

KN0-0903-3705

## بررسی خصوصیات مغز بزرگسالان جوان و پیر با استفاده از

### تجزیه و تحلیل اتصالات عملکردی

سعید ایمان پرست<sup>۱</sup> Saeed.imanparast@yahoo.comوحید رنجبر عین الدین<sup>۲</sup> v.ranjbar98@ms.tabrizu.ac.ir<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد، مهندسی پزشکی \_ بیوالکتریک، دانشگاه تبریز، ایران<sup>۲</sup> کارشناسی ارشد، مهندسی پزشکی \_ بیوالکتریک، دانشگاه تبریز، ایران

**چکیده:** شبکه های عملکردی مغز با افزایش سن دچار تغییر می شوند. هدف ما در این پژوهش ارزیابی کارایی داده های الکتروانسفالوگرافی<sup>۱</sup> برای تشخیص شبکه های عملکردی مغز بزرگسالان (پیر و جوان) و شناسایی نوع اتصالات عملکردی در این بازه سنی می باشد. برای این پژوهش سیگنال *EEG* حالت استراحت در دو گروه سنی جوان و پیر در حالت چشم باز با ۶۴ الکتروود ضبط شده است. با افزایش سن، ما کاهش عملکرد اتصالات مغزی در باندهای تتا، آلفا و گاما و افزایش عملکرد در باند بتا را مشاهده کرده ایم. بیشتر اتصالات شامل الکتروودهای نواحی آهیانه ای، گیجگاهی و پیشانی و تقریباً دو سوم اتصالات مربوط به الکتروودهای پس سری، کاهش ارتباطات مغزی با افزایش سن را نشان داده است. تقریباً بیش از نیمی از اتصالات که مربوط به الکتروودهای مرکزی می باشند. افزایش ارتباطات مغزی، با افزایش سن را نشان داده اند. یافته های ما کاهش اتصالات در شبکه های اصلی و باندهای فرکانسی مرتبط با توجه و آگاهی و همچنین افزایش اتصالات شبکه های عملکردی حسی حرکتی را با افزایش سن در حالت استراحت را نشان می دهد.

**کلید واژه ها:** اتصالات مغزی، الکتروانسفالوگرام، شبکه های عملکردی.

می تواند مربوط به سلول های عصبی منفرد، جمعیت های عصبی و یا مناطق مغزی تفکیک شده باشد. به نظر می رسد تعاملات شبکه های مغزی هم به صورت محلی و هم بین نواحی دوردست مغز وجود دارد. نواحی که به صورت محلی فعالیت می کنند علاوه بر داشتن ارتباطات با سایر نواحی، به صورت مجزا نیز فعالیت می کنند که به این شبکه ها، شبکه های جهان کوچک گفته می شود [۱-۴].

افزایش سن با کاهش تدریجی در شناخت، به ویژه در حوزه های توجه، حافظه و عملکرد اجرایی همراه است. در حالی که تحقیقات بسیاری در مورد بررسی تغییرات پاتوفیزیولوژیکی که بیماری آلزایمر و سایر اختلالات تخریب عصبی مربوط به سن را مشخص می کند،

#### ۱. مقدمه

مغز یک سیستم پیچیده و یکپارچه است که می تواند بعنوان شبکه ای از مناطق مرتبط به هم تصور شود بطوریکه این شبکه ها همیشه در تعامل هستند تا عملکردهای حرکتی، شناختی و ادراکی به درستی انجام شود. اتصالات مغزی به الگویی از پیوندهای مختلف بین واحدهای مختلف سیستم عصبی اشاره دارد که این واحدها



عنوان مثال، نوسانات باند تتا با رفتارهای وابسته به ناحیه هیپوکامپ مانند جهت‌یابی فضایی و یادگیری مرتبط هستند و همچنین این سیگنال در مناطق مختلف مغز مثل پیشانی<sup>۴</sup> و آهیانه‌ای<sup>۵</sup> در انجام کارهای مربوط حافظه و توجه افزایش می‌یابد. نوسانات باند آلفا در مناطق پس‌سری<sup>۶</sup> غالب هستند، به ویژه در هنگام بیدار شدن از خواب با چشمان بسته، و همچنین تصور می‌شود با محافظت از گیرنده‌های حسی برای محافظت از اطلاعاتی که بصورت آنلاین دریافت می‌شود، نقش مهمی در توجه و حافظه فعال دارد. نوسانات باند بتا با فعالیت شبکه حسی-حرکتی مرتبط هستند. از طرف دیگر، نوسانات باند گاما با طیف وسیعی از فرآیندهای حسی و شناختی همراه بوده است، اگرچه به نظر می‌رسد تحت تأثیر نویزهای عضلات و الکتریسیته است [۱۵-۱۲].

اتصالات عملکردی در باندهای فرکانسی خاص را می‌توان با استفاده از رکوردهای EEG تخمین زد. تغییرات خاص فرکانس در اتصالات عملکردی در طول عمر قبلاً گزارش شده است. اسمیت و همکاران در سال ۲۰۱۲ با استفاده از EEG در حالت استراحت، تغییرات ارتباطات عملکردی مغز را از سنین ۵ تا ۷۱ سال بررسی کردند. آن‌ها افزایش قابل توجهی در اتصالات عملکردی تتا، آلفا و بتا را از کودکی تا نوجوانی گزارش دادند که با سرعت کمتری تا بزرگسالی ادامه یافت بطوری که در نهایت عملکرد تتا، آلفا و بتا در سنین بالای ۵۰ سال کاهش یافت. میکلوینیس و همکاران در سال ۲۰۰۹ از EEG در حالت استراحت و در حالت انجام وظیفه (تفکر ریاضی) از بیست کودک و بیست بزرگسال جوان استفاده کردند و ارتباطات بتا و گامای پایین تری را در هر دو حالت استراحت و در حین انجام کار در بزرگسالان گزارش کردند. ویساتا و همکاران در سال ۲۰۱۴ از EEG حالت استراحت در گروهی از ۱۷/۷۷۲ راننده حرفه‌ای سالم با میانگین سنی ۴۳/۲ سال استفاده کردند و گزارش دادند که میانگین اتصالات عملکردی در کل پوست سر با افزایش سن در گروه بتا افزایش یافته و با افزایش سن این اتصالات در باند تتا و آلفا کاهش می‌یابد. با این حال، چگونگی تغییرات ارتباطات عملکردی خاص با فرکانس با افزایش سن هنوز ناشناخته است [۲۲-۱۶].

انجام شده است، اما در مورد فرآیندهای عصبی موثر در شناخت پیری طبیعی و غیرپاتولوژیک، اطلاعات بسیار کمی در دست است. درک بیشتری از اساس نوروفیزیولوژی روند پیری انسان سالم ممکن است برای ابداع رویکردهای درمانی جدید برای کاهش یا معکوس کردن رشد شناختی مربوط به سن بسیار مهم باشد [۴-۷].

اتصالات شبکه‌های مغزی در حالت استراحت در پیری کاهش می‌یابد. استفاده از کاهش سن مربوط به fMRI<sup>۱</sup> در اتصال عملکردی حالت استراحت در شبکه حالت پیش فرض<sup>۲</sup> (DMN) و شبکه شبکه توجه پشتی<sup>۳</sup> (DAN) مشاهده شده است. این دو شبکه به شدت در توجه، حافظه و عملکردهای اجرایی دخیل هستند [۸،۹].

DMN مجموعه‌ای از مناطق فعال در حالت استراحت را شامل می‌شود که در زیر بیان شده است [۱۰].

prefrontal cortex, Inferior parietal, Hippocampus and the posterior

DAN نیز شامل مجموعه‌ای از مناطق مغز است که در زیر بیان شده است [۱۰].

Prefrontal, Anterior cingulate and posterior parietal cortices

لازم به ذکر است که تغییرات مربوط به سن در شبکه‌های موتوری ممکن است متفاوت‌تر از شبکه‌های DMN و DAN باشد.

EEG یک روش غیرتهاجمی برای ثبت فعالیت قشر مغز از طریق پوست سر است. در حالی که وضوح مکانی EEG در مقایسه با fMRI محدود است، اما دقت بالای زمانی آن امکان اندازه‌گیری نوسانات عصبی را که در محدوده زمانی میلی‌ثانیه رخ می‌دهد به دلیل فعالیت همزمان و ریتمیک جمعیت‌های سلول‌های عصبی ایجاد می‌کند را میسر می‌سازد [۱۱]. این فعالیت نوسانی می‌تواند نقشی اساسی در هماهنگی فعالیت در شبکه‌های بزرگ مغزی ایفا کند بطوریکه توزیع جریان اطلاعات را بین مناطق مغزی هنگامی که نوسانات بین مناطق هماهنگ می‌شوند را تسهیل می‌کند. نوسانات عصبی به باندهای فرکانسی خاص دسته‌بندی می‌شوند، که هر یک نشان‌دهنده فعالیت عصبی در ساختارهای خاص مغز و تحت شرایط مختلف مغز است. به

<sup>۴</sup> Frontal Lobe

<sup>۵</sup> Parietal Lobe

<sup>۶</sup> Occipital Lobe

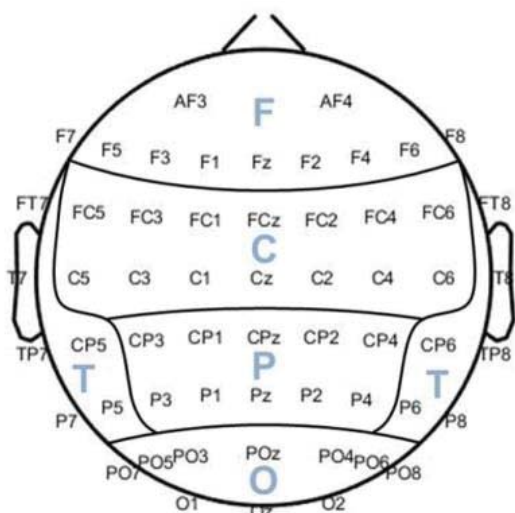
<sup>۱</sup> Functional magnetic resonance imaging (fMRI)

<sup>۲</sup> Default Mode Network (DMN)

<sup>۳</sup> Dorsal Attention Network (DAN)

همچنین کانال‌هایی که در هنگام ضبط قطع شده بودند یا تحت تأثیر نویز بودند، حذف شده‌اند. داده‌ها با استفاده از فیلتر پاسخ ضربه محدود سینک شده با پنجره همینگ (۴۵-۱ هرتز) فیلتر شده‌اند. تجزیه و تحلیل اجزای مستقل (ICA)<sup>۱</sup> برای اصلاح آرتیفکت‌ها غیرفیزیولوژیکی (به‌عنوان مثال پلک زدن چشم و فعالیت عضلات پوست سر) انجام شده است. کانال‌های گمشده با استفاده از درون‌یابی کروی بسیار سریع درون‌یابی شده‌اند [۲۳-۲۵].

ما سه دقیقه داده مداوم EEG در حالت استراحت (چشم باز) برای این پژوهش استفاده کرده‌ایم.



شکل ۱. تخمین تقریبی الکترودها

## ۲.۱. ماتریس اتصالات

ما ماتریس‌های اتصالات عملکردی را برای هر شرکت‌کننده با استفاده از انسجام موهومی<sup>۲</sup> در باندهای فرکانس تتا، آلفا، بتا و گاما ساخته‌ایم. قسمت I ام از دوره زمانی I ام با  $X_{i,l}$  نشان داده می‌شود و تبدیل فوریه آن با  $X_{i,l}$  نشان داده می‌شود. ماتریس متقابل طیفی<sup>۳</sup> به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$S_{i,j} = \frac{1}{N} \sum_{l=1}^K X_{i,l}^* X_{j,l} \quad (1)$$

هدف ما در این پژوهش بررسی این موضوع است که آیا EEG فردی در حالت استراحت می‌تواند برای تشخیص مغز پیر و جوان استفاده شود؟

## ۲. روش تهیه مقاله

داده‌های EEG حالت استراحت از ۲۲ بزرگسال جوان ۱۹ تا ۳۷ ساله (میانگین ۲۴/۳ سال، ۹ مرد) و ۲۲ فرد مسن ۶۳ تا ۸۵ سال (میانگین ۷۱ سال، ۹ مرد) مطابق با نظرسنجی دستی Flinders ضبط شده است.

داده‌های EEG با استفاده از یک سیستم EEG ASA Lab یا یک سیستم TMSi EEG با استفاده از یک کلاه اصلی Waveguard با ۶۴ الکترود Ag-AgCl در موقعیت استاندارد ۱۰-۱۰، استفاده شده است.

از هر شرکت‌کننده از بیش از یک رکورد استفاده شده است. مجموعه داده شامل دو جلسه ضبط در حالت استراحت برای هر شرکت‌کننده بوده است که با فاصله حداقل ۷ روز ضبط شده است.

شرکت‌کنندگان موافقت کتبی آگاهانه را مطابق با اعلامیه انجمن پزشکی جهانی هلسینکی برای شرکت در این مطالعه اعلام کردند. تأیید اخلاقی توسط کمیته اخلاق تحقیقات انسانی دانشگاه آدلاید و کمیته اخلاق تحقیقات انسانی دانشگاه استرالیای جنوبی ارائه شده است.

شرکت‌کنندگان آموزش داده شد تا یک نقطه ثابت را مشاهده کنند، ساکت بنشینند، ساکت و آرام باشند تا از پلک زدن زیاد خودداری کنند.

سیگنال‌ها با ۲۰۴۸ هرتز نمونه برداری شده، ۲۰ بار تقویت و فیلتر شده‌اند (بالاگذر، DC؛ پایین‌گذر ۵۵۳ هرتز) و به میانگین همه الکترودها ارجاع داده شده است. امپدانس زیر ۵ کیلو اهم نگه داشته شده و داده‌های ثبت شده برای تجزیه و تحلیل آفلاین در رایانه ذخیره شده است. برای پردازش و تجزیه و تحلیل داده‌های EEG از متلب ۲۰۱۹ استفاده شده است. سیگنال‌های EEG به دوره‌های ۱ ثانیه تقسیم شده و میانگین اولیه از مجموعه داده‌های EEG شده است.

<sup>۳</sup> cross-spectral

<sup>۱</sup> Independent component analysis(ICA)

<sup>۲</sup> imaginary coherence

### ۳. نتایج

ما طیف قدرت را برای بزرگسالان جوان و مسن برای باندهای تتا، آلفا، بتا و گاما رسم کرده‌ایم. برای بزرگسالان مسن، به ترتیب برای باندهای تتا و آلفا، محدوده فرکانسی ۴ تا ۶ هرتز و ۷ تا ۱۳ هرتز در نظر گرفته شده است، در حالی که برای بزرگسالان جوان، ۴ تا ۷ هرتز و ۸ تا ۱۳ هرتز انتخاب شده است. باند بتا را برای بزرگسالان جوان و مسن ۱۴ تا ۳۰ هرتز و باند گاما ۳۱ تا ۴۵ هرتز در نظر گرفته شده است. همانطور که گفته شد، هدف اصلی ما در این پژوهش شناسایی تفاوت‌های مربوط به سن در اتصالات عملکردی است.

### ۴. بحث

بیشترین سهم در مقایسه اتصالات مغز افراد جوان از افراد مسن، ناشی از کاهش اتصالات عملکردی در نواحی آهیانه‌ای، گیجگاهی و پیشانی در افراد مسن نسبت به افراد جوان به ویژه در باند آلفا می‌باشد. همچنین ما یک افزایش وابسته به سن در اتصالات عملکرد الکترودهای تقریبی مناطق موتوری در باند بتا را مشاهده کردیم. یافته‌های ما کاهش اتصالات در شبکه‌های اصلی و باندهای فرکانسی مرتبط با توجه و آگاهی و افزایش قدرت شبکه‌ها و باند فرکانس مرتبط با نواحی کنترل موتوری طبق فرآیندپیری را نشان می‌دهد.

پیری با تغییراتی در شبکه‌های عملکردی مغز مشخص می‌شود. اتصالات عملکردی حالت استراحت معمولاً در فرآیند پیری سالم کاهش می‌یابد. کاهش اتصالات باند آلفا در نواحی آهیانه‌ای و پیشانی در افراد مسن نسبت به بزرگسالان جوان ممکن است منعکس‌کننده تغییرات در سطح توجه و تحریک در این افراد باشد. با استفاده از داده‌های EEG و MEG، کاهش اتصالات باند آلفا در نواحی آهیانه‌ای، گیجگاهی و پیشانی در اختلالات شناختی خفیف پاتولوژیک و زوال عقل مشاهده شده است.

در حالی که ویژگی‌های نتایج برای باندهای آلفا، تتا و گاما همگی کاهش اتصالات عملکردی با افزایش سن را نشان می‌دهد، اتصالات باند بتا افزایش اتصالات در افراد مسن نسبت به بزرگسالان جوان را نشان می‌دهد بطوری که ۱۷٪ از وزن کل ویژگی را تشکیل می‌دهد.

در عبارت بالا عبارت \* بیانگر مزدوج مختلط و N بیانگر تمام دوره‌ها می‌باشد. پیوستگی بین سری زمانی  $\lambda_m$  و  $\lambda_n$  با عبارت زیر تعریف می‌شود.

$$C_{i,j} = \frac{S_{i,j}}{\sqrt{S_{i,i}S_{j,j}}} \quad (2)$$

مقدار مطلق انسجام موهومی بین هر دو الکتروود EEG، طبق رابطه زیر محاسبه می‌شود.

$$J_{p,q} = |\zeta(C_{i_m,j_n})| \quad (3)$$

در عبارت بالا  $\zeta(\cdot)$  بیانگر قسمت موهومی می‌باشد. برای محاسبه ماتریس اتصالات، ماتریس J با استفاده از روش Jackknife تقسیم بندی شده است. برای محاسبه اتصالات عملکردی، ما از نرم افزار Brainstorm استفاده کرده‌ایم.

### ۲.۲. آزمون‌های آماری

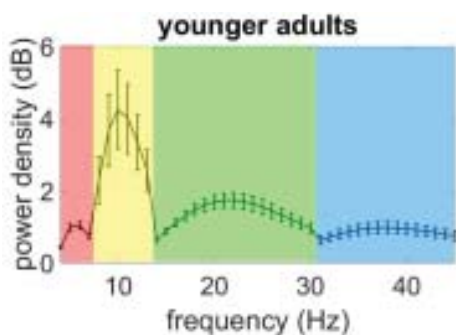
ما با استفاده از آزمون Mann Whitney U و بر اساس فاصله الکتروود تا الکتروود اقلیدسی، ارتباطاتی را که با افزایش سن کاهش یافته اند با ارتباطاتی که با افزایش سن افزایش یافته‌اند را مقایسه کرده‌ایم. مقادیر  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

### ۲.۳. ارزیابی تغییرات D-Dimer در طول عفونت کوید-۱۹ و پنومونی باکتریایی

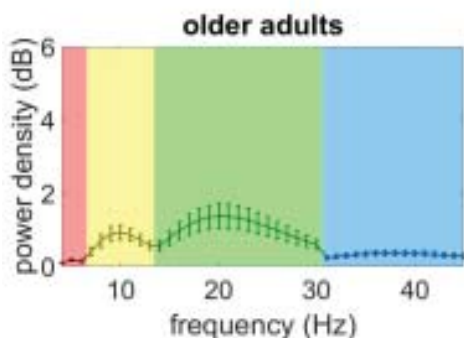
بررسی‌های مقایسه‌ای بین افراد دارای کوید-۱۹ و پنومونی باکتریایی نشان داد که سطح D-Dimer در هر دو بیماری افزایش می‌یابد؛ اما در کوید-۱۹ این افزایش بسیار بالاتر می‌باشد؛ در بیماران کوید-۱۹ به علت افزایش ویسکوزیته خون ناشی از تب بالا و تعریق زیاد، فعالیت سیستم انعقادی افزایش می‌یابد؛ ریسک فاکتورهایی مثل بستری بودن طولانی‌مدت، چاقی و سن بالا هم به افزایش خطر بروز ترومبوز کمک می‌کند؛ این موارد باعث افزایش D-Dimer شده و نیاز به مصرف ضد انعقادها را بیشتر می‌کند؛ با کاهش التهاب و بهبودی بیمار، سطح D-Dimer در اکثر بیماران، کاهش می‌یابد؛ در حالی که برخلاف تصور، در بعضی از این بیماران مقدار D-Dimer همچنان بالا می‌ماند؛ این موضوع ادامه مصرف ضد انعقاد را در این بیماران به منظور جلوگیری از بروز ترومبوز وریدی توجیه می‌کند [۱۲].

این مطالعه محدودیت‌هایی داشته است. اولاً، EEG از وضوح مکانی ضعیفی برخوردار بوده و سیگنال‌هایی که ثبت می‌شوند می‌توانند تحت تأثیر هدایت حجم<sup>۱</sup> قرار بگیرند. ما سعی کرده ایم با استفاده از اندازه‌گیری محافظه کارانه اتصالات عملکردی، این اثر را کاهش دهیم. با این حال، ممکن است اثرات هدایت حجم به طور کامل از بین نرود. دوماً، توجه به این نکته مهم است که استفاده از فاصله اقلیدسی بین الکترودها فاصله نمی‌تواند به طور کامل منعکس‌کننده اتصالات فیزیکی باشد. به طور خلاصه، ما نشان داده‌ایم که می‌توان از دادگان EEG حالت استراحت فردی برای طبقه‌بندی مغز بزرگسالان جوان از مغز بزرگسالان مسن استفاده کرد، این امر امکان درک بیشتر اتصالات عملکردی را به عنوان مکانیزمی که تغییرات رفتار انسان با افزایش سن را نشان می‌دهد، ایجاد می‌کند.

بطور خلاصه این پژوهش کاهش اتصالات عملکردی نواحی آهیانه‌ای، گیجگاهی و پیشانی و افزایش اتصالات عملکردی مناطق حرکتی با افزایش سن را نشان می‌دهد. این یافته‌ها همچنین بر نقش اتصالات باند فرکانسی آلفا در توصیف پیری تأکید می‌کند.

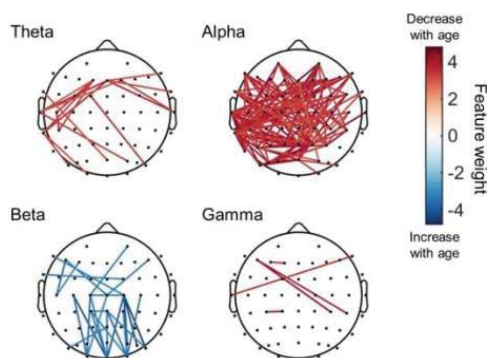


(a)



(b)

نوسانات عصبی در باند فرکانسی بتا به شدت با فعالیت شبکه‌های حسی-حرکتی (موتور کورتکس) و انعطاف‌پذیری در افراد سالم مرتبط است. ویژگی‌های باند بتا در این مطالعه بیشتر شامل الکترودهای مرکزی دربرگیرنده شبکه‌های حسی-حرکتی است. مطالعات FMRI نیز افزایش عملکرد مربوط به سن در شبکه‌های حسی-حرکتی را نشان داده است (البته در انجام وظیفه) که منعکس‌کننده تفکیک عملکردی در مناطق حسی-حرکتی می‌باشد. در با توجه به این که در مورد نقش باند بتا در حالت استراحت در پیری کمتر مطالعه شده است، برخی شواهد نشان می‌دهد که با افزایش سن قدرت باند بتا در حالت استراحت افزایش یافته و با عدم همگام‌سازی در حین حرکت همراه است، که احتمالاً می‌تواند نشان‌دهنده تغییرات تعادل بین مهار گلوتاماترژیک در موتور کورتکس افراد سالخورده باشد. نتایج ما افزایش اتصالات عملکردی باند بتا و کاهش اتصالات عملکردی باند تتا و آلفا با افزایش سن را نشان می‌دهد که با پژوهش‌های قبلی انجام شده مطابق است [۳۱-۲۶].



شکل ۳. نمایش ویژگی‌های نتایج با کاهش وزن با افزایش سن (قرمز) و ویژگی‌های نتایج با افزایش وزن با افزایش سن (آبی) در باندهای فرکانس تتا، آلفا، بتا و گاما

\volume conduction



- شکل ۲. متوسط طیف‌های قدرت استخراج شده با استفاده از نرم‌افزار **Brainstorm** در تمام الکترودها برای (a) افراد جوان و (b) افراد مسن. سایه قرمز نشان‌دهنده باند تتا، سایه زرد نشان‌دهنده باند آلفا، سایه سبز نشان‌دهنده باند بتا و سایه آبی نشان‌دهنده باند گاما می‌باشد.
۴. مراجع
- [1] H.-J. Park and K. Friston, "Structural and functional brain networks: from connections to cognition," *Science*, vol. 342, 2013.
  - [2] V. K. Jirsa and A. R. McIntosh, *Handbook of brain connectivity* vol. 1: Springer, 2007.
  - [3] K. J. Friston, "Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis," *Human brain mapping*, vol. 2, pp. 56-78, 1994.
  - [4] D. Schubert, R. Kötter, and J. F. Staiger, "Mapping functional connectivity in barrel-related columns reveals layer- and cell type-specific microcircuits," *Brain Structure and Function*, vol. 212, pp. 107-119, 2007.
  - [5] J. Bijsterbosch and C. Beckmann, *An introduction to resting state fMRI functional connectivity*: Oxford University Press, 2017.
  - [6] C. J. Honey, O. Sporns, L. Cammoun, X. Gigandet, J.-P. Thiran, R. Meuli, et al., "Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, pp. 2035-2040, 2009.
  - [7] E. W. Lang, A. M. Tomé, I. R. Keck, J. Górriz-Sáez, and C. G. Puntonet, "Brain connectivity analysis: a short survey," *Computational intelligence and neuroscience*, 2012.
  - [8] M. Rubinov and O. Sporns, "Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations," *Neuroimage*, vol. 52, pp. 1059-1069, 2010.
  - [9] B. He, L. Astolfi, P. A. Valdés-Sosa, D. Marinazzo, S. O. Palva, C.-G. Bénar, et al., "Electrophysiological brain connectivity: theory and implementation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 66, pp. 2115-2137, 2019.
  - [10] S. E. Petersen and O. Sporns, "Brain networks and cognitive architectures," *Neuron*, vol. 88, pp. 207-219, 2015.
  - [11] B. Thomas Yeo, F. M. Krienen, J. Sepulcre, M. R. Sabuncu, D. Lashkari, M. Hollinshead, et al., "The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity," *Journal of neurophysiology*, vol. 106, pp. 1125-1165, 2011.
  - [12] A. Fornito, A. Zalesky, and E. Bullmore, *Fundamentals of brain network analysis*: Academic Press, 2016.
  - [13] J. W. Choi and K. H. Kim, "Methods for functional connectivity analysis," in *Computational EEG Analysis*, ed: Springer, 2018, pp. 125-145.
  - [14] A. M. Bastos and J.-M. Schoffelen, "A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls," *Frontiers in systems neuroscience*, vol. 9, p. 175, 2016.
- [15] C. Tallon-Baudry and O. Bertrand, "Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation," *Trends in cognitive sciences*, vol. 3, pp. 151-162, 1999.
  - [16] S. Baillet, J. C. Mosher, and R. M. Leahy, "Electromagnetic brain mapping," *IEEE Signal processing magazine*, vol. 18, pp. 14-30, 2001.
  - [17] P. Ritter and A. Villringer, "simultaneous EEG-fMRI," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 30, pp. 823-838, 2006.
  - [18] S. Sanei and J. Chambers, "Introduction to EEG
  - [19] D. Cordes, V. M. Haughton, K. Arfanakis, J. D. Carew, P. A. Turski, C. H. Moritz, et al., "Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data," *American journal of neuroradiology*, vol. 22, pp. 1326-1333, 2001.
  - [20] M. D. Greicius, B. Krasnow, A. L. Reiss, and V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, pp. 253-258, 2003.
  - [21] A. L. Cohen, D. A. Fair, N. U. Dosenbach, F. M. Miezin, D. Dierker, D. C. Van Essen, et al., "Defining functional areas in individual human brains using resting functional connectivity MRI," *Neuroimage*, vol. 41, pp. 45-57, 2008.
  - [22] A. C. Kelly, A. Di Martino, L. Q. Uddin, Z. Shehzad, D. G. Gee, P. T. Reiss, et al., "Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood," *Cerebral cortex*, vol. 19, pp. 640-657, 2009.
  - [23] K. R. Van Dijk, T. Hedden, A. Venkataraman, K. C. Evans, S. W. Lazar, and R. L. Buckner, "Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization," *Journal of neurophysiology*, vol. 103, pp. 297-321, 2010.
  - [24] L. Q. Uddin, A. Clare Kelly, B. B. Biswal, F. Xavier Castellanos, and M. P. Milham, "Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality," *Human brain mapping*, vol. 30, pp. 625-637, 2009.
  - [25] S. Micheloyannis, M. Vourkas, V. Tsirka, E. Karakonstantaki, K. Kanatsouli, and C. J. Stam, "The influence of ageing on complex brain networks: a graph theoretical analysis," *Human brain mapping*, vol. 30, pp. 200-208, 2009.
  - [26] M. P. Van Den Heuvel and H. E. H. Pol, "Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity," *European neuropsychopharmacology*, vol. 20, pp. 519-534, 2010.
  - [27] M. D. Fox and M. Greicius, "Clinical applications of resting state functional connectivity," *Frontiers in systems neuroscience*, vol. 4, p. 19, 2010.
  - [28] D. D. Jolles, M. A. van Buchem, E. A. Crone, and S. A. Rombouts, "A comprehensive study of whole-brain functional connectivity in children and young adults," *Cerebral cortex*, vol. 21, pp. 385-391, 2011.
  - [29] D. Tomasi and N. D. Volkow, "Functional connectivity hubs in the human brain," *Neuroimage*, vol. 57, pp. 908-917, 2012.
  - [30] R. L. Buckner, F. M. Krienen, A. Castellanos, J. C. Diaz, and B. T. Yeo, "The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional



connectivity," Journal of  
neurophysiology, vol. 106, pp. 2322-2345, 2011.  
[31] "transfer entropy," Cognitive Neurodynamics,  
pp. 1-12, 2021.