

Differences in Resting-State Functional Network between Depressed and Non-Depressed Elderlies*

Taeyun Kim¹, Hoyoung Kim^{1†}

¹Department of Psychology Jeonbuk National University

Late-life depression (LLD) is overshadowed by the general physical symptoms of the elderly, making it difficult to diagnose and treatment accurately. In the rs-fMRI study, salience network is a suitable network to describe emotional control and goal-directed behavior processes related to depression symptoms, and is known to be an important network for therapeutic effects, but studies for depressed elderly people are lacking. In this study, we compared the resting-state of 18 LLD group (GDS M=21.78 SD=3.30) and 18 randomized control group (GDS M=8.78 SD=4.42). We used a network based statistic (NBS) for searching network dynamics within the salience network (intra/inter). Thus, connectivity within salience network (caudate-amygdala) was significantly lower in the depressed group, and connectivity between networks (insula-prefrontal cortex-lateral parietal cortex) was found to be contrary to the prior study. In addition, we used a graph theory analysis for identifying inconsistent network topology between groups, LLD group was found to be significantly lower in the small-worldness and clustering coefficient (salience network, default mode network, temporal lobe) although there were no differences between the two groups in characteristic path length. Reduced intra-network connectivity seems to be related to difficulties in behavior and emotion regulation, while reduced inter-network connectivity seems to reflect a reduction in goal-directed behavior rather than a negative reflection on the past. The results of this study suggest that there is intended to help neuropsychological understanding of the symptoms of depressed elderly people, and also help with treatment using TMS (transcranial magnetic stimulation) by examining areas of poor network connectivity and efficiency.

Keywords: late-life depression, resting-state network, network based statistics, graph theory, salience network

1차원교섭수 19.06.17; 수정본접수: 20.08.01; 최종 게재 결정 20.08.03

노년기 우울증은 노인들의 자살에 큰 영향을 미치는 것으로 나타나 더욱 관심이 필요하지만 (Glover & Srinivasan, 2013), 진단과 치료를 하는 데 어려움이 있다. 이는 우울증으로 나타나는 증상들이 노년기에 일반적으로 나타나는 전반적인 신체기능 저하에 가려져 진단이 어려우며 (Hays, Saunders, Flint, Kaplan, & Blazer, 1997), 반복적인 약물치료에도 우울증상이 완전히 감소되지 않는 경우가 30-40%로 높기 때문이다 (Roose & Schatzberg, 2005). 이에 약물이나

심리치료에도 우울증상의 호전이 보이지 않는 환자에게는 뇌를 직접적으로 자극하는 치료를 시도하기도 하는데, 그 중에서 경두개 자기자극법 (transcranial magnetic stimulation)의 치료효과는 뇌 영역들의 휴지기 네트워크 (resting-state network) 연결성 (connectivity)과 연관 있는 것으로 알려져 있다 (Fox, Halko, Eldaief, & Pascual-Leone, 2012). 또한 우울을 포함한 주요 정신장애 임상 군에서 휴지기 네트워크 효율성 (efficiency)의 차이는 정신장애의 신경학적인 이해를

* 이 논문은 2014년 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2014S1A3A2044496).

† 교신저자: 김호영, 전북대학교 심리학과, 전라북도 전주시 덕진구 백제대로 567, 54896, Tel: +82-63-270-2926, Fax: +82-63-270-2933, E-mail: hykimpsy@jbnu.ac.kr

확장시켰다(Suo et al., 2018). 따라서 우울증상과 관련된 휴지기 네트워크의 연결성과 효율성의 특징을 조사하는 것은 우울의 신경 생리적 요인들을 밝혀 증상의 병리적 이해를 도울 뿐만 아니라, 경두개 자기자극법과 같은 뇌자극 치료 시 부작용을 최소화시키면서도 효과적인 뇌 자극위치를 찾는 데 도움이 될 것이다(Fox & Greicius, 2010).

현재까지 밝혀진 휴지기 네트워크 중, 현저성 네트워크(salience network, SN)는 정신장애에서 나타나는 다양한 증상들의 신경학적인 이해를 도우며, 치료효과에 중요한 네트워크로 밝혀졌다(Volkmar, 2005; Peters, Dunlop, & Downar, 2016). 이 네트워크는 배측 전대상피질(dorsal anterior cingulate cortex)과 전측 섬엽(anterior insula)으로 이루어진 피질 영역(Downar, Crawley, Mikulis, & Davis, 2000; Menon, 2011) 및 미상(caudate nucleus), 시상(thalamus), 시상하부(hypothalamus), 조가비핵(putamen)과 편도체(amygdala)로 이루어진 피질 하 영역으로 구성된다(Seeley et al., 2007; Shirer, Ryali, Rykhlevskaia, Menon, & Greicius, 2012). SN는 우울증상과 관련하여 두 가지의 패턴을 보인다. 먼저, SN내에서 영역들간 연결성의 변화는 정서 조절과 연관 있는 것으로 나타났다. 우울집단에서 편도체와 배측 전대상피질(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)의 연결성이 정상집단에 비해 저하된 것은 부정적인 자극에 대한 정서조절의 어려움과 관련되는 것으로 나타났으며(Johnstone, van Reekum, Urry, Kalin, & Davidson, 2007; Veer et al., 2010), 오른쪽 전측 섬엽(right anterior insula)과 전대상피질 및 좌전측 섬엽의 연결성 저하는 우울증상의 심각도와 연관이 있는 것으로 나타났다(Manoliu et al., 2014). 한편 SN과 다른 네트워크 간의 연결성 변화는 동기화된 행동과정을 설명하는 것으로 나타났다(Sridharan, Levitin, & Menon, 2008; Hamilton, Chen, & Gotlib, 2013). 동기화된 행동과정은 휴지기의 기본 모드 네트워크(default mode network, DMN) 상태에서 벗어나 과제수행과 관련된 집행-통제 네트워크(executive control network, ECN)로 전환하게 되는 단계에서 SN이 중재하는 과정으로, 외부 환경으로부터 정서적 정보를 받고 주의, 작업 기억 및 고차원적인 인지처리과정을 개입시켜 목표지향적인 행동이 나타나게 되는 상향적 정보처리과정이라고 말할 수 있다(Goulden et al., 2014; Menon, 2015). 이 과정에서 다른 네트워크들간 연결성이 낮다는 것은 외부 환경으로부터 정보를 받게 되어도 행동으로 쉽게 이어지지 않는다는 것을 의미한다(Yuen et al., 2014).

이처럼 SN은 우울과 관련성이 크지만 우울한 노인

에 비해 오른쪽 전측 섬엽과 배측 전대상피질 및 변연계 영역(중격핵, 미상, 시상, 편도체, 해마)을 포함하는 SN 내에서 연결성이 낮은 것으로 나타났으며, 우울함과 무감동을 함께 느끼는 노인들이 정상집단에 비해 SN의 오른쪽 전측 섬엽, ECN의 배측 양쪽 전전두피질(dorsal lateral prefrontal cortex), DMN의 후대상피질(posterior cingulate cortex) 및 췌기앞소엽(precuneus) 간의 연결성이 높은 것으로 나타났다(Yuen et al., 2014). 또 다른 연구에서는 ECN의 배측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex), 상측 두정엽(superior parietal lobe)과 SN의 피질 하 영역인 기저핵(basal ganglia), 복측 선조체(ventral striatum) 및 시상(thalamus)의 감소된 연결성이 우울집단의 불안증상과 상관있는 것으로 나타났으며, ECN의 좌측 전전두피질, DMN의 내측 전전두피질(medial prefrontal cortex), 하측 두정엽(inferior parietal lobe) 및 후측 대상피질(posterior cingulate cortex)과 SN의 전대상피질의 증가된 연결성이 우울의 심각도와 상관이 있는 것으로 나타났고, ECN의 배측 전전두피질 및 상측 두정엽과 SN의 섬엽 간 감소된 연결성은 집행 기능의 결함과 상관 있는 것으로 나타났다(Li et al., 2017). SN의 주요한 영역인 편도체를 중심으로 우울한 노인들의 뇌 네트워크 연결성을 조사한 연구에서는 우측 편도체와 우측 중앙 후두회(right middle occipital gyrus)의 감소된 연결성이 인지과제인 언어 유창성(verbal fluency)과 숫자 폭 검사(digit span test)의 수행수준과 부적 상관이 있는 것으로 나타났다(Yue et al., 2013). 이상의 선행 연구들을 종합해보면, 우울한 노인들의 SN내의 연결성은 일관되게 감소된 것으로 나타났으나, SN와 다른 네트워크 간 연결성에서는 일관되지 않은 결과가 보고되고 있다.

선행연구에서 뇌 네트워크 간 연결성의 불일치가 나타나는 것은 집단 간 나타날 수 있는 뇌 부피의 차이를 고려하지 않았기 때문일 수 있다. 연령 증가에 따른 뇌 영역별 부피감소나 뇌질의 증가 정도의 변산성이 크고, 특히 우울과 연관된 전전두엽, 측두엽 및 해마의 경우에는 정상적인 노화에서도 부피감소가 두드러지는 것으로 보고되고 있다(Raz et al., 1997; Scabill et al., 2003). 뇌 네트워크 연구에서 구조적인 연결성이 기능적인 연결성의 양상을 제한하는 방식으로 영향을 미칠 수 있기 때문에(Honey et al., 2009; Park, & Friston, 2013), 기능적 연결성에 대한 연구에서는 뇌 부피의 영향을 배제하는 것이 필요하다.

또한 선행연구에서처럼 연구자들의 사전가설에 따라 설정한 씨앗 영역(seed region)을 중심으로 연결강도 차이를 탐

색하는 것은 다른 영역들의 의미 있는 연결성을 간과할 수 있어, 일관되면서도 유기적인 네트워크 간 차이를 탐색하기 위해서는 다른 방법이 필요할 것으로 보인다. SN과 ECN 및 DMN의 모든 영역들을 포함하여 네트워크를 탐색하는 네트워크 기반 통계(network based statistics, NBS) 방법은 더욱 역동적인 양상을 살펴볼 수 있을 것으로 생각된다.

한편 전체 뇌의 네트워크의 효율성은 그래프 이론(graph theory)으로 분석할 수 있다(Bullmore & Sporns, 2009). 뇌의 정보처리과정은 전형적으로 각 기능을 담당하고 있는 하위 네트워크의 분리와 전체 네트워크의 통합이 절충되어 효율성이 극대화되는 작은 세상 네트워크(small-world network)의 속성을 갖는다. 평균 군집계수(clustering coefficient)는 전체 네트워크가 기능적으로 잘 분리되었는지를 나타내는 지표이다. 뇌의 국소적인 영역과 인접한 영역들로 연결된 삼각형의 수와 연관되어 삼각형의 수가 많을수록 그 영역의 군집계수 값이 높아지고 군집계수는 국소적 효율성(local efficiency)과 높은 정적상관이 있다. 뇌 영역들 간에 최단경로길이의 산술평균값인 평균 최단경로길이(characteristic path length)는 전체 네트워크가 기능적으로 잘 통합되었는지를 나타내는 지표이며 전반적 효율성(global efficiency)과는 부적 상관이 있다. 작은 세상 네트워크(small-world network)는 평균군집계수를 평균최단경로길이를 나눈 값으로 평균군집계수의 값이 크고 평균최단경로길이가 작을수록 이 값은 커지며, 전반적 효율성과 국소적 효율성이 높을수록 커진다.

장노년 집단을 대상으로 하고 뇌 영역들의 연결을 이진법(binary)으로 역치화한 네트워크 효율성 연구들을 살펴보면, 뇌 영역들의 부피 간 상관 값으로 연결성을 정의한 구조적 연결성 연구들에서는 우울과 정상집단 간 평균군집계수, 평균최단경로길이, 작은 세상 네트워크 정도에서 차이가 없거나(Lim, Jung, & Aizenstein, 2013), 우울집단에서 평균군집계수와 평균최단경로길이의 값이 더 높은 것으로 보고되고 있다(Ajilore et al., 2014). 뇌 영역들의 활성화 신호 간 상관 값으로 연결성을 정의한 기능적 연결성 연구들에서는 집단 간 평균군집계수, 평균최단경로길이와 작은 세상 네트워크 정도에서 집단 간 차이가 없거나(Bohr et al., 2013), 우울집단에서 군집계수와 상관이 높은 국소적 효율성과 작은 세상 네트워크가 낮은 것으로 보고되고 있다(Li et al., 2015). 뇌 효율성에 대한 연결의 정의를 가중화(weighted)된 값으로 정의한 연구들을 살펴보면, 구조적인 연결성에서 우울집단이 평균군집계수는 더 높지만, 평균최단경로길이는 더 낮은 것으로 나타났다(Shin et al., 2018). 즉, 집단 간 네트

워크 지표인 분리와 통합의 지표 차이가 일관되지 않게 보고되고 있다.

이러한 결과가 나타난 이유를 추정하면, 먼저 뇌 영역들 간 연결성을 이분법으로 분석한 연구는 네트워크를 간명하게 설명하기 위해 연결정도를 역치화 하였으나, 이는 뇌 영역들 간 연결성의 의미가 희석될 가능성이 있다. 또한 영역들간 부피의 상관 값으로 연결을 정의한 구조적 연결성 연구의 경우에는 앞서 기술한 것처럼 뇌 영역에 따라 노화에 취약한 정도가 상이하여 연구 대상의 연령대에 따라 네트워크 효율성의 집단 차이가 일관되지 않았을 것으로 보인다. 따라서 뇌 활성화 신호변화의 상관에 초점을 맞추고 그 상관정도에 따라 가중화된 값으로 영역들간의 연결을 정의하여 네트워크의 효율성을 분석한다면, 뇌 정보처리의 실제적인 효율성을 더욱 잘 반영할 것으로 보인다.

한편 우울이 기능적 두뇌 네트워크의 연결성에 변화를 가져온다면 그러한 변화가 우울한 노인들의 인지기능 부전과 관련될 가능성도 고려해볼 수 있다. 우울한 노인들에서 기억을 포함한 인지기능 저하에 대한 호소는 상당히 흔히 보고되는 문제로서(Elderkin-Thompson, Helleman, Pham, & Kumar, 2009; Lee, Liu, Wai, Ko, & Lee, 2013), 뇌 영역들 간의 기능적 연결성의 변화가 우울한 노인들에서 나타나는 인지기능 부전과 관련되는지 살펴볼 필요가 있다.

본 연구에서는 노년기 우울과 관련된 뇌 연결성의 특성을 탐색하기 위해, 우울한 노인들을 선별하고 이들과 인구통계학적으로 동등한 비우울 노인들과 휴지상태 뇌의 기능적 연결성을 비교하고자 하였다. 이를 위해 먼저 각 뇌 영역들의 부피에서의 집단 차이가 기능적 연결성의 분석결과에 미칠 영향을 배제하기 위해 각 뇌 영역의 부피 값을 구한 다음 집단 간 영역들의 부피에 차이가 있는 지 확인하였다 또한 기존 연결성 연구에서 씨앗 영역(seed region)을 중심으로 조사하였던 한계에서 벗어나, NBS를 사용하여 뇌 네트워크의 역동적인 양상을 더욱 타당하게 밝히고자 하였다. 특히, SN의 주요한 영역인 전대상피질과 섬엽을 중심으로 네트워크 간/내 연결성의 변화를 우울증상, 신경심리학적 측정치와 상관 분석하여 뇌 연결성과 인지기능 부전의 연관성을 살펴보고자 한다. 뇌 네트워크의 연결성과 신경심리학적 행동들의 연관성을 알아보기 위해 노인 기억 검사(Elderly Memory Scale, EMS; Chey, 2007), 수정된 선로 잇기 검사(modified Trail Making Test, mTMT; Park & Chey, 2003) 및 서울 신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB; Kang, Jang & Na, 2012)의 한국판 색상-단어 스트룹 검사(Korea-color

word stroop test, K-CWST)와 언어 유창성 검사 (Controlled Oral Word Association Test, COWAT)를 시행하였다. 또한, 전체 뇌 네트워크의 효율성을 분석하는 데 있어 영역들 간의 연결성을 실무울적으로 역치화한 이진 네트워크(binary network)로 정의하지 않고 연결정도에 따라 가중치를 둔 네트워크(weighted network)로 정의하여 뇌 영역 간 연결성을 보다 면밀히 반영하여 분석하였다.

방 법

연구 참가자

본 연구는 K군 Y면에 거주하는 만 60세 이상 노인과 그 배우자 전수를 조사한 “한국인의 사회적 삶, 건강, 그리고 노화 프로젝트(Korean Social Life, Health and Aging Project: KSHAP)”에 참여하고 있는 패널 중 4차 신경심리평가(2015년)에 참여한 노인들을 대상으로 조사하였다. 총 195명 중 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 촬영 시 안전에 문제가 있는 자, 치매·뇌졸중 등 뇌질환이 확인된 자, 왼손잡이나 양손잡이, MRI 촬영 의사가 없는 자, MMSE-DS 점수가 평균으로부터 -1.5SD 이상 벗어나 인지 장애가 의심 되는 자를 제외한 80명의 노인을 대상으로 MRI 촬영을 하였다. 그 중에서 머리 움직임으로 인한 자료의 타당성이 의심되는 대상자를 배제하기 위해 기능적 뇌 영상 자료의 재정렬 결과 3° 이상 회전(rotation), 3mm 이상 이동(translation)이 있었던 12명을 제외하였다. 이들 중 노인 우울 척도(geriatric depression scale, GDS) 절단점 18점을 기준으로 18점 이상에 해당하는 18명을 우울 집단으로 선별하였다. 우울집단과 비교할 정상비교집단을 구성하기 위하여, 경미한 우울이 의심되는 수준(GDS 16~17점) 4명을 제외한 46명 중 18명을 무선으로 추출하였다. 본 연구는 연세대학교 생명윤리심의위원회(institutional review board, IRB)로부터 승인을 받았다. 모든 참가자에게 연구의 배경과 목적, 절차, 비밀보장에 대한 충분한 설명을 제공하고 서면동의를 받은 후 조사를 마친 뒤에 소정의 상품권을 지급하였다.

선별 도구

치매 선별용 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination for Dementia Screening, MMSE-DS). 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination)는 Folstein, Folstein, 그리고 McHugh(1975)가 개발한 검사로 치매 정밀검사를 필요로 하는 정도의 인지 저하를 가진 대상 군을 선별함에 있어 민감도와 특이도가 우수한 치매 선별 도구이며, 전 세계

적으로 가장 널리 이용되고 있다. 본 연구에서는 국내에서 수정 번안되어 표준화된 MMSE-DS(Han et al., 2010)를 사용하였으며, 그 점수가 각 개인의 연령과 교육 수준을 고려한 기준집단에서 평균으로부터 -1.5SD 이상 벗어나 인지 장애가 의심 되는 자를 배제하기 위하여 사용되었다.

노인 우울 척도(Geriatric Depression Scale, GDS)의 한국어판. Yesavage 등(1983)이 개발한 노인우울척도를 한국판으로 수정 및 번안하여 표준화한 노인 우울 척도 검사를 사용하였다(Jung, Kwak, Joe, & Lee, 1997). 이 검사는 30문항으로 총점은 30점이고 점수가 높을수록 우울 수준이 높음을 나타낸다. 일반적으로 18점을 최적 절단 점수로 보고 16-17점은 우울의심 및 경도의 우울증으로 분류한다(Bae & Cho, 2004). 본 연구에서 18점 이상의 노인을 우울 집단으로 선별하기 위해 사용되었다.

인지기능 측정도구

웍슬러 지능 검사 4판(Korean-WechslerAdult Intelligence Scale-IV, K-WAIS-IV). 웍슬러 지능 검사(WAIS-IV)의 한국어판 검사로(Hwang, Kim, Park, Choi, & Hong, 2012), 본 연구에서는 일반적인 능력 수준을 알아보기 위해 어휘(언어의 발달 정도, 일반적인 언어 지능, 단어에 대한 지식)와 행렬추론(시각각 능력, 시각적 조직화 능력, 시공간 추론 능력)의 환산점수의 합을 사용하였다(Lichtenberger & Kaufman, 2012).

집행 기능. 단축형 선로 잇기 검사를 바탕으로 문맹자에게도 적용할 수 있도록 수정된 선로 잇기 검사(mTMT)를 시행하였다. 이는 분리주의, 주의전환능력 및 융통성 등을 평가할 수 있다(Park & Chey, 2003). 또한, 한국판 색상 단어 스트룹 검사(K-CWST)를 시행하였으며, 이는 제한 시간 60초 내에 글자 읽기와 색깔 읽기 검사로 구성되어있다. 주로 전두엽 기능 장애, 주의 자원의 통제 및 억제 능력을 측정하는 검사이다(Kang, Jang, & Na, 2012). 집행기능은 선로 잇기 검사와 스트룹 검사의 간섭지수(Interference)로 측정하였으며, 각 지수는 다음과 같이 계산된다: mTMT Interference = mTMTc 시간 - {(mTMTa 시간 + mTMTb 시간)/2}, Stroop Interference = K-CWST 단어읽기정반응 - K-CWST 색깔읽기 정반응

언어. 사물이 그려진 그림을 보여주고 사물의 이름을 말하도록 하는 검사인 단축형 보스톤 이름대기 검사

(Korea-Boston Naming Test, K-BNT; Park & Chey, 2000)와 서울 신경심리검사에서 통제된 구두 단어 연상 검사(COWAT) 중, 범주를 불러주고 제한시간 60초 이내에 범주 안에서 최대한 많은 종류를 말하는 검사인 범주 유창성 검사(category fluency test)를 시행하였다(Kang, Chin, Na, Lee, & Park, 2000). 언어과정은 각 검사 수행의 정반응 값을 사용하였다.

처리 속도. K-CWST에서 단어 읽기 과제의 정반응 값과 mTMT에서 숫자 잇기의 정반응 시간 값을 사용하였다.

작업 기억. 작업기억을 측정하기 위해 EMS 소검사로 포함된 숫자 폭 검사(Digit Span Test, DST)와 공간 폭 검사(Spatial Span Test, SST)를 시행하였다. DST는 즉각적인 언어적 회상의 폭(span)을 측정하기 위해 흔히 사용되며 주의력, 단기 기억, 작업 기억 능력을 측정하는 검사이다(Song & Chey, 2006). SST는 시공간적인 작업 기억용량을 측정하는 코시 블록 검사(Corsi block test)를 수정한 것으로, 전전두엽 기능뿐만 아니라 두정엽의 기능을 반영한다. 본 연구에서는 두 검사의 거꾸로 따라하기 시행에서 폭점수를 작업기억 측정치로 사용하였다.

일화 기억. 일화기억을 측정하기 위해 EMS에 포함된 노인 언어 학습 검사(Elderly Verbal Learning Test, EVLT)와 이야기 회상 검사(Story Recall Test, SRT)를 시행하였다. EVLT는 정상 노인의 인지 노화를 고려하여 난이도를 조절한 노인용 단어학습 검사로 학습전략과 능력, 단기와 장기 기억, 재인 능력, 언어적 기억과 개념적 능력 사이의 상호작용을 평가하기 위한 도구이다(Chey, Lee, Kim, & Kim, 2006). SRT(An & Chey, 2004)는 웨슬러 기억 검사 3판의 논리적 기억 검사(logical memory)의 틀을 유지하여 한국 노인들의 이야기 회상 능력을 측정하기 위해 개발되었다(Chey, 2007). 일화 기억은 노인 언어 학습 검사의 장기지연 회상의 정반응 값과 이야기 회상 검사의 지연 회상 총점 값을 사용하였다.

뇌 영상 획득. 뇌 영상은 3T MRI 장비(Magnetom Trio; Siemens, Germany)로 촬영하였다. 먼저 연구 대상자에게 눈을 뜬 채로 잠들지 않도록 지시한 후 기능적 뇌 영상 자료를 획득하였다. 또한 뇌의 구조적 이상 여부를 확인하고, 기능적 영상을 표준 뇌 형판(brain template)에 맞추는 과정에 사용하기 위해 해부학적 영상을 획득하였다. 기능적 영상 T2의 촬영 파라미터는 다음과 같다: 에코 평면 영상(Echo

planar imaging, EPI)으로 TR = 2000ms, TE = 30ms, FOV = 240×240mm², flip angle = 79°, voxel size = 3×3×3mm³, gap = 1mm, number of slices = 30으로 5분씩 2회기를 촬영하였다. 구조적 영상 획득시 MRI 촬영 파라미터는 다음과 같다. 구조적 영상 T1의 촬영 파라미터는 다음과 같다: 자화 준비 고속 경사 에코(magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo, MPRAGE), TR = 2300ms, TE = 2.36ms, FOV = 256×256mm², flip angle = 9°, voxel size = 1×1×1mm³, gap = 1mm으로 촬영하였다.

뇌 부피 분석. 구조적 영상 T1 이미지를 Freesurfer Software 5.3v를 사용하여 자동적으로 대뇌 피질 및 피질 하영역을 분할하였고, 각 영역의 부피를 조사하였다. 기능적 뇌 영상에서 부피영향의 가능성을 배제하고자 독립 표본 *t* 검정으로 집단 간 뇌 영역의 부피의 차이를 비교하였다($p < .05$; FDR-corrected).

뇌 기능적 영상 전처리. 뇌 영상 자료는 Statistical Parametric Mapping(SPM12)과 CONN 18.a를 이용하여 전처리 되었다. CONN 18.a에 있는 default preprocessing pipeline for volume-based analysis(direct normalization to MNI-space) 과정으로, 한 대상자 마다 150개의 기능적 영상을 2번씩 넣어 총 300개의 EPI 영상을 넣었고, 각 대상자의 구조적 이미지를 넣어 총 1개의 T1영상을 넣었다. 먼저, 기능적 이미지를 재정렬(realignment) 및 회복(unwrap)하였으며, 절편 획득시간(slice-timing)을 보정하였다. 또한, 기능적 및 구조적 이미지에서 회백질, 백질 및 뇌척수액(CSF)을 서로 다른 조직 유형으로 분할(segmentation)하였고, 정렬된 기능적 및 구조적 이미지를 MNI 형판에 표준화(normalizing) 하였다. 다음으로, 공간적 편평화를 위해 반치전폭(full width at half maximum, FWHM)을 8mm로 적용하였다. 시계열 신호에서 뇌 활성화 신호 이외의 잡음 신호를 제거하기 위해 CompCor Strategy(Behzadi, Restom, Liao, & Liu, 2007)에 따라 머리 움직임, 백질 신호, 뇌척수액 신호를 통계적으로 제거했다. 또한 휴지기 상태의 저주파수 대역 신호에 초점을 맞추기 위해 band-pass filtering(0.027-0.073Hz)하였고, 그 외 잡음신호를 제거하기 위해 linear detrending을 하였다.

뇌 네트워크 연결성 분석. 네트워크 간 분석은 human connectome project(Smith et al., 2013)에서 집단 독립 성분

분석(group-independent component analysis, group-ICA)으로 밝혀진 3개의 네트워크(SN, DMN, ECN)를 포함하였으며, 모두 11개의 관심 영역으로 구획하였다. 또한 네트워크 내 분석은 피질 및 피질 하 영역(시상, 미상, 조가비핵, 담창구, 해마, 편도체, 중격 의지핵)을 포함하는 SN 영역 21개를 관심 영역으로 구획하였다. 구획화 된 네트워크 간 영역(11×10/2)과 네트워크 내 영역(21×20/2)의 연결들에 대한 상관 계수를 Fisher's *z*로 변환하였으며, 집단 간 *t* 검증을 통해 차이가 나는 단일 연결 중에서 유의 수준이 $p < 0.05$ (false discovery rate, FDR)로 구성된 단일 연결들에 대하여 치환 검증(10,000번 반복)하여, 연결 강도에 따라 유의미한 연결로 구성된 네트워크를 탐색하였다.

뇌 네트워크 효율성 분석. 뇌 영상의 전처리 시 사용하였던 conn 18.a으로 전체 대뇌를 106개의 관심 영역으로 구획하였으며(harvard-oxford atlas, HOA), 구획화 된 영역을 마디로 정의하였다. 관심 영역들의 평균 시계열 신호 간의 상관관을 각 마디의 연결로 정의하였다. 상관관계수 값은 기능적 연결성의 정도이며, 각 대상자의 106개 뇌 영역(부록 II)에 대한 106×105/2 상관 행렬을 만들었다. 여기에서 나타난 상관관계수는 양의 값을 가지는 정적 상관만을 이용하였고, 상관 계수를 Fisher's *z*로 변환하였다. 이후 SPM의 toolbox인 graphVar 2.02b을 사용하여 분석하였다. 밀도(density)는 0.1에서 0.2까지(0.01 간격으로) 역치화하여 분석하였다. 여기서 밀도는 마디들 간의 가능한 모든 연결의 수에서 가장 상관성이 높은 연결의 비율을 말하는 것으로 0.1은 가장 연결이 강한 상위 10%의 연결들을 의미한다. 그래프 이론에서 밀도가 높아질수록 실제 생물학적인 뇌 네트워크를 반영하지 못하며 작은 세상 네트워크 값을 증가시킬 수 있는 것으로 나타났다(Hosseini, Hoefl, & Kesler, 2012). 또한 기능적인 뇌 연결성에서 20%의 밀도 수준은 모든 대상자들의 동일한 연결 밀도를 이끌어, 대상자 간 네트워크 위상을 비교하고 기저에 있는 구조적 연결성의 밀도를 적합한 수준(10%~30%)으로 예상할 수 있다(Van Wijk, Stam, & Daffertshofer, 2010; Bohr et al., 2013). 따라서 본 연구에서는 밀도를 0.1에서 0.2수준까지 분석을 하였으며, 각 밀도 수준에서 연결을 역치화하여 역치 이하의 연결은 0으로 간주하여 네트워크 측정치를 계산하였다. 이 때 마디 간 연결은 상관 정도로 가중화(weighted)하여 마디 간 경로 거리를 계산하였다. 1000번의 치환검증을 실시한 영가설 분포와 비교하여 집단 간 그래프 측정치의 차이를 검증하였다. 무작위 네트워크의 거짓 발견율로 각 그래프 측정치 차이를 밀도에 따라 교정하였다.

군집 계수는 특정 마디로부터 시작되는 삼각형 모양의 연결을 만들 수 있는 모든 경우의 수에서 실제 관찰된 삼각형으로 연결된 수의 비율이다. 국소적 효율성은 네트워크의 기능적 분리를 의미한다. 최단경로길이는 뇌에서 특정 마디 쌍에 대한 최단 거리이며 네트워크의 기능적 통합을 의미하는 전반적 효율성과 부적 상관이 있다. 작은 세상 네트워크는 평균 군집계수를 평균 최단경로길이를 나눈 값으로, 이 값은 네트워크의 통합과 분리가 효율적으로 이루어진 정도를 나타낸다. 뇌 영역들 간에 최단경로길이의 산술평균값인 평균최단경로길이(characteristic path length)는 전체 네트워크가 기능적으로 잘 통합되었는지를 나타내는 지표이며 전반적 효율성(global efficiency)과는 부적 상관이 있다. 작은 세상 네트워크(small-world network)는 평균군집계수를 평균최단경로길이를 나눈 값으로 평균군집계수의 값이 크고 평균최단경로길이가 작을수록 이 값이 커지며, 전반적 효율성과 국소적 효율성이 높을수록 커진다.

통계 분석

통계 분석을 위해 SPSS 23.0을 사용하였다. 먼저, 집단 간 인구 통계학적 특성, 선별 검사에서 차이와 신경심리측정치의 차이가 있는지 확인하기 위해, 독립 표본 *t* 검정을 사용하였다($p < .05$). 인구 통계학적 특성에는 연령, 교육연한 및 성별이 포함되었고, 선별 검사에는 일반적 능력(어휘와 행렬 추론 소검사의 환산점수의 합), MMSE-DS 및 노인 우울 검사(GDS) 점수를 포함하며, 신경심리측정치에는 집행기능(mTMT Interference, Stroop Interference), 언어 처리(범주 유창성, 단축형 K-BNT), 처리 속도(mTMT a의 수행 완료 시간, stroop 단어 읽기 정반응 개수), 작업기억(DST와 SST의 거꾸로 따라하기 폭 점수) 및 일화 기억(EVLT 장기지연 회상 정반응, SRT의 지연회상 총점)을 포함하였다.

우울집단과 비교집단 간 유의미하게 차이가 나타난 네트워크 연결들과 신경심리측정치의 연관성을 확인하기 위해 피어슨 상관분석을 하였다. 모든 통계 분석에는 다중 비교 검증을 고려하여 유의 수준이 교정된 *p*-value를 사용하였다(Benjamini & Hochberg, 1995).

결 과

인구 통계학적 특성

연구참여자들의 인구 통계학적 특성은 Table 1에 제시한 바와 같다. 성별 구성은 우울 집단과 정상 비교 집단 모두 남자 7명, 여자 11명으로 동일하였다. 정상비교집단의 평균 연

령은 71.28세($SD = 7.08$, 범위 59~81세)였으며, 평균 교육 연한은 6.83년($SD = 3.91$, 범위 0~16년)으로 나타났다. 우울 집단의 평균 연령은 71.89세($SD = 6.10$, 범위 62~84세)였으며, 평균 교육 연한은 6년($SD = 4.69$, 범위 0~20년)으로 나타났다. 독립 표본 t 검증 결과 연령과 교육연한에서 집단 간 차이가 유의하지 않았다($ps > .05$). 즉, 집단 간 인

구통계학적 특성의 차이(연령, 교육연한, 성비)는 차이가 없는 것으로 나타났다. 또한, K-WAIS-IV 어휘와 행렬추리의 환산점수의 합과 MMSE-DS 점수는 집단 간 차이가 유의하지 않았으며($ps > .05$), 노인 우울 검사로 측정된 우울 수준은 우울집단이 정상 비교집단보다 유의하게 높았다($p < .05$).

Table 1. Participant demographic and neuropsychological factor

($N=36$)

	Control Group (n=18)		Depressed Group (n=18)		t $df = 34$	p	q
	M	SD	M	SD			
Demographics							
Age	71.28	7.08	71.89	6.10	-.28	.783	.839
Education	6.83	3.91	6.00	4.69	.56	.579	.790
Male/Female	7/11		7/11				
Screening Test							
General ability	18.22	5.43	17.50	4.74	.425	.674	.730
MMSE-DS	26.83	2.46	25.94	2.53	1.07	.292	.759
GDS	8.78	4.43	22.06	3.35	-10.15	.000**	.000**
Neuropsychological factor							
Executive function							
mTMT_interference	101.19	92.15	124.22	65.66	-.86	.394	.731
Stroop_interference	36.33	14.13	32.82	19.35	.62	.542	.705
Language process							
K-BNT	11.12	2.37	9.94	3.24	1.22	.233	.757
CFT	30.72	11.29	24.39	9.15	1.85	.073	.316
Processing speed							
mTMT A	41.00	19.19	43.39	22.10	-.35	.731	.731
Stroop_wr	71.17	22.53	63.65	27.75	.88	.384	.832
Working memory							
DST Backward	3.44	1.294	3.17	1.249	.656	.661	.781
SST Backward	4.56	1.542	4.22	1.396	.483	.483	.785
Episodic memory							
EVLTL	5.28	2.47	4.72	2.27	.703	.487	.703
SRT	11.42	7.29	6.19	5.50	2.43	.021*	.137

주. M = mean, SD = standard deviation,

$q = \text{FDR-corrected } p\text{-value}$, Significant for $p < .05^*$, $p < .01^{**}$

General ability = vocabulary + matrix reasoning, GDS = geriatric depression scale

mTMT = modified trail making test, mTMT_interference = $\{TMTc - (TMTa + TMTb) / 2\}$

Stroop_wr = a number of word reading, Stroop_interference = a number of word - color reading

K-BNT = Korean-Boston naming test, CFT = category fluency test

DST = digit span test, SST = spatial span test

EVLTL = elderly verbal learning test, SRT = story recall test

신경심리학적 특성

집단 간 신경심리학적 측정치에 대한 통계 분석은 Table 1에 제시하였다. 신경심리학적 측정치를 살펴보면, 다중비교를 교정했을 때 집행 기능, 언어 처리, 처리 속도, 작업 기억 및 일화 기억에서 집단 간 차이가 유의하지 않았다(FDR-corrected $p > .05$). 다만 언어적 일화기억 측정치 중 SRT 지연회상의 경우 다중비교를 교정하지 않았을 때, 우울집단이 정상 집단에 비해 낮은 수행을 보였다($t = 2.43, p = .021$).

뇌 영역 별 부피

집단 간 뇌 부피의 차이에 대한 통계 분석은 Table 2에 제시하였으며, 각 영역에 대한 번호는 Table 3에 제시하였다. 기능적 뇌 영상에서 부피영향의 가능성을 배제하고자 독립 표본 t 검증을 한 결과, 64개로 나누어진 영역에서 뇌 부피의 집단 간 차이는 유의하지 않았다($p > .05$).

뇌 네트워크 연결성 결과

SN 내 영역들 중 좌측 미상핵과 좌측 편도체의 연결성이 집단 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(Table 4). 즉, 우

Table 2. Brain Structural Volume Thickness Differences

Brain region	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Control (n=18)																						
M	2.66	2.4	1.81	3.33	2.61	2.23	2.69	2.33	1.98	2.37	1.89	2.17	2.59	2.48	2.43	2.42	2.31	2.17	1.50	1.91	2.49	2.47
SD	.28	.21	.15	.34	.20	.16	.12	.32	.18	.16	.17	.19	.14	.37	.16	.19	.18	.14	.10	.15	.23	.17
Depressed (n=18)																						
M	2.56	2.34	1.82	3.27	2.56	2.18	2.65	2.16	1.97	2.42	1.83	2.26	2.53	2.45	2.33	2.39	2.28	2.10	1.49	1.87	2.40	2.42
SD	.22	.18	.13	.45	.15	.14	.18	.21	.14	.15	.10	.24	.17	.23	.17	.14	.16	.14	.11	.11	.14	.14
t ($df = 34$)	1.25	.97	-.18	.48	1.00	.92	.86	1.83	.26	-1.01	1.15	-1.20	1.24	.24	1.80	.50	.39	1.39	.26	.71	1.38	.99
p	.218	.340	.855	.635	.325	.364	.395	.076	.794	.318	.257	.239	.223	.815	.081	.621	.698	.173	.796	.482	.177	.329
q	.826	.826	.950	.917	.826	.826	.834	.826	.936	.826	.826	.826	.826	.936	.826	.917	.936	.826	.936	.834	.826	.826
Brain region	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
Control (n=18)																						
M	2.23	2.74	2.10	2.50	2.04	2.62	2.30	2.09	2.94	2.31	2.39	2.37	1.83	3.43	2.67	2.25	2.70	2.13	2.07	2.28	1.90	2.16
SD	.16	.20	.15	.18	.15	.17	.17	.20	.18	.14	.31	.19	.17	.45	.19	.14	.19	.19	.19	.14	.12	.13
Depressed (n=18)																						
M	2.19	2.72	2.12	2.49	2.00	2.50	2.24	2.02	2.92	2.27	2.45	2.34	1.75	3.45	2.58	2.21	2.66	2.12	2.09	2.38	1.89	2.21
SD	.18	.25	.19	.22	.14	.20	.17	.19	.15	.12	.24	.17	.11	.52	.21	.13	.17	.19	.13	.19	.14	.22
t ($df = 34$)	.57	.33	-.26	.05	.80	1.87	.97	1.16	.40	.96	-.70	.48	1.46	-.09	1.48	.74	.77	.11	-.28	-1.70	.24	-.90
p	.571	.742	.797	.957	.429	.071	.337	.254	.691	.345	.491	.636	.152	.929	.148	.467	.448	.912	.783	.099	.810	.373
q	.885	.936	.936	.957	.834	.826	.826	.826	.936	.606	.834	.917	.826	.950	.826	.834	.834	.950	.936	.826	.936	.826
Brain region	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64		
Control (n=18)																						
M	2.63	2.48	2.39	2.37	2.29	2.13	1.50	1.94	2.36	2.35	2.23	2.51	2.05	2.41	2.06	2.68	2.35	2.05	2.96	2.30		
SD	.16	.34	.21	.12	.14	.14	.12	.15	.19	.20	.18	.24	.12	.16	.12	.18	.13	.24	.17	.12		
Depressed (n=18)																						
M	2.60	2.53	2.29	2.34	2.30	2.17	1.49	1.90	2.35	2.34	2.19	2.59	2.13	2.41	2.03	2.60	2.30	2.11	2.89	2.28		
SD	.16	.36	.21	.14	.20	.13	.05	.09	.25	.22	.17	.21	.14	.19	.12	.21	.15	.25	.12	.11		
t ($df = 34$)	.58	-.35	1.52	.70	-.12	-.93	.36	.92	.16	.13	.67	-1.04	-1.73	-.08	.67	1.23	.94	-.72	1.43	.52		
p	.566	.730	.137	.488	.903	.358	.722	.367	.876	.897	.508	.304	.093	.935	.511	.227	.355	.474	.162	.606		
q	.885	.936	.826	.834	.950	.826	.936	.826	.950	.950	.834	.826	.826	.950	.834	.826	.826	.834	.826	.606		

주. $t = t$ -value, $p = p$ -value, $q =$ FDR-corrected p -value, Significant for $p < .05^*$

Table 3. Number of structural brain region

1	caudal anterior cingulate_L	17	pars orbitalis_L	33	caudal anterior cingulate_R	49	pars orbitalis_R
2	caudal middle frontal_L	18	pars triangularis_L	34	caudal middle frontal_R	50	pars triangularis_R
3	cuneus_L	19	pericalcarine_L	35	cuneus_R	51	peri calcarine_R
4	entorhinal_L	20	postcentral_L	36	entorhinal_R	52	post central_R
5	fusiform_L	21	posterior cingulate_L	37	fusiform_R	53	posterior cingulate_R
6	inferior parietal_L	22	precentral_L	38	inferior parietal_R	54	precentral_R
7	inferior temporal_L	23	precuneus_L	39	inferior temporal_R	55	precuneus_R
8	isthmus cingulate_L	24	rostral anterior cingulate_L	40	isthmus cingulate_R	56	rostral anterior cingulate_R
9	lateral occipital_L	25	rostral middle frontal_L	41	lateral occipital_R	57	rostral middle frontal_R
10	lateral orbito frontal_L	26	superior frontal_L	42	lateral orbito frontal_R	58	superior frontal_R
11	lingual_L	27	superior parietal_L	43	lingual_R	59	superior parietal_R
12	medial orbito frontal_L	28	superior temporal_L	44	medial orbito frontal_R	60	superior temporal_R
13	middle temporal_L	29	supra marginal_L	45	middle temporal_R	61	supramarginal_R
14	para hippocampal_L	30	transverse temporal_L	46	para hippocampal_R	62	transverse temporal_R
15	para central_L	31	insula_L	47	para central_R	63	insula_R
16	pars opercularis_L	32	Mean Thickness_L	48	pars opercularis_R	64	MeanThickness_R

註. L = Left, R = Right

Table 4. Group difference in intranetwork connectivity of salience network

(N = 36)

	Control group (n=18)		Depressed group (n=18)		<i>t</i>	<i>p</i>
	M	SD	M	SD		
Caudate(L) - Amygdala(L)	.158	.126	-.032	.172	<i>t</i> = -3.79	<i>p</i> = .000*

註. M = mean, SD = standard deviation, *t* = t-value, *p* = p-value (FDR-corrected)

* Significant for $p < .05$; (L) = left, (R) = right

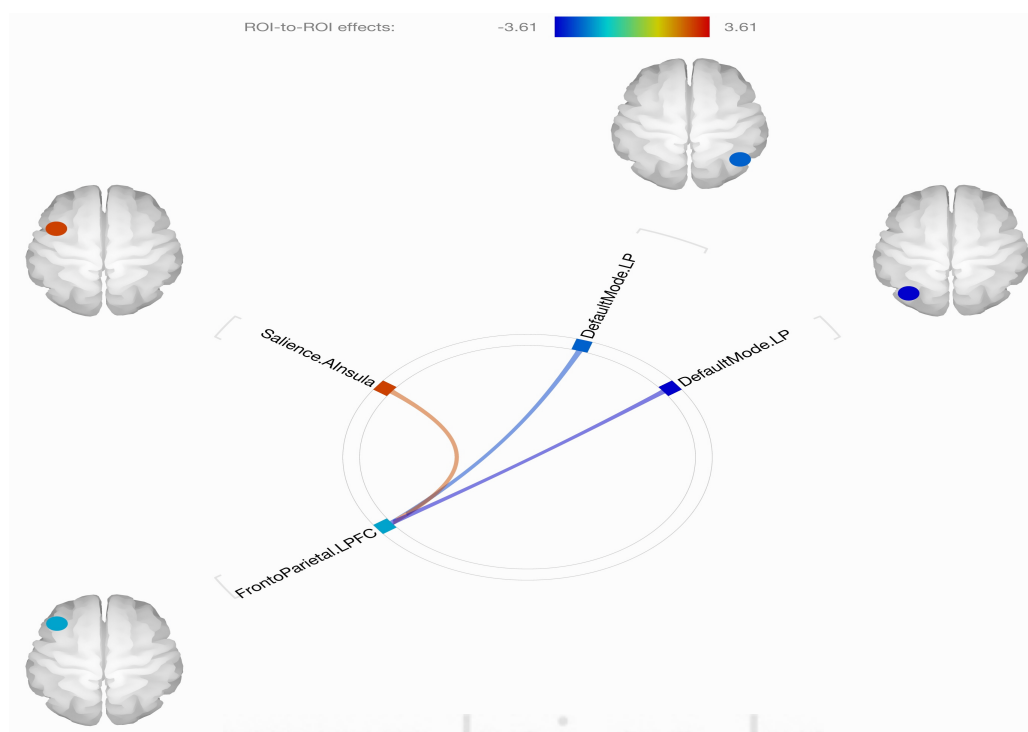
**Figure 1.** Group differences in Internetwork connectivity (Depression > Control)

Table 5. Group differences in Internetwork connectivity

(N = 36)

	Control group (n=18)		Depressed group (n=18)		t	p
	M	SD	M	SD		
LPFC(L) - A Insula(L)	.019	.205	.208	.217	-2.68	.011*
LPFC(L) - LP(R)	.202	.151	.039	.193	2.82	.008*
LPFC(L) - LP(L)	.318	.196	.079	.200	3.61	.001*

주. M = mean, SD = standard deviation, t = t-value, p = p-value (FDR-corrected)

* Significant for p < .05 ; (L) = left, (R) = right

LPFC = lateral prefrontal cortex, A Insula = anterior insula, LP = lateral parietal cortex,

Table 6. Correlation between network connectivity and psychological test scores in depressed group(n=18)

	Intra		Inter	
	caudate(L) - amygdala(L)	LPFC(L)-A Insula(L)	LPFC(L)-LP(R)	LPFC(L)-LP(L)
Emotional scale				
GDS	.387	-.144	.080	-.008
p	.125	.582	.761	.976
q	.924	.985	.996	.996
Executive function				
mTMT_interference	.087	-.019	-.487*	-.500*
p	.741	.941	.048	.041
q	.996	.996	.924	.924
Stroop_interference	-.367	.197	.184	.238
p	.147	.448	.479	.358
q	.924	.985	.985	.985
Language process				
K-BNT	.168	.027	-.001	.186
p	.520	.917	.996	.474
q	.985	.996	.996	.985
CFT	-.094	-.062	.11	.147
p	.720	.813	.673	.573
q	.996	.996	.996	.985
Processing speed				
mTMTa	-.179	.297	-.023	-.076
p	.492	.248	.931	.773
q	.985	.985	.996	.996
Stroop_wr	-.262	.002	.159	.204
p	.310	.995	.542	.433
q	.985	.996	.985	.985
Working memory				
DST backward	.382	.040	.041	.323
p	.130	.878	.875	.206
q	.924	.996	.996	.985
SST backward	-.193	-.336	-.093	.183
p	.458	.188	.723	.482
q	.985	.985	.996	.985
Episodic memory				
EVLT	-.447	-.078	.020	.188
p	.072	.766	.938	.471
q	.924	.996	.996	.985
SRT	-.408	-.286	-.044	-.176
p	.104	.266	.866	.499
q	.924	.985	.996	.985

주. * Significant for p < .05, q = false discovery rate for multiple comparison

GDS = geriatric depression scale

mTMT = modified trail making test, mTMT_interference = (TMTc-(TMTa+TMTb)/2)

Stroop_wr = a number of word reading, Stroop_interference = a number of word - color reading

K-BNT = Korean-Boston naming test, CFT = category fluency test

DST = digit span test, SST = spatial span test

EVLT = elderly verbal learning test, SRT = story recall test

LPFC = lateral prefrontal cortex, LP = lateral parietal cortex, A Insula = anterior insula, (L) = left, (R) = right

울 집단이 정상 집단에 비해 SN 내에서 이 두 영역들간 연결성이 낮은 것으로 나타났다($p < .05$). 또한, SN 영역들과 다른 네트워크 영역들간 연결성에서도 집단 간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(Figure 1, Table 5). 우울집단은 정상집단보다 ECN의 좌측 전전두 피질과 SN의 좌전측 섬엽간의 연결성이 유의하게 높았다($p < .05$). 반면 ECN의 좌측 전전두피질과 DMN의 양측 두정피질과의 연결성은 우울집단이 정상비교 집단보다 유의미하게 낮았다($p < .05$).

네트워크 연결성과 행동측정치 분석 결과

우울집단과 정상집단 간의 연결성 차이가 유의하였던 뇌 네트워크에서 각각의 연결강도와 우울집단의 신경심리기능 간의 연관성을 조사하기 위해 우울집단 내에서 뇌 네트워크 연결강도와 신경심리측정치들간의 피어슨 상관분석을 하였다 (Table 6). 그 결과, 우울집단의 SN 내에서 유의미한 상관은

없었으나, 네트워크들간 연결성에서 좌측 전전두피질(ECN)과 양측 두정 피질(DMN)의 연결성이 mTMT Interference 수행시간과 부적 상관을 나타내었다.

뇌 네트워크 효율성 결과

평균 최단경로길이. 집단 간 평균 최단경로길이를 t 검증한 결과, 네트워크 밀도 0.1~0.2 사이(간격 0.01)에서 유의하지 않았다($0.29 < p < 0.72$). 즉, 분석된 네트워크 밀도 전 수준에서 평균 최단경로 길이의 차이는 유의하지 않았다.

평균 군집계수. 집단 간 평균 군집계수의 차이를 t 검증한 결과(Figure 2), 네트워크 밀도 0.1~0.2 사이(간격 0.01)에서 전반적으로 유의한 것으로 나타났다($p < .05$). 집단 간 군집 계수가 차이가 나는 뇌 영역들을 살펴본 결과(Figure 3), 다양한 영역에서 유의미한 것으로 나타났다($p < .05$). 좌

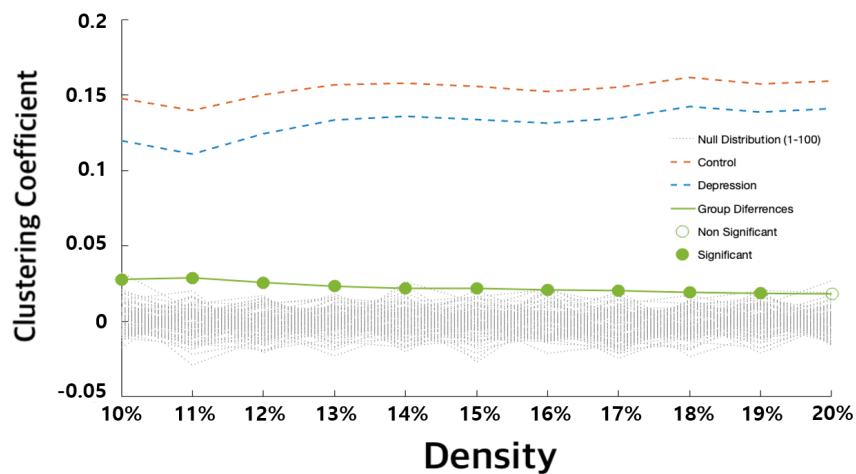


Figure 2. Differences between groups of average clustering coefficient in network density
Red = control, Blue = depressed, Green = differences
Filled circle = significant, Empty circle = non significant

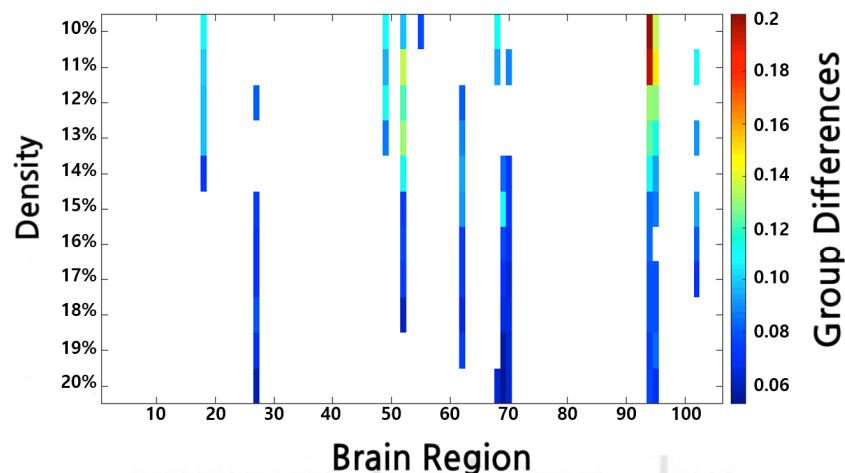


Figure 3. Differences between groups of clustering coefficient in network density across brain regions

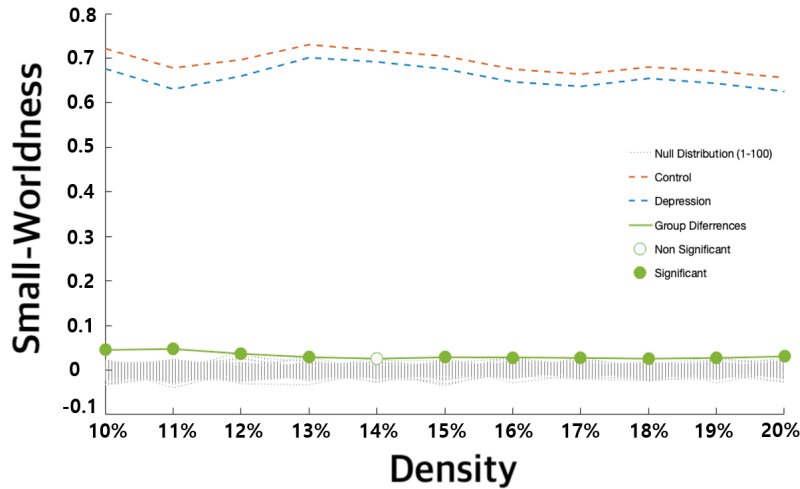


Figure 4. Differences between groups of small-worldness in network density
 Red = control, Blue = depressed, Green = differences
 Filled circle = significant, Empty circle = non significant

전측 상측두회(superior temporal gyrus, anterior division left, 18번), 우전측 하측두회(inferior temporal gyrus, anterior division right, 27번), 내측 전두피질(medial frontal cortex, 49번), 뇌량 하부 피질(subcallosal cortex, 52번), 전측 대상피질(cingulate gyrus, anterior division, 55번), 우전측 해마방회(parahippocampal gyrus, anterior division right, 62번), 측두 방추상회 피질(temporal fusiform cortex, anterior division right, 68번; posterior division left, 71번), 좌측 미상핵(caudate left, 95번) 및 우측 편도체(amygdala right, 102번) 영역에서 우울집단의 군집 계수가 정상집단에 비해 유의미하게 낮은 것으로 나타났다.

작은 세상 네트워크. 집단 간 작은 세상 네트워크 정도를 *t* 검증한 결과, 네트워크 밀도 0.14를 제외한 모든 수준에서 작은 세상 네트워크의 차이가 유의했다($p < .05$). 즉, 우울 집단(파랑 점선)이 정상 집단(빨강 점선)에 비해 작은 세상 네트워크 정도가 유의미하게 낮게 나타났다(Figure 4).

논 의

본 연구에서는 뇌 부피의 차이가 없음이 확인된 우울한 노인 집단과 정상 노인집단의 휴지기 fMRI 신호를 이용하여 집단 간 기능적 네트워크의 연결성 및 효율성을 비교하였다. 먼저 네트워크 연결성을 살펴보면, SN 내 영역들에서 비우울 집단과 비교하여 우울 집단은 미상과 편도체 간 연결성 저하가 나타났다. 네트워크들간 연결성을 살펴보면 SN의 전측 섬엽과 ECN의 좌측 전전두피질의 연결성은 증가한 것으로 나타

났으며, ECN의 좌측 전전두피질과 DMN의 후측 두정피질 간의 연결성은 저하된 것으로 나타났다.

먼저 정상집단과 비교해서 우울집단의 SN 내 영역들(미상과 편도체)의 연결성의 저하가 나타났으며, 이는 우울집단에서 SN 내 영역들(전측 섬엽, 배측 전대상피질 및 변연계 영역)의 연결성이 저하되었다는 선행연구 결과와 일치한다(Yuen et al., 2014). 그러나 네트워크들간 연결성을 살펴볼 경우 정상집단과 비교해서 우울집단은 SN(전측 섬엽)과 ECN(좌측 전전두피질)의 연결성이 높은 것으로 나타나 선행연구결과와 일치했지만, ECN(좌측 전전두피질)과 DMN(후측 두정피질) 연결성은 저하되어 이전결과와 다른 것으로 나타났다. 우울집단에서 이들 네트워크의 연결성과 행동측정치 간 상관관계를 살펴본 결과, SN내 연결(미상-편도체)은 신경심리기능과 관련성이 유의하지 않았으며, ECN과 DMN을 포함하는 네트워크들간 연결성은 집행기능의 mTMT interference와 유의한 부적상관관계가 나타났다($p < .05$, uncorrected). 즉, 좌측 전전두피질(ECN)과 양측 두정피질(DMN)의 연결성이 낮을수록 집행기능의 수행수준이 낮은 것으로 나타났다.

이전 연구들에서 DMN은 과제수행 시에는 억제되고 휴지기에 더욱 활성화되는 네트워크이며 자기 참조적인 과정과 연관된 것으로 알려져 있다(Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Spreng, Mar, & Kim, 2009). 또한 DMN의 후측 영역인 후대상피질은 미래를 계획하거나 자서전적 기억을 인출하는 등, 내적으로 주의를 기울이거나 자각하는 것과 연관되어(Leech & Sharp, 2013), 우울 집단에서 DMN의 과활성화는 부정적인 과거를 반추를 시사하는 것으

로 보고된다(Hamilton et al., 2011; Lemogne, Delaveau, Freton, Guionnet, & Fossati, 2012). 따라서 기존 우울집단의 DMN 과활성화는 내부로 향하는 주의를 억제하기 어려워 정서적인 과제수행에서 방해받게 되는 것으로 설명되었다(Sheline et al., 2009).

본 연구에서는 DMN과 관련된 기존의 가설과는 달리 ECN과 DMN의 적절한 연결성이 집행기능을 발휘하는 데 도움이 될 가능성이 시사된다. 다른 연구에서도 DMN의 하위 네트워크가 과제수행 중에 상황이 얼마나 변화했는지에 따라 활성화가 높게 나타나기도 하였는데, 내적으로나 환경적으로 집중해야 되는 맥락의 변화 수준이 클수록 DMN 하위 네트워크의 활성화가 더 높은 것으로 나타났다(Crittenden, Mitchell, & Duncan, 2015). 이는 DMN의 역할이 내적인 처리과정 뿐만 아니라 과제수행에서 외적 환경의 맥락 전환에도 관여한다는 것을 의미한다. 본 연구는 대상자들이 과제 수행하는 중의 뇌 혈류량을 직접적으로 측정하지는 않았으나, 집행기능과 관련된 과제에서 ECN과 DMN의 연결성이 클수록 수행수준이 더 높을 것으로 나타났다. 본 연구에서 집행기능을 측정하기 위한 mTMT 과제는 총 3단계(A, B, C)로 이루어져있으며 각 단계 별로 주의 전환을 위해 필요한 맥락이 달라지고, C단계는 가장 높은 난이도를 요구한다. 또한 반응 억제를 반영하는 Stroop에 비해, mTMT는 집행기능의 인지적 유연성과 더욱 연관되므로(Lezak, Howison, Loring, & Fischer, 2004, pp.416-423), 맥락 변화의 요구에 DMN의 활성화가 수반될 것으로 여겨진다. 정서적 과제와 DMN 영역을 조사한 선행 연구에서도 우울한 노인의 DMN을 세부적으로 살펴보면, 정서조절이 어려울수록 활성화가 증가된 영역은 내측 전전두피질과 편도체인 반면, 활성화가 감소된 영역은 양측 두정피질을 포함하였다(Sheline et al., 2009). 따라서 우울 집단에서 집행기능의 저하는 전전두엽의 활성화뿐 아니라(Rogers et al., 2004), 과제의 종류와 DMN 하위 네트워크의 활성화 양상과도 관련될 것으로 보인다.

또한, 본 연구에서 DMN 영역으로 나타난 후측 두정피질은 과제수행 시에는 ECN의 전전두피질과 함께 상향(bottom-up)과 하향(top-down) 주의를 통제하는 경로로 알려져 있다(Buschman & Miller, 2007). 두정피질에서 전전두피질로 이어지는 과정은 외부환경에서 현저하게 지각되는 자극들에 주의를 이끌리게 되는 상향식 경로이며, 전전두피질에서 두정피질로 이어지는 과정은 내적인 가치나 목표를 가지고 있는 과제수행 중에 나타나는 하향식 경로이다. 즉, 본 연구에서 시사하는 바와 같이 두 영역에서 경로 연결성이 높

아야 과제 수행이 좋을 것으로 기대된다. 상향식 경로의 연결성 저하는 환경으로부터 주의를 쉽게 이끌리지 않거나, 목표지향적인 행동의 개시가 잘 이루어지지 않는 등, 우울한 노인에서 주로 나타나는 동기저하 및 무감동과 관련될 수 있으며(Bunge, Hazeltine, Scanlon, Rosen, & Gabrieli, 2002; Kos, van Tol, Marsman, Knegtering, & Aleman, 2016), 하향식 경로에서 감소된 연결성은 주의 전환이나 통제에 어려움을 시사할 것으로 보인다(Kastner, Pinsk, De Weerd, Desimone, & Ungerleider, 1999). 상/하향의 방향성은 고려되지 않았지만, 우울한 노인에서 요구되는 과제의 특징(정서적, 인지적 과제)에 따라 DMN의 하위 네트워크들의 활성화 양상이 서로 다르게 나타날 가능성이 있으며, 이러한 양상이 우울한 노인의 증상이나 과제수행정도에 영향을 미칠 것으로 여겨진다. 추후 연구에서는 DMN을 구성하고 있는 하위 네트워크와 과제의 종류들을 고려한 조사가 필요할 것으로 보인다.

한편 전측 섬엽(SN)과 전전두피질(ECN)의 연결이 집행기능을 포함한 행동측정치와 유의미한 상관관계를 나타내지 않는 것으로 나타났다. 전측 섬엽은 현재 혹은 예상되는 자극들에 대한 표상을 유지하거나 최신화하는 역할을 하는 것으로 알려져 있는데(Singer, Critchley, & Preusschoff, 2009; Palaniyappan & Liddle, 2012), 행동측정치와의 관계를 고려해볼 때, 네트워크들을 중재하는 SN가 활성화되더라도 실제로는 ECN과 DMN의 연결성이 우울한 노인의 집행기능 저하를 더욱 잘 반영하는 것으로 보인다.

네트워크 효율성을 살펴본 결과, 네트워크의 통합을 의미하는 평균 최단경로길이에서 밀도에 따른 집단 간 유의미한 차이가 나타나지 않았다. 하지만, 네트워크의 분리를 의미하는 평균 군집계수에서는 집단 간 유의미한 차이가 나타났다. 다양한 밀도에 걸쳐 여러 뇌 영역에서 집단 간 군집계수의 차이가 유의하였으며, 군집계수가 더 낮게 나타난 영역을 살펴보면 SN(전대상피질, 우전측 해마방회, 좌측 미상핵, 우측 편도체)과 DMN(내측 전두 피질, 뇌량 하부 피질) 및 측두엽 부분(좌전측 상측두회, 우전측 하측두회, 측두 방추상회 피질)으로 나타났다. 따라서 우울한 노인들의 SN과 DMN 및 측두엽 영역에서 정보처리의 효율성이 저하될 것으로 예상된다. 특히, 전대상피질의 국소적 효율성 저하가 우울하고 무감동한 노인 집단에서 유의미하게 나타났다는 선행 연구와도 일관된 결과를 보여주고 있다(Onoda, & Yamaguchi, 2015). 평균 최단 경로길이와 평균 군집계수를 동시에 고려한 작은 세상 네트워크는 우울한 노인 집단이 정상집단에 비해 대부분의 밀도에 걸쳐 유의하게 낮은 것으로 나타났

데, 위와 같은 차이는 치매와 조현병과 같은 인지기능 저하가 흔히 보고되는 임상집단의 네트워크 효율성 연구들에서 임상 집단이 정상집단과 비교하여 보였던 차이와 비슷하다 (Rubinov et al., 2009; Zhao et al., 2012). 실제 활성화된 영역들간 상관정도로 분석한 선행연구와 비교해보면 우울 집단에서 국소적 효율성과 작은 세상 네트워크에서 효율성이 저하되었던 결과와 일치하는 것으로 나타났다(Li et al., 2015). 연결 밀도를 0.2로 고정하여 분석한 선행연구에서는 군집계수와 평균 최단경로길이 및 작은 세상 네트워크 모두 집단 간 차이가 없었다(Bohr et al., 2013). 따라서 본 연구의 결과가 일치하는 선행연구를 고려하였을 때, 여러 밀도에 걸쳐 분석하는 것이 집단 간 네트워크의 차이를 더욱 드러낼 것으로 여겨진다. 또한, 뇌 부피로 연결성을 정의한 선행연구와 비교하면, 우울집단의 평균 최단거리경로 값이 높거나 (Ajilore et al., 2014) 낮으며(Shin et al., 2018), 차이가 없는 등(Lim, Jung, & Aizenstein, 2013) 불일치가 두드러지는 것으로 나타나는데, 연령 증가에 따른 뇌 영역별 부피감소나 뇌질의 증가 정도의 변산성이 두드러지기 때문에(Raz et al., 1997; Scabhill et al., 2003) 구조적 연결보다 기능적 연결로 분석하는 것이 네트워크 효율성 분석에서 비교적 일관된 결과를 나타내는 것으로 여겨진다.

평균 군집계수 및 네트워크 효율성 결과를 종합해보면, 우울한 노인 집단에서 전체 네트워크 최단거리길이의 차이보다는 여러 영역들의 군집계수의 차이, 즉, 국소적 영역의 네트워크 비효율성으로 인해 작은 세상 네트워크가 낮게 나타난 것으로 보인다. 이는 우울한 노인들의 정보 처리 효율성 저하와 밀접한 관련이 있을 것으로 보인다. 군집계수가 유의미하게 저하된 영역들은 기능적으로 분리가 잘 되지 않는 것을 의미한다. 다시 말하면, 네트워크 내의 영역들간의 연결성이 약하여 해당 네트워크를 필요로 하는 기능을 수행할 때 관련 네트워크가 효율적으로 작동하지 않을 수 있다. 본 연구에서 낮은 군집계수 값을 가진 영역들은 주로 SN 영역을 포함(전측 전대상피질, 우전측 해마방회, 좌측 미상핵, 우측 편도체)하고 있으며, 우울한 노인들에서 SN 내 영역들간의 연결성 저하는 본 연구결과에서도 확인되었다. 이러한 결과들은 SN의 비효율성이 우울한 노인의 인지-정서적인 어려움과 연관될 가능성이 시사된다. 특히 본 연구에서 네트워크 연결성 및 효율성(국소적)이 동시에 저하된 좌측 미상핵은 우울한 노인의 뇌 네트워크 연구에서 핵심적인 영역으로 보이며 우울한 노인의 뇌에 대한 이해를 확장시킬 수 있을 것으로 보인다.

본 연구는 네트워크의 연결성과 효율성을 살펴봄으로써 우

울한 노인들의 신경심리적인 이해를 돕고자하였다. 뇌 부피의 차이가 집단 간 네트워크 연결성 및 효율성 분석 결과에 미쳤을 영향을 배제하기 위해 본 연구에서는 두 집단의 뇌 부피의 차이가 없음을 통계적으로 확인하였다. 먼저, 네트워크 기반 통계(NBS)를 활용하여 SN 내에서 연결성과 SN과 ECN 및 DMN의 관계를 살펴보았다. ECN과 DMN의 감소된 연결성은 집행기능의 저하와 연관 있는 것으로 나타났다. 다음으로 그래프이론 분석으로 우울한 노인집단의 네트워크 효율성을 조사하였고 주로 SN을 포함하는 영역들에서 효율성이 저하된 것으로 나타났다. 이는 노인 우울증상의 집행기능 결함에 대한 이해를 넓히고 경두개 자기자극법을 이용한 실제 치료에도 도움이 될 것으로 보인다.

그러나 본 연구의 한계점은 뇌 영상의 촬영 시점과 대상자가 우울하다고 판단되는 노인우울척도를 실시한 시점이 2주 이상 차이가 나는 것이다. 우울증은 최소 2주 동안 기분이 저하되고 거의 모든 활동에서 흥미나 즐거움이 감소된 기분상태이다(APA, 2013). 그렇지만, 대상자들이 우울 치료를 받고 있지 않은 점, 섬 지역의 농촌이라는 점이 우울과 관련된 요인들(대인관계, 환경의 변화)에 영향을 비교적 적게 미칠 것으로 보여 우울증이 지속되었을 것으로 예상된다. 또한 집단 간 전체 뇌 부피의 차이가 없음을 확인하였지만, 실제 네트워크 연결성과 효율성을 조사하기 위한 뇌 영역의 구분과 정확히 같은 방식으로 구분된 뇌 영역들의 부피를 비교한 것이 아니므로 영역별 부피의 차이가 기능적 연결성과 효율성에 영향을 미쳤을 가능성을 완벽히 배제하지는 못하였다. 아울러 표본수가 작아 연구결과의 일반화에 한계가 있으며 이는 네트워크 연결성과 행동측정치의 상관분석에도 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 따라서 추후 연구에서는 심층면담과 면밀한 우울증상 측정을 통해 우울장애로 진단이 확인된 충분한 수의 노인들을 대상으로 구조적/기능적으로 일치하는 뇌 영역들을 조사하여 연구결과를 재확인할 필요가 있을 것으로 보인다.

References

Ajilore, O., Lamar, M., Leow, A., Zhang, A., Yang, S., & Kumar, A. (2014). Graph theory analysis of cortical-subcortical networks in late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 195-206.

American Psychiatric Association. (2013). DSM-5. American Psychiatric Association.

An, H. J., & Chey, J. Y. (2004). A Standardization study of

- the story recall test in the elderly Korean population. *Korean Journal of Clinical Psychology*, 23, 435-454.
- Bae, J. N., & Cho, M. J. (2004). Development of the Korean version of the geriatric depression scale and its short form among elderly psychiatric patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 57, 297-305.
- Behzadi, Y., Restom, K., Liu, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage*, 37, 90-101.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 57, 289-300.
- Bohr, I. J., Kenny, E., Blamire, A., O'Brien, J. T., Thomas, A. J., Richardson, J., & Kaiser, M. (2013). Resting-state functional connectivity in late-life depression: Higher global connectivity and more long distance connections. *Frontiers in Psychiatry*, 3(116). 1-14.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38.
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 186-198.
- Bunge, S. A., Hazeltine, E., Scanlon, M. D., Rosen, A. C., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *Neuroimage*, 17, 1562-1571.
- Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*, 315, 1860-1862.
- Chey, J. Y., Lee, J. E., Kim, M. J., & Kim, H. Y. (2006). Development and standardization of the elderly verbal learning test. *Korean Journal of Psychology General*, 25, 141-173.
- Chey, J. Y. (2007). *Elderly memory disorder scale*. Seoul, Korea: Hakjisa
- Crittenden, B. M., Mitchell, D. J., & Duncan, J. (2015). Recruitment of the default mode network during a demanding act of executive control. *Elife*, 4, e06481.
- Downar, J., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., & Davis, K. D. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neuroscience*, 3, 277-283.
- Elderkin-Thompson, V., Helleman, G., Pham, D., & Kumar, A. (2009). Prefrontal brain morphology and executive function in healthy and depressed elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 459-468.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fox, M. D., & Greicius, M. (2010). Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(19), 1-13.
- Fox, M. D., Halko, M. A., Eldaief, M. C., & Pascual-Leone, A. (2012). Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, 62, 2232 - 2243.
- Glover, J., & Srinivasan, S. (2013). Assessment of the person with late-life depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 36, 545-560.
- Goulden, N., Khusnulina, A., Davis, N. J., Bracewell, R. M., Bokde, A. L., McNulty, J. P., & Mullins, P. G. (2014). The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: replication from DCM. *Neuroimage*, 99, 180-190.
- Hamilton, J. P., Furman, D. J., Chang, C., Thomason, M. E., Dennis, E., & Gotlib, I. H. (2011). Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biological Psychiatry*, 70, 327-333.
- Hamilton, J. P., Chen, M. C., & Gotlib, I. H. (2013). Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiology of Disease*, 52, 4-11.
- Han, J. W., Kim, T. H., Jhoo, J. H., Park, J. H., Kim, J. L., Ryu, S. H., & Do, Y. J. (2010). A normative study of the mini-mental state examination for dementia screening and its short form in the Korean elderly. *Journal of Korea Geriatric Psychiatry*, 14, 27-37.

- Hays, J., Saunders, W., Flint, E., Kaplan, B., & Blazer, D. (1997). Depression and social support as risk factors for functional disability in late life. *Aging and Mental Health, 3*, 209-220.
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R., & Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 106*, 2035-2040.
- Hosseini, S. M. H., Hoefft, F., & Kesler, S. R. (2012). GAT: A Graph-Theoretical analysis toolbox for analyzing between-group differences in large-scale structural and functional brain networks. *PLoS ONE, 7*(7), e40709.
- Hwang, S. T., Chey, J. Y., Kim, J. H., Park, K. B., Hong, S. H., & Oh, S. W. (2012). Standardization of the K-WAIS-IV and K-WMS-IV. In *Proceedings of Korean Psychological Association Annual Conference. 1*. 139-139.
- Johnstone, T., van Reekum, C. M., Urry, H. L., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *Journal of Neuroscience, 27*, 8877-8884.
- Jung, I. K., Kwak, D. I., Joe, S. H., & Lee, H. S. (1997). A study of standardization of korean form of geriatric depression scale. *Korean Association for Geriatric Psychiatry, 1*, 61-72.
- Kang, Y., Chin, J. H., Na, D. L., Lee, J., & Park, J. S. (2000). A normative study of the Korean version of controlled oral word association test in the elderly. *Korean Journal of Clinical Psychology, 19*, 385-392.
- Kang, Y., Jang, S. M., & Na, D. L. (2012). *Seoul Neuropsychological Screening Battery-II Manual*. Seoul, Korea: Human Brain Researching & Consulting.
- Kastner, S., Pinsk, M. A., De Weerd, P., Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (1999). Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron, 22*, 751-761.
- Kos, C., van Tol, M. J., Marsman, J. B. C., Knegtering, H., & Aleman, A. (2016). Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 69*, 381-401.
- Lee, T. W., Liu, H. L., Wai, Y. Y., Ko, H. J., & Lee, S. H. (2013). Abnormal neural activity in partially remitted late-onset depression: an fMRI study of one-back working memory task. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 213*, 133-141.
- Leech, R., & Sharp, D. J. (2013). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain, 137*, 12-32.
- Lemogne, C., Delaveau, P., Freton, M., Guionnet, S., & Fossati, P. (2012). Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *Journal of Affective Disorders, 136*, e1-e11.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment*. USA: Oxford University Press.
- Li, W., Ward, B. D., Liu, X., Chen, G., Jones, J. L., Antuono, P. G., & Goveas, J. S. (2015). Disrupted small world topology and modular organization of functional networks in late-life depression with and without amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 86*(10), 1097-1105.
- Li, W., Wang, Y., Ward, B. D., Antuono, P. G., Li, S. J., & Goveas, J. S. (2017). Intrinsic inter-network brain dysfunction correlates with symptom dimensions in late-life depression. *Journal of Psychiatric Research, 87*, 71 - 80.
- Lichtenberger, E. O., & Kaufman, A. S. (2012). *Essentials of WAIS-IV assessment*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Lim, H. K., Jung, W. S., & Aizenstein, H. J. (2013). Aberrant topographical organization in gray matter structural network in late life depression: A graph theoretical analysis. *International Psychogeriatrics, 25*, 1929-1940.
- Manoliu, A., Meng, C., Brandl, F., Doll, A., Tahmasian, M., Scherr, M., & Riedl, V. (2014). Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience, 7*, 930.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model.

- Trends in Cognitive Sciences*, 15, 483-506.
- Menon V. (2015) Salience Network. In W. Toga (Ed.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Academic Press: Elsevier.
- Onoda, K., & Yamaguchi, S. (2015). Dissociative contributions of the anterior cingulate cortex to apathy and depression: Topological evidence from resting-state functional MRI. *Neuropsychologia*, 77, 10 - 18.
- Palaniyappan, L., & Liddle, P. F. (2012). Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 37, 17-27.
- Park, E. H., & Chey, J. Y. (2000). Elderly normative study of the short form Korean-Boston Naming Test. *Korea Journal of Neuroscience*, 11, 59-68.
- Park, H. J., & Friston, K. (2013). Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science*, 342(6158), 1238-1241.
- Park, M. S., & Chey, J. Y. (2003). A normative study of the modified trail making test for elderly Korean people. *Korean Journal of Clinical Psychology*, 22(1), 247-259.
- Peters, S. K., Dunlop, K., & Downar, J. (2016). Cortico-Striatal-Thalamic loop circuits of the salience network: A central pathway in psychiatric disease and treatment. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10, 55 - 23.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., & Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, 7(3), 268-282.
- Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., & Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, 50(1), 1-11.
- Roose. S. P., & Schatzberg. A. F. (2005). The efficacy of antidepressants in the treatment of late-life depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 25(4), S1-S7.
- Rubinov, M., Knock, S. A., Stam, C. J., Micheloyannis, S., Harris, A. W., Williams, L. M., & Breakspear, M. (2009). Small world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 30, 403-416.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52, 1059-1069.
- Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2003). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, 60, 989-994.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience*, 27, 2349-2356.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 1942-1947.
- Shin, J. H., Um, Y. H., Lee, C. U., Lim, H. K., & Seong, J. K. (2018). Multiple cortical thickness sub-networks and cognitive impairments in first episode, drug naïve patients with late life depression: A graph theory analysis. *Journal of Affective Disorders*, 229, 538 - 545.
- Singer, T., Critchley, H. D., & Preuschoff, K. (2009). A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 334-340.
- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cerebral Cortex*, 22(1), 158-165.
- Smith, S. M., Beckmann, C. F., Andersson, J., Auerbach, E. J., Bijsterbosch, J., Douaud, G., & Kelly, M. (2013). Resting-state fMRI in the human connectome project. *Neuroimage*, 80, 144-168.
- Song, H. J., & Chey, J. (2006). A normative study of the digit span and the spatial span for the elderly Koreans. *Korean Journal of Clinical Psychology*, 25, 505-532.
- Spreng, R. N., Mar, R. A., & Kim, A. S. (2009). The common neural basis of autobiographical memory,

- prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21, 489-510.
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 12569-12574.
- Suo, X., Du Lei, L. L., Li, W., Dai, J., Wang, S., He, M., & Gong, Q. (2018). Psychoradiological patterns of small-world properties and a systematic review of connectome studies of patients with 6 major psychiatric disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 43, 416-427.
- Van Wijk, B. C., Stam, C. J., & Daffertshofer, A. (2010). Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. *PLoS ONE*, 5(10), e13701.
- Veer, I. M., Beckmann, C., Van Tol, M. J., Ferrarini, L., Milles, J., Veltman, D., & Rombouts, S. A. (2010). Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Frontiers in systems neuroscience*, 4, 41.
- Volkmar, F. R. (2005). Handbook of autism and pervasive developmental disorder. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.
- Yue, Y., Yuan, Y., Hou, Z., Jiang, W., Bai, F., & Zhang, Z. (2013). Abnormal functional connectivity of amygdala in late-onset depression was associated with cognitive deficits. *PLoS ONE*, 8(9). e75058.
- Yuen, G. S., Gunning, F. M., Hoptman, M. J., AbdelMalak, B., McGovern, A. R., Seirup, J. K., & Alexopoulos, G. S. (2014). The salience network in the apathy of late-life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29, 1116 - 1124.
- Zhao, X., Liu, Y., Wang, X., Liu, B., Xi, Q., Guo, Q. & Wang, P. (2012). Disrupted small-world brain networks in moderate Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study. *PLoS ONE*, 7(3). e33540.

우울한 노인과 정상 노인의 휴지기 기능적 두뇌 네트워크 차이: 현저성 네트워크 연결성과 전체 뇌 네트워크 효율성을 중심으로

김태윤, 김호영¹

¹전북대학교 심리학과

휴지기 fMRI 연구에서 현저성 네트워크는 우울 증상과 관련된 정서 조절 및 동기화된 행동과정을 설명할 수 있는 네트워크로 증상의 신경학적인 이해를 돕고, 치료 효과에도 중요한 네트워크로 알려져 있으나, 우울한 노인을 대상으로 한 연구는 부족한 상태이다. 본 연구는 노인우울 집단 18명과, 우울집단과 연령, 성별, 교육 수준이 동등한 비우울 비교집단 18명의 휴지기 상태에서 뇌의 기능적 네트워크를 네트워크 기반 통계(NBS)를 사용하여 비교하였다. 이를 위하여 우울과 관련된 현저성 네트워크 내의 영역들간 연결성(intranetwork connectivity)과 현저성 네트워크, 집행통계 네트워크, 그리고 기본 모드 네트워크 간 연결성(internetwork connectivity)에서 집단 간 차이를 확인하였다. 그 결과, 비우울 비교집단에 비해 우울집단은 현저성 네트워크 내의 미상핵과 편도체간의 연결성이 유의미하게 낮은 것으로 나타났다. 네트워크들 간의 연결성 분석 결과에서는 비우울 비교집단에 비해 우울집단은 집행 통계 네트워크의 좌측 전전두피질과 현저성 네트워크의 좌측 섬엽과의 연결성은 유의하게 더 높았고, 좌측 전전두피질과 기본 모드 네트워크의 양측 두정피질과의 연결성은 유의하게 낮게 나타났다. 또한, 대뇌의 전체 네트워크들을 포함하여 네트워크 효율성의 차이를 확인하기 위해 그래프 이론에 기반하여 분석하였다. 작은 세상 네트워크에서 우울 집단이 유의미하게 낮은 것으로 나타났으며, 이를 이루고 있는 네트워크 통합 지표인 평균 최단경로 길이는 집단 간 차이가 없었으나 네트워크 분리 지표인 군집 계수는 현저성 네트워크, 기본 모드 네트워크 및 측두엽에서 유의미하게 낮은 것으로 나타났다. 본 연구 결과는 우울한 노인들의 증상 기저의 신경심리적 특성을 이해하는데 도움이 될 것이며, 네트워크 연결성과 효율성이 저하된 영역들을 밝힘으로써 경두개 자기자극법과 같은 뇌자극 치료 시 단서가 될 것이다.

주제어: 노년기 우울, 휴지기 네트워크, 네트워크 기반 통계(NBS), 그래프 이론, 현저성 네트워크

부 록

I. 네트워크 연결성 분석 뇌 영역 좌표

Brain region		X	Y	Z
Default mode network	Medial Prefrontal Cortex	1	55	-3
	Lateral Parietal Cortex (L)	-39	-77	33
	Lateral Parietal Cortex (R)	47	-67	29
	Precuneus Cortex	1	-61	38
Central executive network	Prefrontal Cortex (L)	-43	33	28
	Posterior Parietal Cortex (L)	-46	-58	49
	Prefrontal Cortex (R)	41	38	30
	Posterior Parietal Cortex (R)	52	-52	45
Salience network				
Cortical region	Anterior Cingulate Cortex	0	22	35
	Anterior Insula (L)	-44	13	1
	Anterior Insula (R)	47	14	0
Subcortical region	Thalamus (R)	11	-18	7
	Thalamus (L)	-10	-19	6
	Caudate (R)	13	10	11
	Caudate (L)	-13	9	10
	Putamen (R)	26	2	0
	Putamen (L)	-25	0	0
	Pallidum (R)	20	-4	-1
	Pallidum (L)	-19	-5	-1
	Hippocampus (R)	27	-21	-14
	Hippocampus (L)	-25	-23	-14
	Amygdala (R)	23	-4	-18
	Amygdala (L)	-23	-5	-18
	Accumbens (R)	9	12	-7
Accumbens (L)	-9	12	-7	

II. 뇌 영역 목록

1	Frontal Pole Right	54	Paracingulate Gyrus Left
2	Frontal Pole Left	55	Cingulate Gyrus, anterior division
3	Insular Cortex Right	56	Cingulate Gyrus, posterior division
4	Insular Cortex Left	57	Precuneous Cortex
5	Superior Frontal Gyrus Right	58	Cuneal Cortex Right
6	Superior Frontal Gyrus Left	59	Cuneal Cortex Left
7	Middle Frontal Gyrus Right	60	Frontal Orbital Cortex Right
8	Middle Frontal Gyrus Left	61	Frontal Orbital Cortex Left
9	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis Right	62	Parahippocampal Gyrus, anterior division Right
10	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis Left	63	Parahippocampal Gyrus, anterior division Left
11	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis Right	64	Parahippocampal Gyrus, posterior division Right
12	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis Left	65	Parahippocampal Gyrus, posterior division Left
13	Precentral Gyrus Right	66	Lingual Gyrus Right
14	Precentral Gyrus Left	67	Lingual Gyrus Left
15	Temporal Pole Right	68	Temporal Fusiform Cortex, anterior division Right
16	Temporal Pole Left	69	Temporal Fusiform Cortex, anterior division Left
17	Superior Temporal Gyrus, anterior division Right	70	Temporal Fusiform Cortex, posterior division Right
18	Superior Temporal Gyrus, anterior division Left	71	Temporal Fusiform Cortex, posterior division Left
19	Superior Temporal Gyrus, posterior division Right	72	Temporal Occipital Fusiform Cortex Right
20	Superior Temporal Gyrus, posterior division Left	73	Temporal Occipital Fusiform Cortex Left
21	Middle Temporal Gyrus, anterior division Right	74	Occipital Fusiform Gyrus Right
22	Middle Temporal Gyrus, anterior division Left	75	Occipital Fusiform Gyrus Left
23	Middle Temporal Gyrus, posterior division Right	76	Frontal Operculum Cortex Right
24	Middle Temporal Gyrus, posterior division Left	77	Frontal Operculum Cortex Left
25	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part Right	78	Central Opercular Cortex Right
26	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part Left	79	Central Opercular Cortex Left
27	Inferior Temporal Gyrus, anterior division Right	80	Parietal Operculum Cortex Right
28	Inferior Temporal Gyrus, anterior division Left	81	Parietal Operculum Cortex Left
29	Inferior Temporal Gyrus, posterior division Right	82	Planum Polare Right
30	Inferior Temporal Gyrus, posterior division Left	83	Planum Polare Left
31	Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part Right	84	Heschl's Gyrus Right
32	Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part Left	85	Heschl's Gyrus Left
33	Postcentral Gyrus Right	86	Planum Temporale Right
34	Postcentral Gyrus Left	87	Planum Temporale Left
35	Superior Parietal Lobule Right	88	Supracalcarine Cortex Right
36	Superior Parietal Lobule Left	89	Supracalcarine Cortex Left
37	Supramarginal Gyrus, anterior division Right	90	Occipital Pole Right
38	Supramarginal Gyrus, anterior division Left	91	Occipital Pole Left
39	Supramarginal Gyrus, posterior division Right	92	Thalamus Right
40	Supramarginal Gyrus, posterior division Left	93	Thalamus Left
41	Angular Gyrus Right	94	Caudate Right
42	Angular Gyrus Left	95	Caudate Left
43	Lateral Occipital Cortex, superior division Right	96	Putamen Right
44	Lateral Occipital Cortex, superior division Left	97	Putamen Left
45	Lateral Occipital Cortex, inferior division Right	98	Pallidum Right
46	Lateral Occipital Cortex, inferior division Left	99	Pallidum Left
47	Intracalcarine Cortex Right	100	Hippocampus Right
48	Intracalcarine Cortex Left	101	Hippocampus Left
49	Frontal Medial Cortex	102	Amygdala Right
50	Juxtapositional Lobule Cortex - formerly Supplementary Motor Cortex- Right	103	Amygdala Left
51	Juxtapositional Lobule Cortex - formerly Supplementary Motor Cortex- Left	104	Accumbens Right
52	Subcallosal Cortex	105	Accumbens Left
53	Paracingulate Gyrus Right	106	Brain-Stem

III. 그래프 측정치의 정의 (Rubinov & Sporns, 2010)

	Formula	Definition
Link	w_{ij}	연결은 두 영역의 상관 값으로 Fisher z로 변환된 값이다. 행렬에서 가중된 (i, j) 의 연결은 w_{ij} 이다. 모든 연결은 $0 \leq w_{ij} \leq 1$ 이며, 표준화된 값으로 가정한다.
Degree	$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$	차수는 하나의 마디에 연결된 마디의 정도를 의미한다. a_{ij} 는 이진 행렬로 이루어진 연결을 의미하며, k_i 는 하나의 마디 i 에서 연결된 마디 개수이다.
Shortest path length	$d_{ij}^w = \sum_{a_{uv} \in g^{i \leftrightarrow j}} f(w_{uv})$	네트워크의 기능적 통합을 측정하는 것의 기초가 되는 것으로 최단 경로 길이가 있다. d_{ij}^w 는 특정 마디 쌍에 대한 것으로 마디 i 와 j 의 최단 경로 길이이다. 여기에서 $g^{i \leftrightarrow j}$ 는 두 마디 사이의 최단 거리를 의미한다.
Characteristic path length	$L^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^w}{n-1}$	전체 네트워크에서 기능적 통합 정도를 나타내는 지표로 전체 뇌에서의 모든 마디 쌍 간의 최단 경로 길이의 총합을 쌍의 개수로 나눈 값으로 전체 뇌 수준에서 마디들 간의 평균 최단 경로거리이다. 평균 최단경로거리가 짧을수록 효율적이다. 이 값은 전반적 효율성과 높은 부적 상관성이 있다.
Global efficiency	$E^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij}^w)^{-1}}{n-1}$	네트워크에서 기능적 통합을 의미하는 것으로 최단 경로 길이의 역수들의 평균값이다. 전반적 효율성은 값이 클수록 네트워크의 통합이 잘 되었다고 할 수 있으며, 마디 간 최단 거리가 짧을수록 전반적 효율성은 증가하므로 평균 최단경로 길이와는 부적 상관관계에 있다.
Number of triangle	$t_i^w = \frac{1}{2} \sum_{j, h \in N} (w_{ij}w_{ih}w_{jh})^{1/3}$	네트워크의 기능적 분리를 측정하는 것의 기초로 삼각형의 수가 있다. 이것은 한 영역에 대한 것으로 마디 i 와 그 마디를 포함한 삼각형의 개수이다. j 와 h 를 포함하는 네트워크에서 각 연결들의 가중치의 곱을 한 후에 1/3 승으로 나눠주며, 한 삼각형이 두 번 중복되어 포함되기 때문에 1/2로 나눈다.
Clustering coefficient	$C^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i^w}{k_i(k_i-1)}$	군집 계수는 네트워크의 기능적 분리 정도를 측정한다. 하나의 마디 i 에서 삼각형을 만들 수 있는 모든 경우의 수는 $k_i(k_i-1)$ 이다. 여기에서는 삼각형을 만드는 방향성이 고려되지 않았기 때문에, 삼각형의 수인 t_i^w 에서 2를 곱해준다. 여기서 모든 마디에 대한 이 값의 합을 마디의 개수(n)로 나눈 평균값이 전체 뇌에 대한 군집 계수이다. 군집 계수가 높을수록 네트워크가 기능적으로 잘 분리됨을 나타낸다. 이 값은 국소적 효율성과 높은 정적 상관성이 있다.
Local efficiency	$E_{loc,i}^w = \frac{\sum_{j, h \in N, j \neq i} (w_{ij}w_{ih} [d_{jh}^w(N_i)]^{-1})^{1/3}}{k_i(k_i-1)}$	네트워크의 기능적 분리를 측정한다. 여기서 $d_{jh}^w(N_i)$ 는 마디 i 의 이웃이 되는 j 와 h 간의 최단 경로를 의미한다. 이것은 하나의 마디 i 에서 삼각형을 만들 수 있는 모든 경우의 수 $k_i(k_i-1)$ 에서 마디 j 와 h 간의 기능적 효율성을 고려한 값이다. 마디 i 의 이웃 마디 j 와 h 간의 가중화된 최단 경로 길이를 구하여 그 역수에 마디 i 와 j , 마디 i 와 h 의 연결강도를 다시 가중화하여 마디 i 의 국소적 효율성 값을 구하였다. 국소적 효율성의 값이 높을수록 네트워크가 기능적으로 잘 분리됨을 나타내며, 군집계수와 높은 정적 상관성이 있다.
Small-worldness	$S^w = \frac{C^w / C_{rand}^w}{L^w / L_{rand}^w}$	전체 뇌의 군집계수(분리의 지표)와 최단경로거리(통합의 지표)를 무선네트워크의 군집계수와 평균최단경로거리로 표준화한 후, 이렇게 표준화된 군집계수와 표준화된 최단경로거리의 역수의 곱으로 작은 세상 네트워크 정도가 계산된다. 이때 표준화된 군집계수는 국소적 효율성과, 표준화된 최단경로거리의 역수는 전반적 효율성 값과 각각 높은 정적 상관관계에 있다. 따라서 작은 세상 네트워크 정도는 전체 뇌의 네트워크 기능이 통합과 분리가 효율적으로 이루어진 정도를 나타낸다.