третье место среди всех случаев нетрудоспособности людей старшего возраста во всем мире. БА и другие типы деменции относятся к так называемым синдромам дисконнекции. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) является доступным методом с высоким временным разрешением, параметры которого демонстрируют высокую диагностическую ценность при БА. В настоящем обзоре рассмотрены методы оценки дисконнекции и функциональные изменения при БА в качестве альтернативы дорогостоящим и сложным в применении биомаркерам, принятым в качестве диагностических на сегодняшний день. Совершенствование методов ранней неинвазивной диагностики заболевания способствует правильному диагнозу на доклинических и ранних этапах заболевания, что облегчит включение пациентов в клинические исследования профилактических мер и патогенетической терапии заболевания. Приведенные в статье данные свидетельствуют о высокой специфичности и чувствительности предложенных ЭЭГ-маркеров для ранней неинвазивной диагностики БА, способствующей своевременному началу терапии.

**Ключевые слова:** ЭЭГ, коннективность, нейрональные сети, теория графа, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения.

### Abstract

Dementia in Alzheimer's disease and other neurological disorders is the third leading cause of disability in the older population worldwide. Alzheimer's disease and other types of dementia are referred to as "dysconnection" syndromes. EEG is an accessible technique with high temporal resolution, the parameters of which demonstrate high diagnostic value in diagnosing Alzheimer's disease. The present review discusses techniques for assessing the abovementioned "dysconnection" and functional changes in Alzheimer's disease as an alternative option to expensive and difficult-to-use biomarkers accepted for diagnostics today. Improvement of the techniques for early non-invasive diagnostics of the disease contributes to correct diagnosing at preclinical and early stages of the disease which facilitates the enrollment of patients in clinical trials to study the disease preventive measures and pathogenetic therapy. The results presented in the article indicate high specificity and sensitivity of the proposed EEG markers for diagnosing Alzheimer's disease. The discussed markers can easily be applied for early non-invasive diagnostics which may lead to earlier start of therapeutic measures.

**Keywords:** EEG, connectivity, neural networks, graph theory, Alzheimer's disease, cognitive disorders.

*Ссылка для цитирования: Кожокару А.Б., Ажигова А.М., Ларкина Е.С. Применение электроэнцефалограммы в оценке функциональных изменений головного мозга при когнитивных нарушениях. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 78–83.*

Выраженные когнитивные нарушения занимают третье место среди всех случаев нетрудоспособности людей старшего возраста во всем мире [1]. Их этиологической причиной, согласно данным патологоанатомических исследований, в большинстве случаев являются болезнь Альцгеймера (БА), болезнь мелких сосудов или их сочетание [2].

Дегенеративный процесс при БА как следствие нарушения синаптической передачи [3] прогрессирует от задних отделов головного мозга последовательно к остальным регионам, приводя к атрофии гиппокампа,

височной, теменной и лобной долей, вплоть до глобальной атрофии головного мозга. Нарушение синаптической передачи и связей между различными отделами головного мозга, развивающихся параллельно с прогрессирующей дегенерацией серого вещества головного мозга, позволяет отнести БА, как и другие типы деменции, к так называемым синдромам дисконнекции [4–6].

Несмотря на отсутствие патогенетической терапии, замедляющей или останавливающей прогрессирование дегенеративного процесса, необходимо стремиться к ранней диагностике БА. Правильный и своевременно

поставленный диагноз способствует более раннему принятию мер по изменению образа жизни пациента и началу терапии, облегчает планирование ухода для семьи пациента и психологическую подготовку к дальнейшему развитию заболевания. В то же время совершенствование методов ранней неинвазивной диагностики заболевания необходимо для включения большего количества пациентов в клинические исследования, изучающие БА. С учетом прогнозируемого увеличения среднего возраста населения необходимость в ранних диагностических маркерах БА будет увеличиваться [7].

Для постановки вероятного и возможного диагноза БА в настоящее время рекомендованы следующие диагностические маркеры: позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой или с маркером амилоида – питтсбургской субстанцией В, анализ цереброспинальной жидкости на содержание бета-амилоидов А $\beta$ 42 и А $\beta$ 40 и тау-белков tTAU, pTAU [8]. Несмотря на доказанную диагностическую ценность, в настоящее время данные маркеры не находят широкого применения в практической деятельности. Одним из методов, изучаемых в качестве их альтернативы в ранней диагностике заболевания, может являться электроэнцефалограмма (ЭЭГ).

### Типы ЭЭГ-маркеров

Перспективные биомаркеры на основе ЭЭГ можно разделить на основные категории, а именно: основанные на замедлении ЭЭГ-сигнала, снижении сложности ЭЭГ-сигнала, уменьшении функциональной коннективности ЭЭГ между областями коры и изменении характеристик нейрональных сетей [9, 10].

Замедление ЭЭГ-сигнала оценивается по изменениям амплитуды, спектральной мощности ЭЭГ-сигналов или интервалов пересечения нуля [9, 11]. Снижение сложности ЭЭГ-сигнала при БА может быть измерено фрактальной размерностью методом Хигучи или сложностью Лемпеля – Зива [12]. Коннективность ЭЭГ, являющаяся мерой взаимодействия синхронных осцилляций, генерируемых нейронными сетями в различных частотных областях [13], определяется с помощью когерентности и корреляции [14] или индексов фазовой синхронизации (вероятность синхронизации [15], мнимая часть когерентности [16] и индекс фазового запаздывания [17]). Нейрональные сети оцениваются с помощью основных понятий математической теории графов, изложенных ниже [18].

### Роль альфа-осцилляций головного мозга

ЭЭГ-маркеры рассчитываются для каждого канала ЭЭГ в каждом из пяти частотных диапазонов ЭЭГ. Роль альфа-ритма, предположительно, заключается в активации коры при воздействии различных стимулов, что обеспечивает облегчение передачи сенсорных сигналов и процессы памяти [19–21]. Считается, что верхний альфа-диапазон (10–13 Гц) отражает нейронную активность, связанную с осмыслением и проработкой смысловой информации, а нижний альфа-диапазон (8–10 Гц) связан в первую очередь с подготовкой или мысленным предвосхищением [19, 22]. Кроме того, мощность альфа-осцилляций в затылочной доле связывают с функционированием холинергической системы базальных отделов переднего мозга, важной для

поддержания возбудительной активности коры и более высоких уровней когнитивных функций [23].

Существуют свидетельства возраст-зависимого замедления основной активности и повышения мощности тета-диапазона, связанного со здоровым старением/ нормальным когнитивным функционированием в пожилом возрасте при условии отсутствия замедления альфа-ритма [24]. Бета-колебания обычно связаны с двигательной активностью, включая наблюдение, образное представление и выполнение движений, а не с нейрокогнитивными функциями [25], однако появляются данные о том, что они могут быть ассоциированы с модуляцией в зрительной системе [26].

### Изменения электрической активности мозга при нормальном старении

Считается, что физиологическое старение сопровождается заметным снижением амплитуды альфа-активности (8–13 Гц), замедлением фоновой активности и глобальным увеличением мощности дельта- (1–4 Гц) и тета-ритмов (4–8 Гц) [19, 27].

Снижение амплитуды альфа-ритма коррелировало с глобальным уровнем когнитивных функций в исследовании С. Babiloni и соавт. (2006) [28]. Что касается увеличения мощности в тета-диапазоне, предполагается существование двух вариантов такого нарастания мощности тета-диапазона у пожилых людей. Иногда оно развивается в присутствии замедления основного альфа-ритма и связано с будущим выраженным снижением когнитивных функций [29]. При отсутствии альфа-замедления относительно увеличение мощности медленной активности, особенно тета-осцилляций, вероятно, свидетельствует о нормальных физиологических изменениях в функционировании мозга с возрастом [29, 30].

Активность корковых областей мозга в норме спонтанно меняется, вследствие чего их динамическое поведение является сложным [31]. Согласно данным F.M. Smits и соавт. (2016), сложность ЭЭГ в состоянии покоя возрастает от юности к зрелости и снижается у здоровых пожилых людей [32].

### Изменения электрической активности мозга при БА. Замедление ЭЭГ-сигнала

У пациентов на продромальной стадии БА замедление активности коры в задних отделах мозга, по-видимому, происходит в основном в дельта-диапазоне в затылочных отделах [33]. У пациентов, у которых уже развилась полная клиническая форма БА, в височно-теменных областях обнаруживается усиление как дельта-, так и тета-осцилляций – изменения, продемонстрировавшие связь со снижением когнитивного статуса [34]. По последним данным, снижение альфа-колебаний в затылочных областях в состоянии покоя с закрытыми глазами при одновременном увеличении плотности дельта-токов является ЭЭГ-маркером, обеспечивающим высокую чувствительность и специфичность в диагностике БА (чувствительность – 73.3%, специфичность – 78%, точность – 75.5%) [35].

### Изменение сложности сигнала

БА вызывает снижение активности нейронов мозга, что приводит к ослаблению способности мозга обра-

батьвать информацию [36]. Сложность ЭЭГ-сигнала потенциально является перспективным биомаркером [37], поскольку у пациентов с БА она значительно снижена [12, 36–38].

При БА сложность мозговой активности снижается, что наиболее выражено в височно-затылочной области, и снижение сложности ЭЭГ-сигналов коррелирует с когнитивными нарушениями [32]. Снижение сложности по критерию Лемпеля – Зива ( $p < 0.01$ ) в теменно-затылочных и задневисочных отделах продемонстрировало высокую диагностическую способность для БА: чувствительность 90.9% и специфичность 72.7% на электроде О1, чувствительность 72.7% и специфичность 90.9% на электродах Р3 и Р4 [39].

### Изменение когерентности ЭЭГ-сигналов

Снижение глобальной когерентности на частотах 1–30 Гц наблюдалось у пациентов с высоким риском развития деменции и коррелировало с уровнем когнитивных функций в исследовании Д.В. Лаптинской (2020) [40]. У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа снижение глобальной когерентности ЭЭГ было специфично для областей, связанных плотными узкими полосами длинных кортикокортикальных волокон, что соответствует анатомическому характеру поражений [41].

Статистически значимое снижение когерентности на ЭЭГ в альфа- и бета-диапазонах у пациентов с БА было продемонстрировано в ряде работ [24, 37, 42–45, 47]. Кроме того, у пожилых людей с положительными биомаркерами БА и легкими когнитивными нарушениями также выявлялись нарушения функциональной связности в альфа-диапазоне [45–47].

Помимо глобального снижения коннективности, доказаны и локальные нарушения коннективности в теменной и затылочной областях мозга, что соответствует представлениям о начале патологического процесса в этих зонах головного мозга [48–50].

### Теория графов

Теория графов – это математическая теория, характеризующая топологическую организацию и свойства различных сетей. Согласно этой теории системы образуются узлами, или вершинами, связи между которыми образуют грани. Теория графов применима к различным биологическим системам, в том числе и нейрональным сетям головного мозга, как на микро-, так и на макроуровне. На макроуровне вершинами в нейрональных сетях выступают различные области или доли мозга, а гранями – анатомические проводниковые пути или функциональные связи, направляющие информацию от одного отдела к другому [51]. Графы делятся на несколько типов: случайный, регулярный (граф-решетка) или сложный.

Нейрональные сети головного мозга относятся к сложным графам и организованы по типу «маленького мира», или «мир тесен». Все узлы в таких графах связаны между собой через относительно небольшое число шагов, несмотря на то, что большинство узлов поддерживают лишь несколько прямых связей – в основном в пределах группы соседей. Так как узлы оказываются связаны между собой всего через несколько промежуточных шагов, длина связей между ними очень коротка. Так как эффективность сети обратно пропорциональна

длине пути, благодаря короткой длине связей достигается оптимальная энергозатратность для передачи информации внутри сети.

Тип графа может быть установлен с помощью коэффициента кластеризации узлов как меры локальной коннективности сети и кратчайшей длины пути между узлами как меры глобальной эффективности нейрональной сети. Также для оценки степени выраженности организации графа по типу «маленький мир» используется индекс «маленького мира» – нормализованное соотношение коэффициента кластеризации к длине пути, отражающее локальную связность и глобальную интеграцию сети [51].

Так, сложные сети, в том числе графы «маленький мир», имеют высокий уровень локальной кластеризации среди узлов сети (что обеспечивает формирование семейств и высокую локальную эффективность передачи информации) и короткие пути глобального сообщения между всеми узлами сети. Они занимают промежуточное положение между случайными сетями, малая общая длина пути в которых связана с низким уровнем локальной кластеризации и регулярными сетями (графами-решетками), высокий уровень кластеризации в которых сопровождается большой длиной пути [51]. Потеря сетями свойств «маленького мира» приводит к приобретению более упорядоченной структуры, что уменьшает эффективность обмена информацией между разными отделами мозга в соответствии с теорией дисконнекции D'Amelio и Rossini [3].

### Изменения нейрональных сетей при нормальном старении и когнитивных нарушениях

Процессы старения модулируют функциональные сети мозга в верхнем альфа-диапазоне частот. F. Vecchio и соавт. (2014) показали, что в пожилом возрасте у здоровых людей наблюдаются изменения функциональной коннективности мозга: длина пути в дельта- и тета-диапазонах увеличивается, а в верхнем альфа-диапазоне частот (альфа-2-диапазоне – 10.5–13 Гц) уменьшается [52].

Применение теории графов к ЭЭГ показало, что сеть мозга здоровых пожилых людей по сравнению с пациентами с БА характеризуется большей выраженностью структуры «маленького мира» как показателя нормальной архитектуры сети в альфа-диапазоне и меньшей ее выраженностью в более высокочастотных диапазонах [53].

Развитие неэффективного случайного типа сети на фоне прогрессирования БА описано во многих исследованиях [10, 54, 55].

Так, при сравнении коннективности у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР), пациентов с БА и здоровых пожилых людей (контроль) были обнаружены следующие отличия: у пациентов с УКР отмечалось повышение коэффициента кластеризации в альфа-1-диапазоне при сравнении с группой контроля. Показатели пациентов с БА резко отличались от таковых группы контроля: увеличение длины пути в тета-диапазоне и коэффициента кластеризации в тета- и альфа-1-диапазонах, значительное снижение коэффициента «маленького мира» в тета-диапазоне. Таким образом, наиболее характерное отличие коннек-

тивности при БА по сравнению с нормальным старением проявлялось в тета-диапазоне [52].

По данным W. de Haan и соавт. (2009), у пациентов с БА было отмечено снижение коэффициента кластеризации в нижних частотах альфа- и бета-диапазонов и уменьшение длины пути в нижних альфа- и гамма-диапазонах. Длина пути в нижнем альфа-диапазоне положительно коррелировала с результатами MMSE (Mini-mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса): уменьшение длины пути в нижнем альфа-диапазоне было связано с более низкими клиническими оценками когнитивных функций [56].

C.J. Stam и соавт. (2007) обнаружили, что пациенты с БА демонстрируют увеличение длины пути в бета-диапазоне частот, что также может обуславливать снижение сложности сети, потерю свойств «маленького мира» и приобретение ею менее оптимальной организации [10].

В ряде исследований у пациентов с БА изменения нейрональных сетей носили локализованный характер. Связь локальных изменений функциональной связности нейрональных сетей с атрофией гиппокампа была продемонстрирована в исследовании F. Vecchio и соавт., в котором изучали корреляцию взвешенного коэффициента «маленького мира» (соотношение коэффициента кластеризации к длине пути как мера связности) с нормализованным объемом гиппокампа. Чем больше был объем гиппокампа, тем менее выражены были черты графа «мир тесен» в альфа-диапазоне и выше в дельта-, бета- и гамма-диапазонах, на основании чего был сделан вывод, что паттерн «малый мир» может представлять собой функциональный аналог структурной атрофии гиппокампа и дисконнекции связанных с ним сетей [58].

В исследовании M.M. Engels и соавт. (2015) функциональная связность в нижнем альфа-диапазоне была снижена в задних отделах мозга, а хабы (узлы с высокой центральностью, ключевые для передачи информации внутри сети) были смещены из задней в переднюю часть мозга, при этом снижение силы хабов в задних областях сопровождалось их повышением в передних областях. Эти изменения усиливались с прогрессированием заболевания [59]. В другой работе было показано преимущественное нарушение функциональной связности в задних отделах мозга, тогда как у пациентов с лобно-височной деменцией оно наблюдалось преимущественно в лобных отделах [57].

## Обсуждение

В настоящей статье рассмотрены различные ЭЭГ-маркеры, предлагаемые для диагностики БА: замедление ритмов, изменение сложности и когерентности сигналов, а также нарушения топологической организации нейрональных сетей. Приведены основные нейрофизиологические изменения электрической активности головного мозга при физиологическом старении. Понимание изменений активности, характерных для физиологического старения, необходимо в дифференциальной диагностике ЭЭГ-изменений, наблюдающихся у когнитивно сохранных пожилых и у пациентов с когнитивными нарушениями, а также для выделения чувствительных и специфичных маркеров БА в будущих исследованиях.

Так, физиологическое старение сопровождается заметным снижением амплитуды альфа-активности, замедлением фоновой активности, нарастанием медленной активности (увеличением мощности тета-осцилляций диффузно или в задних отведениях) [19, 27]. С возрастом у здоровых пожилых людей снижается сложность ЭЭГ-сигналов, а нейрональные сети характеризуются уменьшением длины пути в альфа-диапазоне, являющейся мерой эффективности обработки информации в сети [52].

У пациентов с продромальным периодом БА замедление активности коры в задних отделах мозга, по-видимому, происходит в основном в дельта-диапазоне [33]. Также у пациентов с продромальным периодом БА по сравнению со здоровыми пожилыми людьми уменьшается длина пути сети в тета-диапазоне [52]. В целом ЭЭГ-характеристики у данных пациентов занимают промежуточное положение между таковыми у здоровых добровольцев и пациентов с БА.

При БА замедление ритмов (снижение альфа-, нарастание тета- и дельта-осцилляций) является одним из самых устойчивых паттернов и коррелирует с глобальным уровнем когнитивных функций [28]. У пациентов с полной клинической формой БА в височно-теменных областях было обнаружено усиление как дельта-, так и тета-осцилляций [34]. Снижение амплитуды альфа-ритма при БА коррелирует с глобальным уровнем когнитивных функций [28]. Сложность сигнала при БА снижается в соответствии с нарушением когнитивных функций [32].

Снижение функциональной связности в альфа-диапазоне наблюдалось как у пожилых людей с положительными биомаркерами последующего прогрессирования в БА, так и у пациентов с развившимся заболеванием [45–47]. Применение теории графов к ЭЭГ показало, что сеть мозга здоровых пожилых людей характеризуется большей выраженностью структуры «маленького мира», особенно в альфа-диапазоне, и меньшей ее выраженностью в более высокочастотных диапазонах по сравнению с пациентами с БА [53]. Такое нарушение архитектуры «маленького мира» при БА ведет к развитию неэффективного, случайного типа сети [10].

Следует отметить, что изменения ЭЭГ-маркеров не только регистрируются наряду с принятыми для диагностики БА биомаркерами, но также коррелируют с клиническим снижением когнитивных функций и уменьшением объема гиппокампа, отражая преимущественную локализацию поражений при БА и характер распространения дегенеративного процесса.

## Заключение

Исследования связности при БА направлены на обнаружение ранних признаков дисконнекции различных отделов головного мозга. ЭЭГ, в отличие от магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, обладает высоким временным разрешением с возможностью регистрации изменений активности головного мозга с точностью до миллисекунд, что особенно информативно в изучении нейрофизиологических основ БА, с учетом, что синаптическая дисфункция является одним из наиболее ранних признаков БА.

Приведенные в статье данные свидетельствуют о высокой специфичности и чувствительности

предложенных ЭЭГ-маркеров для диагностики БА, а также их пригодности для ранней неинвазивной диагностики заболевания, позволяющей вовремя начать терапию и применить данные пациентов в клинических исследованиях с использованием данных маркеров.

### Литература

1. Prince M. et al. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
2. Chui H.C. et al. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies // *Alzheimers Res Ther.* – 2015. – V. 7. – № 1. – P. 21. DOI: 10.1186/s13195-015-0104-7.
3. D'Amelio M. et al. Brain excitability and connectivity of neuronal assemblies in Alzheimer's disease: from animal models to human findings // *Prog Neurobiol.* – 2012. – V. 99. – № 1. – P. 42–60. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.07.001.
4. Arendt T. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease // *Acta Neuropathol.* – 2009. – V. 118. – P. 167–179.
5. Delbeuck X. et al. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? // *Neuropsychol Rev.* – 2003. – V. 13. – P. 79–92.
6. Rossini P.M. et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts // *Clin Neurophysiol.* – 2020. – V. 131. – P. 1287–1310.
7. The World Alzheimer report 2018. London: Alzheimer's Disease International, 2018.
8. Janeiro M. et al. Biomarkers in Alzheimer's disease. *Advances in Laboratory Medicine // Avances en Medicina de Laboratorio.* – 2021. – V. 2. – № 1. – P. 27–37. DOI: 10.1515/almed-2020-0090.
9. Al-Nuaimi A.H. et al. Robust EEG based biomarkers to detect Alzheimer's disease // *Brain Sci.* – 2021. – V. 11. – P. 1026. DOI: 10.3390/brainsci11081026.
10. Stam C.J. et al. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease // *Cereb Cortex.* – 2007. – V. 17. – P. 92–99.
11. Signorino M. et al. EEG spectral analysis in vascular and Alzheimer dementia // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1995. – V. 94. – P. 313–325.
12. Al-Nuaimi A.H.H. et al. Complexity measures for quantifying changes in electroencephalogram in Alzheimer's disease // *Complexity.* – 2018. – P. 1–12.
13. Nunez P. Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG // *Behav Brain Sci.* – 2000. – V. 23. – № 3. – P. 371–398. DOI: 10.1017/S0140525X00003253.
14. Nunez P.L. et al. EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1997. – V. 103. – № 5. – P. 499–515. DOI: 10.1016/s0013-4694(97)00066-7.
15. Stam C.J. et al. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets // *Physica D: Nonlinear Phenomena.* – 2002. – V. 163. – № 3–4. – P. 236–251.
16. Nolte G. et al. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency // *Clin Neurophysiol.* – 2004. – V. 115. – P. 2292–2307. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.04.029.
17. Stam C.J. et al. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multichannel EEG and MEG with diminished bias from common sources // *Hum Brain Mapp.* – 2007. – V. 28. – P. 1178–1193. DOI: 10.1002/hbm.20346.
18. Bullmore E. et al. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nat Rev Neurosci.* – 2009. – V. 10. – № 3. – P. 186–198. DOI: 10.1038/nrn2575.
19. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain Res. Rev.* – 1999. – V. 29. – P. 169–195.
20. Pfurtscheller G. Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1992. – V. 83. – P. 62–69.
21. Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles // *Clin Neurophysiol.* – 1999. – V. 110. – P. 1842–1857.
22. Klimesch W. EEG-alpha rhythms and memory processes // *Int J Psychophysiol.* – 1997. – V. 26. – P. 319–340.
23. Sarter M. et al. Cortical acetylcholine, reality distortion, schizophrenia, and Lewy body dementia: too much or too little cortical acetylcholine? // *Brain Cogn.* – 1998. – V. 38. – P. 297–316.
24. Rossini P.M. et al. Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration // *Prog Neurobiol.* – 2007. – V. 83. – P. 375–400.
25. Honaga E. et al. Post-movement beta rebound abnormality as indicator of mirror neuron system dysfunction in autistic spectrum disorder: an MEG study // *Neurosci Lett.* – 2010. – V. 478. – P. 141–145.
26. Kurimoto R. et al. Induced oscillatory responses during the Sternberg's visual memory task in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment // *Neuroimage.* – 2012. – V. 59. – P. 4132–4140.
27. Klass D.W. et al. Electroencephalography of the elderly // *J Clin Neurophysiol.* – 1995. – V. 12. – P. 116–131.
28. Babiloni C. et al. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study // *Clin Neurophysiol.* – 2006. – V. 117. – P. 252–268.
29. Finnigan S. et al. Resting EEG theta power correlates with cognitive performance in healthy older adults // *Psychophysiology.* – 2011. – V. 48. – P. 1083–1087.
30. Hartikainen P. et al. Aging and spectral analysis of EEG in normal subjects: a link to memory and CSF AChE // *Acta Neurol Scand.* – 1992. – V. 86. – P. 148–155.
31. Tononi G. et al. Complexity and coherency: integrating information in the brain // *Trends Cogn Sci.* – 1998. – V. 2. – P. 474–484.

32. Smits F. et al. Electroencephalographic fractal dimension in healthy ageing and Alzheimer's disease // *PLoS One*. – 2016. – V. 11. – P. e0149587.
33. Fernández A. et al. MEG delta mapping along the healthy aging-Alzheimer's disease continuum: diagnostic implications // *J Alzheimer's Dis.* – 2013. – V. 35. – № 3. – P. 495–507.
34. Fernández A. et al. Correlations of hippocampal atrophy and focal low-frequency magnetic activity in Alzheimer disease: volumetric MR imaging-magnetoencephalographic study // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2003. – V. 24. – P. 481–487.
35. Babiloni C. et al. Classification of single normal and Alzheimer's disease individuals from cortical sources of resting state EEG rhythms // *Front Neurosci.* – 2016. – V. 10. – P. 47.
36. Besthorn C. et al. Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1995. – V. 95. – P. 84–89.
37. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease // *Clin Neurophysiol.* – 2004. – V. 115. – P. 1490–1505.
38. McBride J.C. et al. Spectral and complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2014. – V. 114. – P. 153–163.
39. Abásolo D. et al. Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel–Ziv complexity and central tendency measure // *Med Eng Phys.* – 2006. – V. 28. – № 4. – P. 315–322. DOI: 10.1016/j.medengphy.2005.07.004.
40. Laptinskaya D. et al. Global EEG coherence as a marker for cognition in older adults at risk for dementia // *Psychophysiology.* – 2020. – V. 57. – P. e13515.
41. Leuchter A.F. et al. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia // *Brain.* – 1992. – V. 115. – P. 1543–1561.
42. Hogan M.J. et al. Memory-related EEG power and coherence reductions in mild Alzheimer's disease // *Int J Psychophysiol.* – 2003. – V. 49. – № 2. – P. 147–163.
43. Uhlhaas P.J. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology // *Neuron.* – 2006. – V. 52. – № 1. – P. 155–168. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.09.020.
44. Brunovsky M. et al. Objective assessment of the degree of dementia by means of EEG // *Neuropsychobiology.* – 2003. – V. 48. – № 1. – P. 19–26. DOI: 10.1159/000071824.
45. Canuet L. et al. Network disruption and cerebrospinal fluid amyloid-beta and phospho-tau levels in mild cognitive impairment // *J Neurosci.* – 2015. – V. 35. – P. 10325–10330.
46. Rossini P.M. et al. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms // *Neuroscience.* – 2006. – V. 143. – P. 793–803.
47. Hata M. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease correlate with electroencephalography parameters assessed by exact low-resolution electromagnetic tomography (eLORETA) // *Clin EEG Neurosci.* – 2017. – V. 48. – P. 338–347.
48. Ferreira D. et al. Meta-review of CSF core biomarkers in Alzheimer's disease: the state-of-the-art after the new revised diagnostic criteria // *Front Aging Neurosci.* – 2014. – V. 6. – P. 47.
49. Dubois B. et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria // *Lancet Neurol.* – 2014. – V. 13. – P. 614–629.
50. Vickers J.C. et al. The cause of neuronal degeneration in Alzheimer's disease // *Prog Neurobiol.* – 2000. – V. 60. – P. 139–165.
51. He Y. et al. Graph theoretical modeling of brain connectivity // *Curr Opin Neurol.* – 2010. – V. 23. – P. 341–350.
52. Vecchio F. et al. Human brain networks in physiological aging: a graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data // *J Alzheimers Dis.* – 2014. – V. 41. – P. 1239–1249.
53. Miraglia F. et al. EEG characteristics in “eyes-open” versus “eyes-closed” conditions: small-world network architecture in healthy aging and age-related brain degeneration // *Clin Neurophysiol.* – 2016. – V. 127. – P. 1261–1268.
54. Wang R.F. et al. Decreased coherence and functional connectivity of electroencephalograph in Alzheimer's disease // *Chaos.* – 2014. – V. 24. – P. 033136.
55. Sanz-Arigita E.J. et al. Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: graph analysis of FMRI resting-state functional connectivity // *PLoS One.* – 2010. – V. 5. – № 11. – P. e13788. DOI: 10.1371/journal.pone.0013788.
56. De Haan W. et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory // *BMC Neurosci.* – 2009. – V. 10. – P. 101.
57. Yu M.C. et al. Different functional connectivity and network topology in behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: an EEG study // *Neurobiol Aging.* – 2016. – V. 42. – P. 150–62.
58. Vecchio F. et al. "Small World" architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer's disease: a study via graph theory from EEG data // *Brain Imaging Behav.* – 2017. – V. 11. – № 2. – P. 473–485.
59. Engels M.M. et al. Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: an EEG study // *BMC Neurol.* – 2015. – V. 15. – P. 145.