

기능적 뇌 네트워크와 노년기 인지장애

서 은 현

조선대학교 기초의과학부

(요약) 노년기의 대표적인 인지장애인 알츠하이머병의 주요 병리는 뇌신경 네트워크와 연관되어 특이적으로 분포하며, 개별 뇌신경 세포 차원을 넘어서 뇌 고위 네트워크의 기능에 영향을 줄 가능성이 매우 높다. 이러한 맥락에서 알츠하이머병은 뇌 부위 간 연결성의 장애, 즉 분리 증후군(disconnection syndrome)으로 간주되고 있다. 그러므로 알츠하이머병의 발병 및 진행 기전을 이해하고 다양한 임상 증상 발현과 관련된 신경 기질(neural substrate)을 보다 더 정확히 파악하기 위해서는 고위 네트워크 차원에서 뇌 변화를 이해하는 것이 필수적이다. 이에 본고에서는 신경과학 분야에서 네트워크 분석 방법이 적용되게 된 배경과 그래프 이론에 대한 간단한 소개를 하고, 노년기 인지장애와 관련한 기능적 뇌 네트워크 최신 연구들을 중심으로 문헌고찰을 하였다. 이를 토대로 기존 연구들의 제한점 및 앞으로의 연구 방향에 대해서도 논의하였다.

[Key words: 알츠하이머병, 경도인지장애, 기능적 뇌 네트워크, 그래프 이론, fMRI, EEG, FDG-PET]

이 논문에 관한 일체의 서신왕래는 (우) 501-759 광주광역시 동구 필문대로 309번 지 조선대학교 기초의과학부 서은현 교수 앞으로 하시길 바라며, 저자의 e-mail 주소는 ehseo@chosun.ac.kr이다.

서론

전 세계적으로 평균수명 증가로 인한 인구의 노령화가 급속하게 진행되고 있다. 이와 더불어, 노년기 인지장애 환자의 수도 가파르게 증가하는 추세를 보이고 있다. 2014년 현재, 전 세계 치매환자는 약 4,400만 명으로 추정되고 있으며, 2030년에는 그 두 배가 되고, 2050년에는 세 배 이상으로 증가할 것이라는 예측이 지배적이다(Alzheimer's Disease International, 2014). 특히 치매의 대표적인 원인 질환인 알츠하이머병의 경우, 현재까지 근본적인 치료법이 아직 없는 실정으로 심각한 사회문제로 부각되고 있다.

알츠하이머병은 신경반, 신경섬유다발, 뉴런 손실 및 시냅스 손실 등의 여러 가지 병리가 보고되고 있는 신경퇴행성질환이며, 이러한 병리는 뇌의 국소 영역에 제한적으로 분포하기보다는 특이적 패턴을 보이면서 여러 뇌 영역에 걸쳐 나타나 진행되는 경향이 있다(Delbeuck, Van der Linden, & Collette, 2003). 이러한 분포 패턴은 알츠하이머병 병리가 뇌의 특정 신경 회로(neural circuit) 또는 뇌 전체 차원에서의 고위 네트워크(higher-order neural network)의 구조 및 기능에 영향을 줄 가능성이 매우 높음을 시사한다(Palop, Chin, & Mucke, 2006). 이러한 맥락에서 알츠하이머병은 뇌 부위 간 연결성 장애, 즉 분리 증후군(disconnection syndrome)으로 간주되기도 한다(Delbeuck 등, 2003). 그러므로 노년기 인지장애의 주요 원인인 신경퇴행성질환의 발병 및 진행 기전을 이해하고, 임상 증상 발현과 관련된 신경 기질(neural substrate)을 보다 더 정확히 파악하기 위해서는 뇌 네트워크 차원에서의 변화를 이해하는 것이 필수적이다.

퇴행성 질환의 특성 상 발병 후 근본적인 치료가 어려운 실정이기 때문에, 현재는 인지적으로 정상이지만 치매에 대한 위험인자가 있는 고위험군에 대한 연구가 조기진단의 차원에서 매우 중요하다. 이러한 이유로 최근에는 정상적인 노화와 치매의 중간단계라고 여겨지는 경도인지장애(mild cognitive impairment)가 치매 연구의 큰 관심을 받고 있다. 다양한 신경병리학적 증거들이나 장기 종단연구결과들에 의하면, 경도인지장애는 알츠하이머병으로 이행되는 과정에 해당될 수

기능적 뇌 네트워크와 노년기 인지장애

있음을 시사하고 있으며, 또 치매의 전임상적 단계로 여겨지고 있다 (Gauthier 등, 2006; Markesbery, 2010). 네트워크 접근법은 질병의 초기 단계에서 보이는 변화를 민감하게 탐지할 수 있는 장점이 있기 때문에(Brown 등, 2011), 치매군 뿐 아니라 경도인지장애군에 대한 네트워크 연구도 중요하다.

이에 본고에서는 신경과학 분야에서 네트워크 분석 방법이 적용되게 된 배경과 그래프 이론에 대하여 간단히 소개하고, 노년기 인지장애와 관련한 기능적 뇌 네트워크 최신 연구들을 중심으로 문헌고찰을 하고자 한다. 이를 토대로, 현재 연구들의 제한점 및 앞으로의 연구 방향에 대해서도 논하고자 한다.

일종의 복잡계로서의 뇌

뇌의 정보처리 과정을 바라보는 입장은 크게 이분된다. 하나는 특정 기능을 특정 뇌영역에서 처리한다는 기능적 분화(functional segregation)의 입장이며, 다른 하나는 분산되어 있는 뇌 영역들이 병렬적으로 정보처리를 한다는 기능적 통합(functional integration) 입장이다 (Frackowiak 등, 2004). 기능적 분화의 입장에서는 뇌의 개별적인 기능 단위(뉴런이나 국소 뇌 영역)가 주관심사인데, 그 동안 신경과학의 발전을 이끌어온 입장이라고 할 수 있다. 뇌가 특정 기능을 담당하는 모듈들로 구성되어 있다고 보고, 그 기능을 밝히고자 한다. 그러나 이러한 입장은 인간의 기억이나 언어와 같은 복잡한 고위 인지기능을 충분히 설명하지 못한다. 뇌 기능은 뉴런의 발화률의 합 이상이기 때문에 다른 영역과의 상호작용과 정보교환을 어떻게 하는지에 대한 이해가 필수적이라 할 수 있다. 그 반면에 기능적 통합은 네트워크를 형성하는 분산되어 있는 뇌 영역들이 동시에 정보처리를 한다는 입장인데, 뇌의 기능은 서로 다른 뇌 영역들 간의 정보 흐름으로 나타난다 (Ramnani, Behrens, Penny, & Matthews, 2004).

두 입장은 상호 배제적이라기보다 보완적이라고 할 수 있는데, 특정 인지기능은 몇 개의 국제화된 영역들이 기능적 통합이라는 기제로 중재되는 것일 가능성이 크다(Frackowiak 등, 2004; Tononi, Sporns,

& Edelman, 1994). 여기에서 중요한 사항 중의 하나는 정보처리의 효율성을 극대화하기 위해서는 기능의 분화와 전체적인 기능적 통합이 적정수준에서 균형을 이루는 것이 필요하다는 점이다(Sporns, 2011). Mitchell(2009)에 의하면, 복잡계(complex system)란 “특정 중앙 통제가 없이 개개 구성요소들이 단순한 규칙에 의해 모여서 하나의 큰 네트워크를 형성하고, 학습이나 진화를 통한 정교한 정보처리와 적응을 하면서 복잡하고 집합적인 행동을 나타내는 것”으로 정의된다. 인터넷 네트워크나 인간관계 네트워크, 게임과 같은 곤충 사회속의 네트워크 등이 복잡계의 한 예가 된다. 우리의 뇌 또한 뉴런으로 이루어진 복잡계의 훌륭한 예가 될 수 있다.

뇌 네트워크에 접근하는 방법론의 문제

네트워크 관점에서 뇌기능을 이해하려는 시도들이 많이 진행되어 왔다. 뇌 기능적 연결성에 관한 전통적인 연구들은 대부분 쌍 상호작용(pair-wise interactions)에 대한 ‘first order’ 모델에 근거하고 있으며, 주로 주요 관심영역 상관법(seed ROI correlational analysis)이나 다변량 접근법(multivariate approach)을 사용해 왔다(Calhoun, Adali, Pekar, & Pearlson, 2003; Chen 등, 2009; Friston, Frith, Liddle, & Frackowiak, 1993; Huang 등, 2010; McIntosh, Bookstein, Haxby, & Grady, 1996). 주요 관심영역 상관법의 경우 해당 관심영역 쌍 사이의 관계 이외의 나머지 뇌 영역과의 상호작용 효과를 파악할 수 없는 단점이 있다. 다변량분석기법은 기본적으로 수많은 정보를 가진 뇌를 몇 개의 요소로 구분하고 각 요소(네트워크)의 개별적 특성을 살펴보는 방법이다. 그러나 각 요소들 사이의 상호작용을 고려하지 못하고 있어 하나의 전체로서의 뇌에 대한 정보 파악이 제한된 상태이다.

일종의 복잡계(complexity)라 할 수 있는 우리의 뇌를 이와 같은 환원주의적 접근만으로 충분히 이해하고 설명하기는 어렵다. 게스탈트 심리학에 의하면, 의식경험은 반드시 전체적인 관점에서 고려되어야 한다(‘전체는 부분의 합 이상이다.’). 왜냐하면, 마음의 본성상 개개 요소들은 전체의 역동적인 관계 내에서의 일부분으로 고려하려고 하기

기능적 뇌 네트워크와 노년기 인지장애

때문이다(Mayer, 1992). 그러므로 뇌를 하나의 전체로 살펴볼 수 있는 방법론이 필요하다.

그래프 이론과 뇌 네트워크의 작은 세상 특성

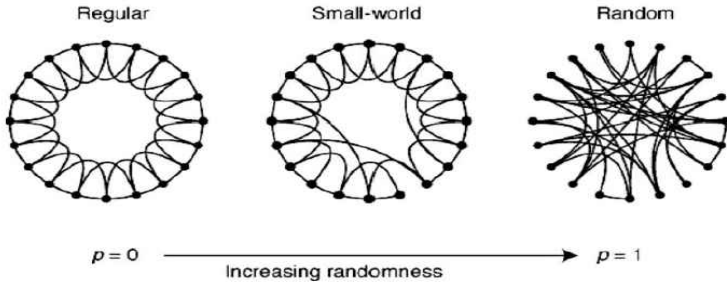
최근에는 기존 연결성 분석 기법의 단점을 보완하여 시스템 차원에서 뇌를 바라보는 네트워크 분석기법이 사용되기 시작하면서 뇌를 하나의 전체로 접근한다. 특히 그래프 이론(graph theory)에 기반을 둔 네트워크 분석법은 상호작용을 하고 있는 수많은 구성요소들로 이루어진 뇌에서 정보의 이동 및 교환이 어떻게 구조화되어 있는지를 이해하는데 도움이 된다. 그래프 이론은 뇌 네트워크 특성을 정량화할 수 있도록 수학적이고 개념적인 틀을 제공한다(Rubinov, & Sporns, 2010). 그래프 이론에서 그래프는 단순히 노드(node)와 연결선(edge)을 가지고 있는 것을 의미한다. 이를 뇌에 적용하면, 뇌의 영역들이 개별 노드가 되고 각 영역들 간의 상관관계수가 연결(혹은 연결강도)이 된다. 이 계산을 통해 네트워크 전체 및 개별노드의 특성을 나타내는 여러 가지 파라미터들을 구할 수 있다. 이들 중 대표적인 파라미터 몇 가지만 소개하자면 <표 1>과 같다. 보다 더 상세한 설명과 계산식은 Rubinov와 Sporns(2010)의 연구를 참조하면 된다.

이러한 파라미터들에 근거하여 네트워크의 종류를 규칙 네트워크, 작은 세상 네트워크, 랜덤 네트워크의 범주로 구분할 수 있다(Watts & Strogatz, 1998; <그림 1> 참조). 작은 세상 네트워크(‘세상 참 좁다!’)의 위치는 규칙 네트워크와 랜덤 네트워크의 중간에 해당된다. Watts와 Strogatz(1998)는 전기송전망 네트워크, 영화배우의 공동출연 네트워크, C엘레강스의 신경 네트워크 등 근본적인 성격이 판이하게 다름에도 불구하고 현실 세계의 네트워크 대부분이 작은 세상 특징을 가졌음을 밝혔다. 이 작은 세상 네트워크는 최소한의 연결비용으로 최대한의 정보 전달을 신속하게 할 수 있는 효율성 높은 네트워크라는 특성을 갖는다(Watts & Strogatz, 1998). 최근 일련의 뇌 네트워크 연구들에서도 인간의 뇌 역시 작은 세상 특징을 가지고 있음이 밝혀졌는데, 기능적 분화와 기능적 통합 간의 최적의 균형을 이루는 방식으로

<표 1> 주요 네트워크 파라미터에 대한 설명

파라미터	설명
군집화 계수(C_p)	그 노드에 실제 존재하는 연결선의 개수를 모든 가능한 연결선의 개수로 나눈 값이, 해당 노드의 군집화 계수가 되고, 네트워크 전체의 군집화 계수의 평균치가 바로 C_p 가 된다. 이 파라미터를 통해 한 네트워크 내에서 정보전달에 대한 지역적 효율성을 알아볼 수 있다. 즉 기능적 분화의 대표적인 측정치라 할 수 있다.
경로의 길이 (L_p)	두 노드를 연결하는 최소 연결선 수의 평균치. 이 파라미터를 통해 한 네트워크내에서의 정보처리의 전반적 효율성 혹은 병렬적 정보전달 능력에 대해 살펴볼 수 있다. (경로의 길이가 짧을수록 효율적). 즉, 기능적 통합의 대표적인 측정치라 할 수 있다.
작은세상 지수 (σ)	군집화계수는 랜덤네트워크 보다 훨씬 크고, 경로의 길이는 랜덤네트워크와 비슷해지면 작은세상 네트워크 특징을 갖는다 할 수 있다. 여기서 랜덤 네트워크란 실제 네트워크와 동일한 수의 노드, 연결선, 디그리(해당 노드에 연결되어 있는 연결선 수)를 가진 네트워크를 말한다.
노드의 중앙성(B_i) 혹은 허브	한 노드(i)를 지나는 두 노드간의 가장 짧은 경로의 수로 계산된다. 네트워크 전체의 평균 노드 중앙성 값으로 나눈 값인 표준화된 중앙성 값을 계산할 수 있는 데 이 값이 높은 노드는 그 네트워크에서 허브가 된다고 할 수 있다. 이 파라미터를 통해 네트워크내에서 특정 노드가 다른 노드들간의 정보전달 흐름에 가지는 영향력을 측정할 수 있게 된다.

<그림 1> 규칙네트워크, 작은 세상 네트워크, 랜덤 네트워크



출처: Watts and Strogatz (1998)

인간의 뇌가 구조화되어 있음이 시사되었다(Fair 등, 2009; He, Chen, & Evans, 2007; Power, Fair, Schlaggar, & Petersen, 2010; Sporns, 2011; Wang, Zuo, & He, 2010).

알츠하이머병 및 경도인지장애에서의 기능적 뇌 네트워크 변화

고령자를 대상으로 그래프 이론 분석법을 적용한 기능적 뇌 네트워크 연구가 최근에 시도되었다. 임상적으로 진단된 알츠하이머병 환자집단 혹은 경도인지장애 집단과 정상 노인집단 사이의 네트워크 특징의 차이를 살펴보는 것이 주요 연구 주제가 되어왔다. 연구에 따라 기능적 뇌 네트워크를 구현한 뇌영상 기법이 다른데, 여기에는 뇌파/뇌자도(EEG/MEG), 기능적 자기공명영상(fMRI), 그리고 뇌 양전자방출단층촬영(FDG-PET) 등이 있다. 각 modality별로 특성을 살펴보면, 다음과 같다.

EEG나 MEG를 이용한 기능적 뇌 네트워크 연구

EEG나 MEG는 뉴런 사이의 정보전달 활동을 직접적으로 측정하고 시간 해상도가 1/1,000초 단위로 매우 높은 신경생리학적 자료를

제공해 준다는 장점이 있다. 알츠하이머병 환자들을 대상으로 한 EEG 네트워크 연구로는 베타파 내에서의 집단 간 차이를 살펴본 Stam 등의 연구가 최초이다(Stam 등, 2007). 알츠하이머병 환자 집단과 정상 노인 집단 모두 작은 세상 특성은 보였으나 알츠하이머병 환자 집단의 경로 길이가 유의하게 더 길었는데, 이는 기능적 통합의 측면에서 변화가 있었음을 시사해준 것이다. 동일한 연구팀에서 MEG를 이용해 각 주파수 영역대별로 분석한 결과, 낮은 알파파에서 알츠하이머집단이 경로의 길이는 증가되어 있는 반면 군집화 계수는 감소되어 있음을 보고했다(Stam 등, 2009). 알츠하이머병과 전두측두 치매를 비교한 연구도 있는데(de Haan 등, 2009), 여기에서는 알츠하이머 집단은 정상 노인 집단에 비해 경로의 길이와 군집화 계수가 감소되어 있는 반면, 전두측두 치매 집단은 아무런 차이가 없음을 보고해, 특히 알츠하이머병 집단이 네트워크의 와해가 더 심함을 시사했다.

경도인지장애를 대상으로 한 연구는 비교적 드문 편이다. MEG를 이용한 한 연구에 의하면, 경로의 길이와 군집화 계수가 감소됨을 보고했는데, 이는 무선 네트워크 방향으로 변화가 이루어지고 있음이 시사해주는 것이다(Buldu 등, 2011). 최근 알츠하이머병 및 경도인지장애 집단의 변화를 함께 살펴본 연구에 의하면(Vecchio 등, 2014), 그들은 정상 노인에 비해 군집화 계수가 증가되어 있었고, 또 변화의 정도가 경도인지장애 집단은 알츠하이머와 정상 노인 집단의 사이에 위치해 있었다. 이는 정상적 노화에서 경도인지장애가 정상집단과 임상적 치매단계 중단지점에 있을 것이라는 기존 가정을 지지한 결과이다.

fMRI를 이용한 기능적 뇌 네트워크 연구

근래 fMRI를 이용한 네트워크 연구는 다른 뇌영상 modality를 이용한 연구보다 더 활발히 진행되고 있다. fMRI는 EEG나 MEG와 비교할 때 시간 해상도는 더 낮지만 공간 해상도가 더 높은 뇌영상 기법이다. 그러나 뉴런의 활동을 직접적으로 기록하기보다는 BOLD(blood oxygen level-dependent)라는 간접적인 지수를 통해 뇌 활동을 파악한다. 알츠하이머병 집단에 대한 네트워크 분석은 2008년 처음 보

기능적 뇌 네트워크와 노년기 인지장애

고되었는데, 군집화 계수가 감소되는 등 기능적 분화의 측면에서 변화가 있음을 시사했다(Supekar 등, 2008). 또한 이 연구에서는 알츠하이머병에 대한 진단 바이오마커로서 네트워크 파라미터의 유용성을 입증해 보이기도 했다. 나중에도 이와 유사한 연구들이 지속적으로 발표되고 있지만, 그 결과가 일관적이지 않다. 군집화 계수의 경우 변화가 없거나(Sanz-Arigita 등, 2010), 감소했거나(Li, Qin, Chen, & Li, 2013), 혹은 증가했다고 보고되었다(Zhao 등, 2012). 경로의 길이도 역시 감소되었다는 결과도 있었지만(Sanz-Arigita 등, 2010), 증가되었다는 결과도 있었다(Li 등, 2013; Zhao 등, 2012).

경도인지장애 집단을 대상으로 한 연구에서는 경로의 길이가 증가하고 디폴트 모드 네트워크(default mode network)에 해당하는 허브 노드들이 줄어들어 있음을 보고했다(Wang 등, 2013). 보다 최근 경도인지장애와 알츠하이머병 집단을 함께 살펴본 연구들에 의하면, 경도인지장애가 알츠하이머와 정상 노화의 사이에 위치한다는 것은 일관성 있게 보고되었지만, 네트워크 파라미터의 변화 방향에 대해서는 여전히 연구마다 약간씩 차이가 있다(Brier 등, 2014; Liu 등, 2012).

FDG-PET을 이용한 기능적 뇌 네트워크 연구

FDG-PET은 뇌 영역별로 국소적 포도당 대사량을 보여주는데, 시냅스 활동은 포도당 대사의 증가를 불러일으키기 때문에 뉴런의 시냅스 활동에 대한 신뢰도 높은 지수가 된다(Jueptner, & Weiller, 1995). FDG-PET을 이용한 기능적 네트워크 연구에 의하면, 경도인지장애 및 알츠하이머병 집단의 군집화 계수가 정상 노인에 비해 감소되어 있고 또 경로의 길이는 변화가 없는 것으로 보아서 기능적 분화의 측면에서 변화가 있음을 시사했다(Seo 등, 2013a). 또 허브 영역에서의 변화, 특히 디폴트 모드 네트워크에 해당하는 영역의 허브에서 변화가 나타났는데, 주로 환자군이 보이는 인지기능 장애(특히 기억력)에 대해 네트워크 측면에서의 연관성을 보여주었다. 역시 알츠하이머병에 대한 고위험 유전인자인 아포지질단백질 E(APOE) ϵ 4 존재가 정상노인의 기능적 뇌 네트워크에 미치는 영향도 보고되었다(Seo 등, 2013b).

APOE $\epsilon 4$ 양성인 경우 인지적으로는 정상임에도 불구하고 APOE $\epsilon 4$ 음성에 비해 이미 군집화 계수와 경로 길이가 줄어들어 있어 기능적 뇌 네트워크의 효율성이 떨어져 있음이 시사되었다. 게다가 APOE $\epsilon 4$ 양성 정상노인군은 일화적 기억과 연관이 큰 해마 허브는 그 역할이 줄어들어 있는 반면, 그 외의 허브 역할은 오히려 증가되어 있어 보상 기제가 작용하고 있음을 시사해주는 결과도 관찰되었다(Seo 등, 2013b).

논의 및 앞으로의 연구 방향

본고는 노년기 인지장애, 특히 알츠하이머병 및 경도인지장애와 관련한 기능적 뇌 네트워크 최신 연구들을 중심으로 문헌고찰을 한 것이었다. 각기 다양한 뇌영상 기법을 이용한 결과들을 살펴본 바에 따르면, 알츠하이머병 환자의 경우 기능적 네트워크의 작은 세상 특성이 변화되어 있다는 비교적 일관성 있는 결과가 관찰되었다. 즉, 인지적 장애를 전혀 보이지 않은 노인들의 뇌에 비해 뇌의 기능적 분화와 기능적 통합 간의 최적의 균형이 깨어져 있었는데, 이는 뇌 네트워크상의 정보전달 효율성이 감소되어 있음을 시사해주는 것이다. 또 경도인지장애 및 유전적 위험이 높은 정상 노인을 대상으로 한 연구들에서도 작은 세상 특성이 줄어들어 있음이 보고되었는데, 이는 현재 치매 상태로 진단되지는 않았을지라도 발병 위험이 높은 군 역시 이미 뇌 영역들 간의 전반적인 정보 교류의 효율성이 저하되어 있음을 시사해주는 것이다. 그러나 병리적 변화의 구체적인 방향성은 일부 연구에서는 규칙적 네트워크 방향으로, 다른 일부 연구에서는 랜덤 네트워크 방향으로 가는 것으로 나타났는데, 이는 알츠하이머병과 관련된 정형화된 변화 패턴을 아직 밝히지 못하고 있음을 의미한다.

일관성 없는 결과가 나타날 수 있는 원인으로는 첫째, 뇌영상 방법론의 차이를 들 수 있다. 각 뇌영상 기법에 따라 뇌의 기능에 대한 상이한 정보를 제공하기 때문에 이를 기반으로 한 네트워크 분석의 결과가 달라질 수 있다. 즉, EEG나 MEG 자료는 피질의 피라미달 뉴런의 활동을 아주 신속하게 알려주고 FDG-PET은 국소 뇌 포도당 대사

기능적 뇌 네트워크와 노년기 인지장애

를 통해 시냅스 기능을 알려주며 fMRI는 BOLD신호를 통해 뉴런의 활동에 대한 간접적 정보를 준다. 둘째, 연구대상자의 임상적인 단계가 상이하기 때문일 수 있다. 알츠하이머병은 기본적으로 퇴행성 질환으로 점진적인 저하를 보이는 질환이기 때문에 임상단계에 따라 뇌 네트워크의 변화 정도가 다를 수 있다. 그러므로 인지기능 저하의 정도가 동질적인 집단을 대상으로 장기 종단적 연구를 통해 변화해 가는 양상을 추적하는 것이 앞으로 연구의 매우 중요한 과제라 할 수 있다. 셋째, 그래프 이론 기반 네트워크 분석 방법의 차이를 들 수 있다. 현재 네트워크를 구현하는 절대적인 기준이 되는 방법이 존재하지 않기 때문에 노드와 연결선을 정의하는 것이 연구마다 다양하다. 따라서 구현한 그래프 매트릭스에 대한 검사-재검사 신뢰도를 검증함으로써 분석 결과의 신뢰도를 높이는 추가 분석이 필요한 실정이다.

이렇게 네트워크 차원에서 노년기 인지장애에 대한 접근을 함으로써, 하나의 전체로서 뇌에 대한 다양한 정량적 정보를 획득할 수 있게 되고, 이에 근거해 신경퇴행성 질환의 초기 병리에 의한 일차적인 뇌 기능 손실, 이차적인 보상 메커니즘, 뇌 기능 변화 등을 더 정확하게 파악하는 것이 가능하다. 앞으로 이러한 접근법을 이용해 치매 고위험군에 대한 장기 종단 연구를 통해서 더 정확한 치매 발병 예측모형의 개발에 기여할 수 있으리라 기대한다.

참고문헌

- Alzheimer' s Disease International (2014) *World Alzheimer Report 2014*. (<http://www.alz.org>)
- Brier, M., Thomas, J., Fagan, A., Hassenstab, J., Holtzman, D., Benzinger, T., Morris, J., Ances, B. (2014). Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer' s disease. *Neurobiol Aging*, 35, 757-768.
- Brown, J., Terashima, K., Burggren, A., Ercoli, L., Miller, K., Small, G., & Bookheimer, S. (2011). Brain network local interconnectivity loss in aging APOE-4 allele carriers.

-
- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 20760–20765.
- Buldu, J., Bajo, R., Maestu, F., Castellanos, N., Leyva, I., Gil, P., Sendina-Nadal, I. Almendral, J., Nevado, A., del-Pozo, F., & Boccaletti, S. (2011). Reorganization of functional networks in mild cognitive impairment. *PLoS One*, 6 doi: 10.1371/journal.pone.0019584. Epub 2011 May 23.
- Calhoun, V., Adali, T., Pekar, J., & Pearlson, G. (2003). Latency (in)sensitive ICA Group independent component analysis of fMRI data in the temporal frequency domain. *Neuroimage*, 20, 1661–1669.
- Chen, K., Reiman, E., Huan, Z., Caselli, R., Bandy, D., Ayutyanont, N., & Alexander, G. (2009). Linking functional and structural brain images with multivariate network analyses: A novel application of the partial least square method. *Neuroimage*, 47, 602–610.
- de Haan, W., Pijnenburg, Y., Strijers, R., van der Made, Y., van der Flier, W., Scheltens, P., & Stam, C. (2009). Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer’ s disease using EEG and graph theory. *BMC Neuroscience*, 10, Article 101 (pp. 1–12).
- Delbeuck, X., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Alzheimer’ s disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychology Review*, 13, 79–92.
- Fair, D., Cohen, A., Power, J., Dosenbach, N., Church, J., Miezin, F., Schlaggar, B., & Petersen, S. (2009). Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS Computational Biology*, 5 doi: 10.1371/journal.pcbi.1000381
- Frackowiak, R., Friston, K., Frith, C., Dolan, R., Price, C., Zeki, S., Ashburner, J., & Penny, W. (2004). *Human brain function*. San

- Diego, California: Academic Press.
- Friston, K., Frith, C., Liddle, P., & Frackowiak, R. (1993). Functional connectivity: The principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 13, 5-14.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M., Whitehouse, P., & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-1270.
- He, Y., Chen, Z., & Evans, A. (2007). Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cerebral Cortex*, 17, 2407-2419.
- Huang, S., Li, J., Sun, L., Ye, J., Fleisher, A., Wu, T., Chen, K., & Reiman, E. (2010). Learning brain connectivity of Alzheimer's disease by sparse inverse covariance estimation. *Neuroimage*, 50, 935-949.
- Jueptner, M., & Weiller, C. (1995). Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage*, 2, 148-156.
- Li, Y., Qin, Y., Chen, X., & Li, W. (2013). Exploring the functional brain network of Alzheimer's disease: Based on the computational experiment. *PLoS One*, 8 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0073186
- Liu, Z., Zhang, Y., Yan, H., Bai, L., Dai, R., Wei, W., Zhong, C., Xue, T., Wang, H., Feng, Y., You, Y., Zhang, X., & Tian, J. (2012). Altered topological patterns of brain networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study. *Psychiatry Research*, 202, 118-125.
- Mayer, R. (1992). *Thinking, Problem Solving, Cognition* (2nd ed.),

- New York: W. H. Freeman & Co.
- McIntosh, A., Bookstein, F., Haxby, J., & Grady, C. (1996). Spatial pattern analysis of functional brain images using partial least squares. *Neuroimage*, 3, 143-157.
- Markesbery, W. (2010). Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: A review. *Journal of Alzheimers Disease*, 19, 221-228.
- Mitchell, M. (2009). *Complexity: A guided tour*. New York: Oxford University Press.
- Palop, J., Chin, J., & Mucke, L. (2006). A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*, 443, 768-773.
- Power, J., Fair, D., Schlaggar, B., & Petersen, S. (2010). The development of human functional brain networks. *Neuron*, 67, 735-748.
- Ramnani, N., Behrens, T., Penny, W., & Matthews, P. (2004). New approaches for exploring anatomical and functional connectivity in the human brain. *Biological Psychiatry*, 56, 613-619.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*, 52, 1059-1069.
- Sanz-Arigita, E., Schoonheim, M., Damoiseaux, J., Rombouts, S., Maris, E., Barkhof, F., Schelton, P., & Stam, C. (2010). Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: Graph analysis of FMRI resting-state functional connectivity. *PLoS One*, 5 (11). doi: 10.1371/journal.pone.0013788
- Seo, E., Lee, D., Lee, J., Park, J., Sohn, B., Choe, Y., Byun, M., Choi, H., & Woo, J. (2013a). Influence of APOE genotype on whole-brain functional networks in cognitively normal elderly. *PLoS One*, 8 (12). doi: 10.1371/ journal.pone.0083205 (a)
- Seo, E., Lee, D., Lee, J., Park, J., Sohn, B., Lee, D., Choe, Y., &

- Woo, J. (2013b). Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer' s disease. *PLoS One*, 8 (1). doi: 10.1371/journal.pone.0053922 (b)
- Sporns, O. (2011). The non-random brain: Efficiency, economy, and complex dynamics. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 5, Article 5 (pp. 1-13). doi: 10.3389/fncom.2011.00005
- Stam, C., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A., Montez, T., Verbunt, J., de Munck, J., van Dijk, B., Berendse, H., & Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer' s disease. *Brain*, 132, 213-224.
- Stam, C., Jones, B., Nolte, G., Breakspear, M., & Scheltens, P. (2007). Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer' s disease. *Cerebral Cortex*, 17, 92-99.
- Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M., & Greicius, M. (2008). Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer' s disease. *PLoS Computational Biology*, 4 (6). doi: 10.1371/journal.pcbi.1000100
- Tononi, G., Sporns, O., & Edelman, G. (1994). A measure for brain complexity: Relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 5033-5037.
- Vecchio, F., Miraglia, F., Marra, C., Quaranta, D., Vita, M., Bramanti, P., & Rossini, P. M. (2014). Human brain networks in cognitive decline: A graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data. *Journal of Alzheimers Disease*, 41, 113-127.
- Wang, J., Zuo, X., Dai, Z., Xia, M., Zhao, Z., Zhao, X., Jia, J., Han, Y., & He, Y. (2013). Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer' s disease. *Biological Psychiatry*, 73, 472-481.

- Wang, J., Zuo, X., & He, Y. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, Article 16 (pp. 1-14).
- Watts, D., & Strogatz, S. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393, 440-442.
- Zhao, X., Liu, Y., Wang, X., Liu, B., Xi, Q., Guo, Q., Jiang, H., Jiang, T., & Wang, P. (2012). Disrupted small-world brain networks in moderate Alzheimer’s disease: A resting-state FMRI study. *PLoS One*, 7 (3). doi: 10.1371/journal.pone.0033540

**Functional Brain Networks and
Cognitive Disorders in Older People**

Eun Hyun Seo

The Division of Natural Medical Sciences

College of Health Science

Chosun University

Gwangju, Korea 501-759

Alzheimer' s disease (AD) is the most common cause of neuro-degenerative disease. The AD-related neuropathology can disrupt neural activities at various levels such as molecular pathways, synapses, neuronal sub-populations and local circuits in specific brain regions, as well as higher-order neural networks. A mountain of evidence supported the idea of AD as disconnection syndrome. Therefore, network-based approach is critical to understand AD pathology-related brain change and neural substrates of clinical manifestations. In this review, background history of application of network-based approach to neuroscience field and basic concept of graph theory were briefly introduced. Recent studies of functional brain networks in cognitive disorders including AD and mild cognitive impairment were summarized. Methodological issues and limitations of previous studies, as well as future perspectives, were discussed.

(논문접수일: 2014년 9월 29일)

(수정논문접수일: 2014년 10월 27일)

(논문게재승인일: 2014년 11월 10일)