

한국 아동 집단의 구조 뇌연결지도

엄민희¹ · 박범희¹ · 박해정^{1, 2}

목적 : 본 연구의 목적은 확산텐서영상에 기반하여 한국 아동 집단의 해부학적 뇌연결성 지도를 확립하고 뇌신경망의 효율성을 평가하는 기법을 개발하는 것이다.

대상 및 방법 : 건강한 아동 12명에서 얻은 확산텐서영상과 뇌구획영상을 바탕으로 구조 연결 행렬을 구하여 집단의 구조 연결성을 평가하였다. 일표본 t-검정을 시행하여 평균적인 구조 연결성을 파악하였고 이 때 얻은 각 피험자의 백질 다발을 표준공간으로 정규화하여 집단의 해부학적 뇌연결망 지도를 확립했다. 뇌신경망의 군집정도(clustering coefficient), 평균이동거리(characteristic path length), 전체/부분 연결망 효율성(global/local efficiency) 등 연결망 속성을 계산한 후 시각화 하였다.

결과 : 연결망 측면에서 한국 아동 집단의 뇌연결성이 작은세상속성을 가짐을 밝혔다. 또한 해부학적 뇌연결망 지도를 얻었는데 대뇌 반구 내의 연결성이 높게 나타남과 뇌간과 운동/감각 영역 간에 많은 신경 연결이 집중되어 있음을 확인하였다.

결론 : 한국 아동 집단의 해부학적 뇌연결망 지도를 작성하는 방법론을 제시하여 뇌를 연결성 측면에서 이해하고 발달 장애와 성인 뇌신경망의 효율성을 평가할 수 있는 기본 도구를 확립하게 되었다.

서 론

뇌는 각 영역이 유기적으로 연결된 대규모 복합 연결망(large-scale complex network)이다(1). 이 신경 연결망 안에서 다양한 인지과정은 각 뇌 영역 간의 정보 교환과 통합을 통해 이루어진다(2). 이 연결망을 파악하는 것은 뇌인지과정과 뇌기능 이해의 고양이라는 신경과학의 목표를 달성하는데 중요하다. 뇌연결망의 분석은 최근 비약적으로 발전된 기능적 자기공명뇌영상(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI), 확산텐서영상(Diffusion Tensor Imaging, DTI) 등의 뇌영상기법으로 가능해졌다(3-9).

뇌의 연결망 지도 작성은 뇌파나 뇌자도, 기능자기공명뇌영상을 바탕으로 뉴런 간 활성수준의 시간적 동기화로 정의되는 기능 연결성 측면에서 꾸준히 이루어지고 있다(3-8). 특히, 휴식상태에서 뇌활성화를 보이는 영역들의 상관 관계를 나타낸, 이른바 “기본상태신경망”이라는 연결망이 발견되었는데(5), 이 기본상태신경망은 뇌기능 고유의 구조적 특징을 반영한다고 알려져왔다(10). 기능자기공명뇌영상을 이용한 연구에서 휴식상태 기능 연결성은 영역 내 군집도가 높고 영역 간의 평균이동거리가 짧은, 매우 효율적인 작은세상연결망 (small world network)의 형태로 관측되었다(3-8). 휴식 상태에서의 기능 연결망에서는 각 뇌 영역 노드별 연결성의 개수가 지수적으로 잘린 거듭제곱을 따르는 위상적 분포(exponentially

대한자기공명영상학회지 15:110-122(2011)

¹연세대학교 의과대학 BK21 연세의학사업단

²연세대학교 의과대학 영상의학교실, 의생명과학부

*이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2008-0061772).

접 수 : 2011년 4월 27일, 수 정 : 2011년 6월 15일, 채 택 : 2011년 7월 13일

통신저자 : 박해정, (120-749) 서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 의과대학 영상의학교실

Tel. (02) 2228-2363 Fax. (02) 312-0578 E-mail: parkhj@yuhs.ac

truncated power law)로 발견되었을 뿐 아니라(3, 11, 12), 휴식상태 기능 연결성 내에 편재되어 있는 각 부분망(sub-network) 간의 계층화도 발견되었다(12-14). 뇌파나 뇌자도를 이용한 연구에서도 위와 비슷한 결과가 도출되었는데, 뇌가 기능적으로 작은세상속성을 가지고 있으며(15) 시간에 따른 시계열 데이터의 상관도와 그에 따른 기능적 연결망 속성이 이론적으로 예측 가능하다는 것이었다(16-18).

이러한 기능적 뇌신경 연결망에 대한 활발한 연구는 구조적 연결망과 연관지어 뇌연결망을 통합적으로 이해하려는 움직임 속에서 해부학적 연결성에 대한 연구를 촉진시켰다. 그리하여 백질 다발의 분포를 추정할 수 있는 확산텐서영상을 이용하여 전체 뇌의 해부학적 연결성을 이해하고 연결망 속성에 기반하여 구조 연결성을 파악하려는 시도가 있었다(19-23). 지금까지의 연구에서는 주로 건강인과 질환군의 비등방성이나 방향성 등 백질의 속성을 주로 밝히는 데에 확산텐서영상이 이용되어 왔다(24, 25). 또한 개인 데이터에 근거하여 신경다발의 가시화에 사용되어 신경학적 또는 신경외과적 진단 및 수술 계획 등의 시각적 판단의 자료로 사용되었다. 하지만 최근 확산텐서영상을 이용하여 뇌의 연결망 효율성을 계산하고 나아가서는 질환군의 해부학적 연결망 변화를 연구할 수 있는 도구로서의 가능성이 제시되고 있다. 해부학적 연결망을 밝히는 것은 뇌의 기능적 연결망 기전에 대한 본질적인 이해를 더해 준다(2). 하지만 현재까지 해부학적 뇌 연결지도 작성에 대한 확고한 방법론이 확립되어 있지 않고 이에 대한 연구가 부족한 실정이다. 또한 해부학적 뇌연결망을 평가하기 위한 기술이 필요하다. 뇌연결성에 대한 연결망 분석은 전통 사회과학이나 수학에서 사용된 그래프 이론에 기반하여 이루어지고 있다(26). 그래프 이론은 모든 연결망의 특징을 분석할 때에 유용한데 연결망의 종류에 관계없이 그 방법이 신뢰성이 높아 뇌영상을 이용한 연결망 분석에도 이용된다(2).

Hagmann et al. (2007)은 확산텐서영상 같은 거시수준의 신경생리학적 데이터를 이용하여 개인 뇌의 구조 연결망의 특징을 작은세상의 위상적 속성(Small world topology)을 기준으로 평가했다. 그들의 연구는 두 명의 피험자를 이용하여, 전체 뇌의 구조 연결성이 기하급수적인 영역 간 연결성 분포(exponential node degree distribution)를 보이고 작은세상의 형태를 가진다는 것을 밝혔다. 또한, Gong et al. (2009)은 처음으로 표본크기가 큰 집단의 건강한 성인들을 피험자로 하여 공통적인 구조 연결 패턴을 밝히고 이를 작은세상속성(Small world properties)으로 평가했다. 그들의 연구에서 총 80명의 건강한 피험자 집단의 구조 연결성은 각 노드별 연결성의 개수가 잘린 거듭제곱을 따르는 위상적 분포(exponentially truncated power-law topological distribution)를 보였고, 구조 연결성의 중심이 되는 허브 영역들이 발견되었다.

그러나 지금까지의 해부학적 뇌연결성에 관한 연구들은 전체 뇌 영역보다는 특정 영역으로 제한된 연구가 많았다. 더욱이 앞서 소개한 구조 연결성 한 연구는 그 분석 단위가 복셀 수준이

었기 때문에, 뇌 인지기능의 측면에서 영역 수준의 관계를 파악하기 어려웠고, 그 표본크기도 작아서 일반화하기는 어려웠다(27). 또한 피험자의 다수가 백인이어서 다양한 인종과 연령이 갖는 뇌연결성의 특징들을 반영한다고 보기 어려웠다.

뇌 연결성에 대한 이해를 높이기 위해서는 아동의 뇌발달에 관한 연구가 필수적이다. 그동안 신경발달에 관한 연구는 뇌의 피질두께 변화나 질환군의 백질 다발의 변형 등 뇌의 형태적 변화에 주목해왔다(28, 29). 발달 중에 있는 뇌를 연결성 측면에서 이해함으로써 발달 뇌인지장애나 발달질환에 관한 이해를 더욱 높힐 수 있다. 선행 연구는 휴식상태 기능뇌영상을 연령대별로 분석하여 기능 연결성의 변화를 관찰하고 나이에 따라 휴식상태에서 기능적 뇌연결관계가 변화한다는 것을 밝혔다(30). 이에 반하여 아동의 뇌 구조 연결성에 대한 연구는 상대적으로 미미하다. 특히 한국 아동에 대한 연구는 전무한 상황이다.

본 연구의 목적은 확산텐서영상을 이용하여 한국 아동 집단의 전체 뇌 구조 연결성 지도 작성기법을 확립하고, 그 연결성의 효율성을 작은세상속성을 이용하여 평가하는 기법을 개발하는 것이다.

방법 및 재료

(1) 피험자

본 연구를 위해 신경계나 정신의학적 병력이 없는 아동(평균 나이: 11.17 ± 2.95 세) 12명이 모집되었다. 본 연구는 연세대학교 의과대학 연구윤리위원회(Institutional Research Board, IRB)에서 임상실험인증을 받은 후에 실시하였으며, 모든 피험자의 보호자로부터 참여 동의서를 얻은 후 연구를 진행하였다.

(2) 영상획득

각 피험자에 대해서 3.0 테슬라 자기공명영상장치(Philips Achiva MRI scanner)를 이용하여 T1 강조영상과 확산텐서영상을 얻었다. 본 연구에서 T1강조영상을 얻기 위해 TR=25 ms, TE=4.6 ms, 적용범위는 $204 \times 220 \times 220$ mm, 촬영 시 영상행렬= 224×224 , flip angle= 8° , 그리고 슬라이스 수=170장의 파라미터를 사용하였다. 확산텐서영상은 45방향의 확산 경사자장 각각에 대해 70장의 수평면 영상을 얻었다. 영상변수는 다음과 같다. B값은 0과 600 s/mm²이고 적용범위(Field of View, FOV)는 $220 \times 140 \times 220$ mm, 촬영 시 영상 행렬은 128×128 을 이용하였다.

(3) 분석 (Analysis)

1) 확산텐서영상의 영역 간 연결 행렬

신경다발의 영역 간 연결성을 계산하는 방식은 Park et al. (31)의 방식을 따랐다. 확산텐서영상의 전처리 분석을 위해, statistical parametric mapping (SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)(32)

과 신경경로추적을 위해 DoDTI (<http://neuroimage.yonsei.ac.kr/dodti>) 프로그램을 사용하였다.

본 연구에서 뇌의 구조 연결성을 정의하기 전에 다음의 규칙을 사용하였다. 먼저 각각의 확산강조영상에서 맴돌이 전류(eddy-current)로 인한 영상 왜곡을 보정한 후 (33) 확산텐서영상을 재구성하였다. B0-영상을 기준으로 백질을 SPM2 영상분할(segmentation) 기법으로 추출하였고, 백질의 모든 복셀을 초기값으로 하여 약 500,000개의 전체 신경다발을 얻었다. 신경경로추적은 4차 Runge-Kutta 방법을 기반으로 하였다. 이 때 분할비등방도(FA)가 0.2이하, 진행 각도가 60° 이상 되면 신경경로추적을 멈추도록 하였다.

대뇌피질의 구획지도는 FreeSurfer(34, 35) (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)를 이용하여 T1 강조영상을

처리하여 각 개인별로 생성하였는데 이 프로그램은 표면 기반 방식을 이용해서 해부학적으로 관련된 뇌의 영역을 115개로 나누었다(36). 본 연구에서는 백질 영역과 뇌실 부분을 제외시켜 115개의 영역 중에서 83개의 피질 영역을 선택했다(Fig. 1(a)). T1강조영상의 공간에 맞춰진 구획영상을 다발들의 B0-영상 공간에 맞추었다(Fig. 1(b)). 두개골 부분을 제외시킨 T1 강조영상(skull-stripped T1강조영상)을 개인 B0-영상에 아핀 변환(affine transformation)으로 정합하였고 이 때 변환 행렬(transformation matrix)을 얻었다. 이 변환 행렬을 구획 영상에 적용한 후 가장 인접한 이웃 화소 보간법(nearest neighbor interpolation)으로 절편재구성(reslice)을 하여 B0-영상 공간으로 맞추었다.

추출된 신경다발들은 T1강조 영상을 이용한 대뇌피질 구획지

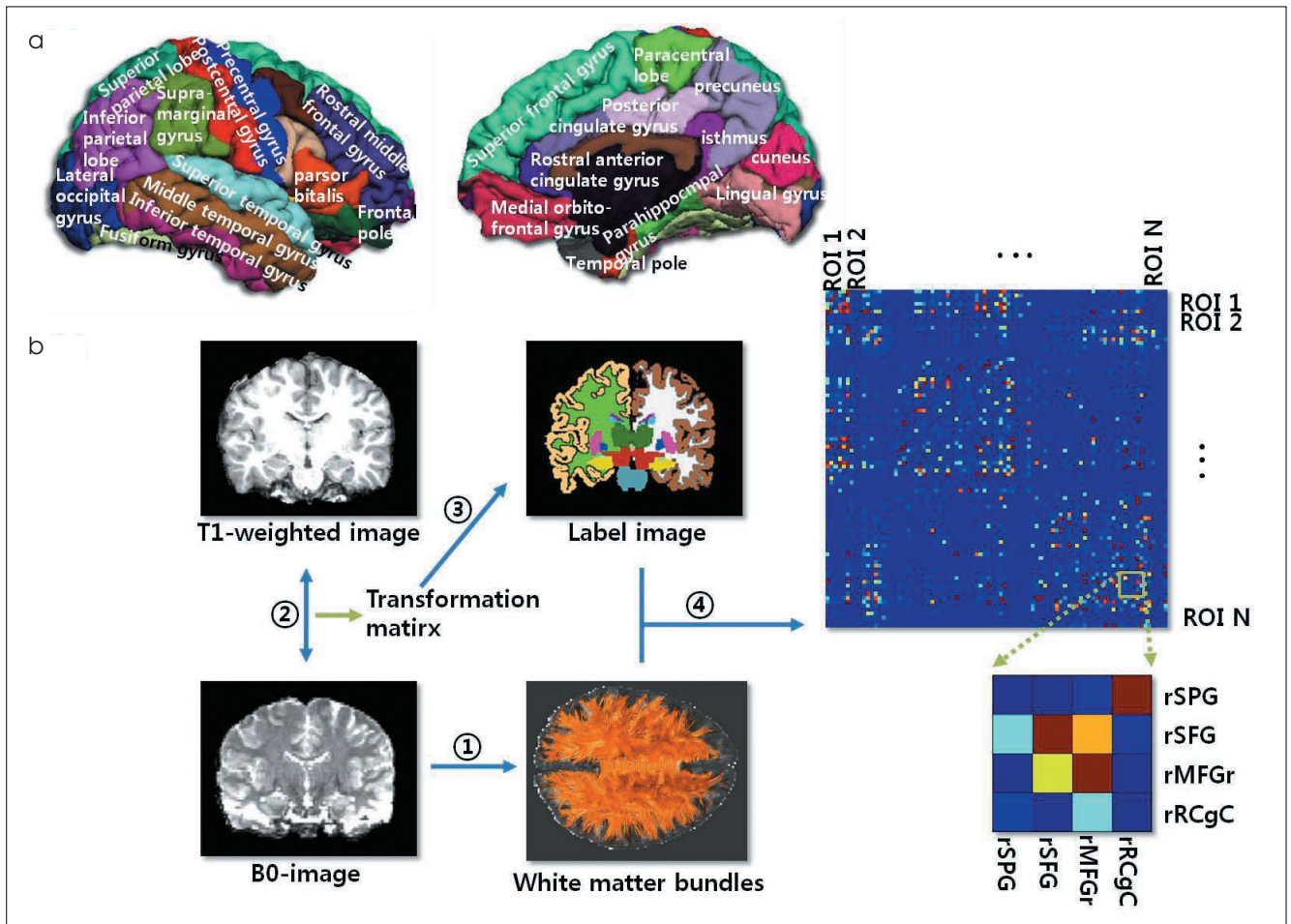


Fig. 1. (a) Parcellation images provided by FreeSurfer.

(b) A flowchart for the construction of the anatomical network in the human brain using DTI tractography. (1) Reconstructing white matter bundles in the whole brain using DTI tractography. (2) Co-registering T1-weighted image with B0-image and generating a transformation matrix. (3) Registering a label image provided by FreeSurfer to B0-image space by applying the transformation matrix and reslicing the image. (4) Determining the white matter bundles connecting every pair of cortical and sub-cortical regions and identifying correlation matrix for each patient. (rRCgC : right rostral anterior cingulate gyrus, rMFG : right rostral middle frontal gyrus, rSFG : right superior frontal gyrus, rSPG : right superior parietal gyrus)

도를 이용하여 자동적으로 구획화되었다. 먼저, 각 신경다발이 구획 영상 내에서 지나가는 영역의 라벨을 구하였다. 신경다발이 지나가는 영역이 하나일 경우는 어떤 영역과도 연결성이 없는 것으로 간주하였다. 신경다발의 처음과 끝이 지나가는 영역 라벨이 다를 경우 두 영역의 연결성이 있는 것으로 하여 두 영역 간 연결 정도를 한 단계 높였다.

연결성은 각 대뇌 구획 간을 지나가는 신경다발의 개수로 정의하였다. 피험자마다의 다발 개수의 편차를 보기 위해 연결 행렬의 변동계수(coefficient of variation, CV)를 구하였다. 개개인의 다발 개수를 해당 영역별로 평균과 표준편차를 구하고 표준편차를 평균으로 나누어 백분율로 나타내었다. 신경다발의 개수 계산은 개인 영상 공간에서 이루어졌다.

모든 영역 사이의 연결성을 구하여 연결 행렬을 완성한 후, 연결망 속성 계산에 이용하였다.

2) 연결망 속성 계산

앞서 언급한 것처럼, 뇌연결성은 작은세상연결망의 속성을 갖고 있고, 이 속성은 주로 각 영역 간의 node degree(연결성의 개수)나 clustering coefficient(군집정도), characteristic path length(평균 이동 거리) 등을 이용하여 평가되어 왔다(4, 9, 37). 이들 척도를 활용하면 전체 또는 부분적인 뇌연결성의 효율성을 측정할 수 있고, 작은세상연결망 성질의 계량화가 가능하다. 일반적으로 작은세상연결망 분석은 가중화되어 있는 연결망(weighted network)을 이진화(binary)시킨 후 시행되어 왔다(9, 38, 39). 그러나 연결망의 이진화는 태생적으로 임계치 설정(thresholding)이 임의적이고, 존재하는 모든 연결성을 1로만 치환함으로써 연결성 정보의 손실이 많다는 단점을 갖고 있다(40) 그러므로 본 연구에서는 연결망을 이진화시키지 않고 가중연결망을 바로 사용했다. 본 연구에서 사용된 가중 연결망 척도는 다음과 같다(37)

Node degree : 한 노드와 다른 모든 노드간의 연결성의 합

$$k_i = \sum_{j \in N} w_{ij} \quad (1)$$

여기에서 k_i 는 i 번째 노드의 degree를 나타내고, j 는 j 번째 다른 노드, N 은 연결망에 포함된 모든 노드의 수, w_{ij} 는 노드 i 와 j 간의 연결성 강도를 나타낸다.

Shortest path length : 한 노드에서 다른 노드로 이동할 때 거치는 최소 연결성의 개수

$$d_{ij} = \sum_{u,v \in g} w_{i \rightarrow j} f(w_{uv}) \quad (2)$$

여기에서 f 는 가중치(weight)를 길이(length)로 변환하는 함수이고, $g_{i \rightarrow j}$ 는 노드 i 와 j 간의 가장 짧은 가중치 경로를 나타낸다. 모든 노드의 경로 길이(path length)의 평균을

characteristic path length 라고 부른다.

Betweenness centrality : 어떤 한 노드를 통과하는 서로 다른 두 노드 간의 가장 짧은 경로의 수를 서로 다른 두 노드 간의 모든 가능한 shortest path의 수로 나눈 것들의 합.

$$b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{h,j \in N, i \neq j, i \neq h, j \neq h} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}} \quad (3)$$

여기에서 b_i 는 i 번째 노드의 betweenness centrality를 나타내고, ρ_{hj} 는 노드 h 와 j 간의 가장 짧은 경로의 수, $\rho_{hj}(i)$ 는 노드 i 를 통과하는 노드 h 와 j 간의 가장 짧은 경로의 수이다.

Clustering coefficient : 한 노드에 대한 이웃 노드(연결된 노드)들 사이에 관측된 연결 수를 모든 가능한 연결수로 나눈 것.

$$C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i-1)} \quad (4)$$

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} (w_{ij} w_{ih} w_{jh})^{1/3} \quad (5)$$

여기에서 C 는 clustering coefficient이고, k_i 는 i 번째 노드의 degree, N 은 연결망에 포함된 모든 노드의 수, w_{ij} 는 노드 i 와 j 간의 연결성의 강도, t_i 는 i 번째 노드를 포함하여 삼각형을 이루는 각 연결성들의 기하학적 평균을 나타낸다.

Node efficiency : 각 노드가 포함하는 모든 shortest path length의 역수의 합.

$$E_i = \frac{1}{n-1} \sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij})^{-1} \quad (6)$$

Global efficiency : 모든 node efficiency의 평균

$$E_{glob} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i \quad (7)$$

Local efficiency : 실제 군집(cluster)을 이루는 이웃 노드들만 고려한 node efficiency의 평균

$$E_{loc} = \frac{1}{2} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i, h \neq i} (w_{ij} w_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1})^{\frac{1}{3}}}{k_i(k_i-1)} \quad (8)$$

피험자 별로 각 속성을 계산한 후 단순 평균을 내어 상위 10%의 다발과 일표본 결과($p < 0.001$, uncorrected)를 구하여 노드-엣지 그래프로 시각화하였다.

3) 다발의 색상 부호

위 '1) 확산텐서영상의 영역 간 연결 행렬'에서 얻은 전체 백질 다발과 구획영상의 RGB(red, green, blue)값을 이용하여

다발에 색상을 할당하였다. 먼저 구획영상의 영역별 RGB값을 이용하였는데, 쌓이 되는 두 영역의 RGB값을 평균내어 이 두 영역을 지나는 다발의 색상을 정의하였다. 그 후 전체 백질 다발에 해당되는 색상을 입혀 시각화하였다 (Fig. 2).

4) 표준공간의 다발

SPM2을 이용하여 세계적으로 많이 사용되고 있는 표준 MNI (Montreal neurological institute) 공간의 T2강조영상과 개인의 B0-영상을 비선형 정합시켜 공간정규화 비선형 변환함수를 얻었다. 이 변환함수를 개인 공간의 백질 다발에 적용하여 신경다발을 MNI 표준 공간에 변환하였다. 이렇게 모든 피험자의 신경다발들의 유선방식의 좌표들을 아핀변환(affine transformation)을 적용하여 표준 공간으로 변환시킨 후 약 10,000개의 신경다발을 표본 추출하여 집단 별로 모았다. 그 후 집단의 신경다발을 표본 추출하여 시각화하였다. 이 때 각 신경다발이 지나는 뇌 영역의 정보는 개인 공간에서 얻어진 뇌 영역 자료를 신경 다발 추출 시 같이 표본 추출하여 얻었다 (Fig. 3).

결 과

(1) 구조 연결성 지도

본 연구에서 트랙토그래피법(tractography)을 이용하여 집단을 대표하는 다발을 구하여 단일 색상(Fig. 4a)과 본 연구에서 제안한 다발 색상 부호화 방식을 적용하여 보였다. 다발에 입혀진 색상(Fig. 4b)은 다발이 연결하는 두 영역의 RGB값의 평균이다. 백질 다발 개수의 개인 편차를 확인하기 위해 변동계수를 계산하였다. 본 연구의 아동 집단의 일표본 t-검정 결과, 좌상전두이랑(left superior frontal gyrus)과 우전두이랑(right frontal gyrus)의 연결성이 가장 높았다. 좌중심후이랑(left postcentral gyrus)과 좌모서리위이랑(left supramarginal gyrus), 뇌간(brian stem)과 좌소뇌피질(left cerebellum), 뇌간(brain stem)과 우소뇌피질(right cerebellum)의 연결성도 높게 나타났다. 우하측두이랑(right inferior temporal gyrus)과 우중간측두이랑(right middle temporal gyrus), 우하두정이랑(right inferior parietal

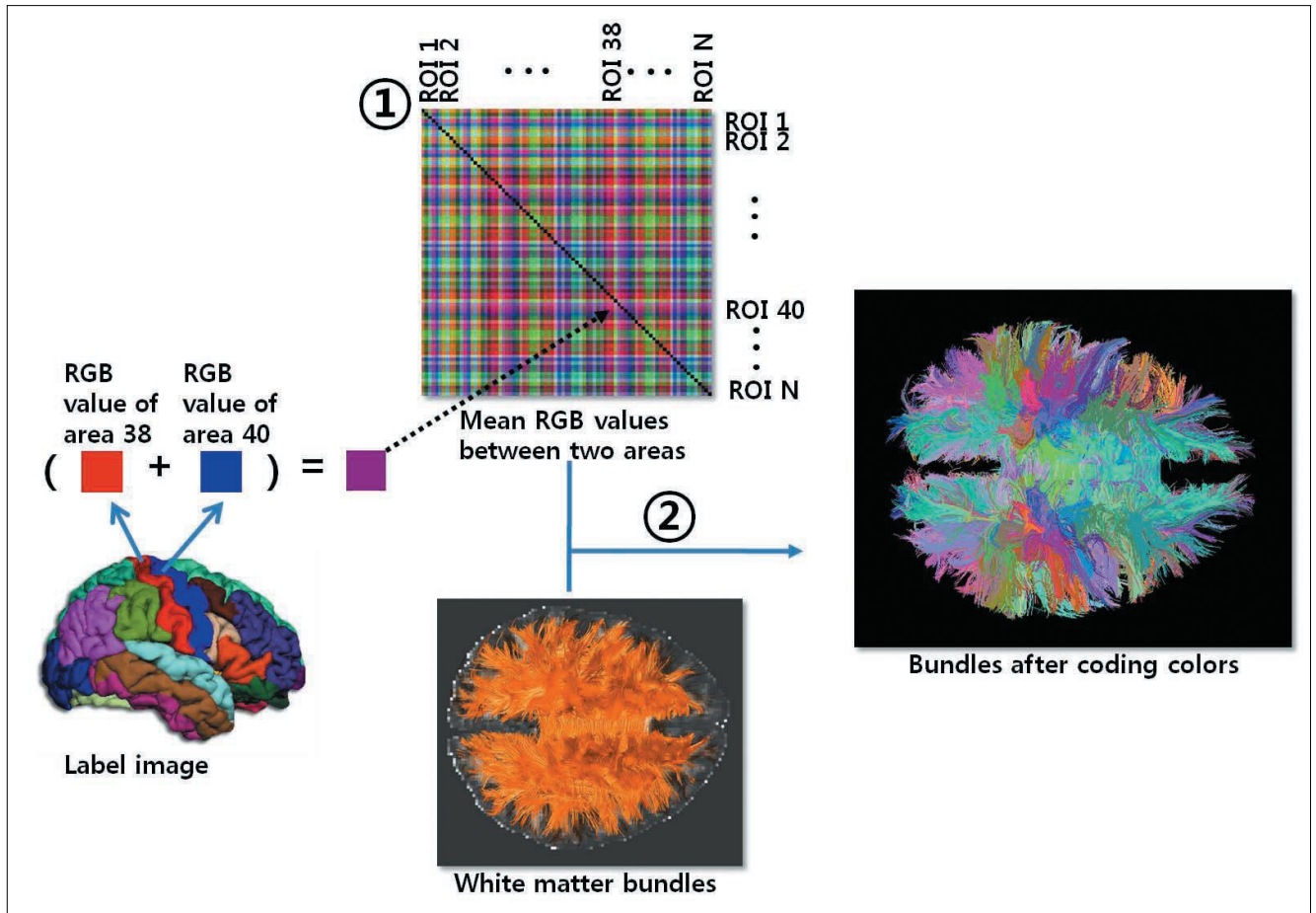


Fig. 2. A process for assigning colors into white matter bundles connecting two regions. (1) Identifying colors for white matter bundles connecting each pair of all regions by averaging the RGB values of two regions. (2) Visualizing color-coded white matter bundles in the whole brain.

gyrus)과 우상전두정이랑(right superior frontal gyrus), 우상전두이랑과 우중간측두이랑(right middle temporal gyrus), 각각에도 많은 다발 수를 나타내었고, 우중심후이랑(right postcentral gyrus)과 우중심전이랑(right precentral gyrus) 사이의 연결 정도도 높은 것으로 나타났다(Table 1).

쌍을 이루는 두 영역에 대한 다발 개수의 변이 정도(variation)을 보기 위해 변동계수를 구하였다. 개인 편차가 적게 나타난 다발은 좌상전두이랑(left superior frontal gyrus)과 우상전두이랑(right superior frontal gyrus) ($cv = 26.3\%$), 좌모서리위이랑(left supramarginal gyrus)과 좌중심전이랑(left precentral gyrus) ($cv=29.0\%$) 사이에 집중되어 있었다. 좌우의 소뇌피질(bilateral cerebellum)과 뇌간(brain stem) ($cv=35.5\%$), 우중간측두이랑(right middle temporal gyrus)과 우하측두이랑(right inferior temporal gyrus) ($cv=35.7\%$)을 연결하는 다발도 개인마다 비슷한 것으로 나타났다(Table 2). 한편, 개인 간 편차가 큰 다발은 좌중심엽소엽(left paracentral lobule)과 좌내후각외피질(left

entorhinal cortex), 우내측이마전두이랑(right medial orbitofrontal gyrus)과 우하두정이랑(right inferior parietal gyrus), 우뒀개부(right parasopercularis)와 우외측후두이랑(right lateral occipital gyrus), 좌시상(left thalamus)과 우꼬리쪽앞띠이랑(right caudal anterior cingulate gyrus), 좌외측후두이랑(left lateral occipital gyrus)과 우외측이마전두이랑(right lateral orbitofrontal gyrus)(각각 $cv=346.4\%$)를 연결하고 있었다(Table 3).

(2) 연결망 속성

전체 연결망의 특성을 집약적으로 나타내는 global efficiency와 local efficiency는 다음과 같다. 일표본 t-검정 결과, 연결망 전체적인 효율 정도를 나타내는 global efficiency값은 0.134이고 local efficiency의 경우 0.148으로 나타났다. 아동 집단의 characteristic path length는 8.262, clustering coefficient는 5.078이다 ($p < 0.001$, uncorrected) (Fig. 3a-c).

연결행렬을 평균내어 상위 10%의 다발을 계산하였을 때에는

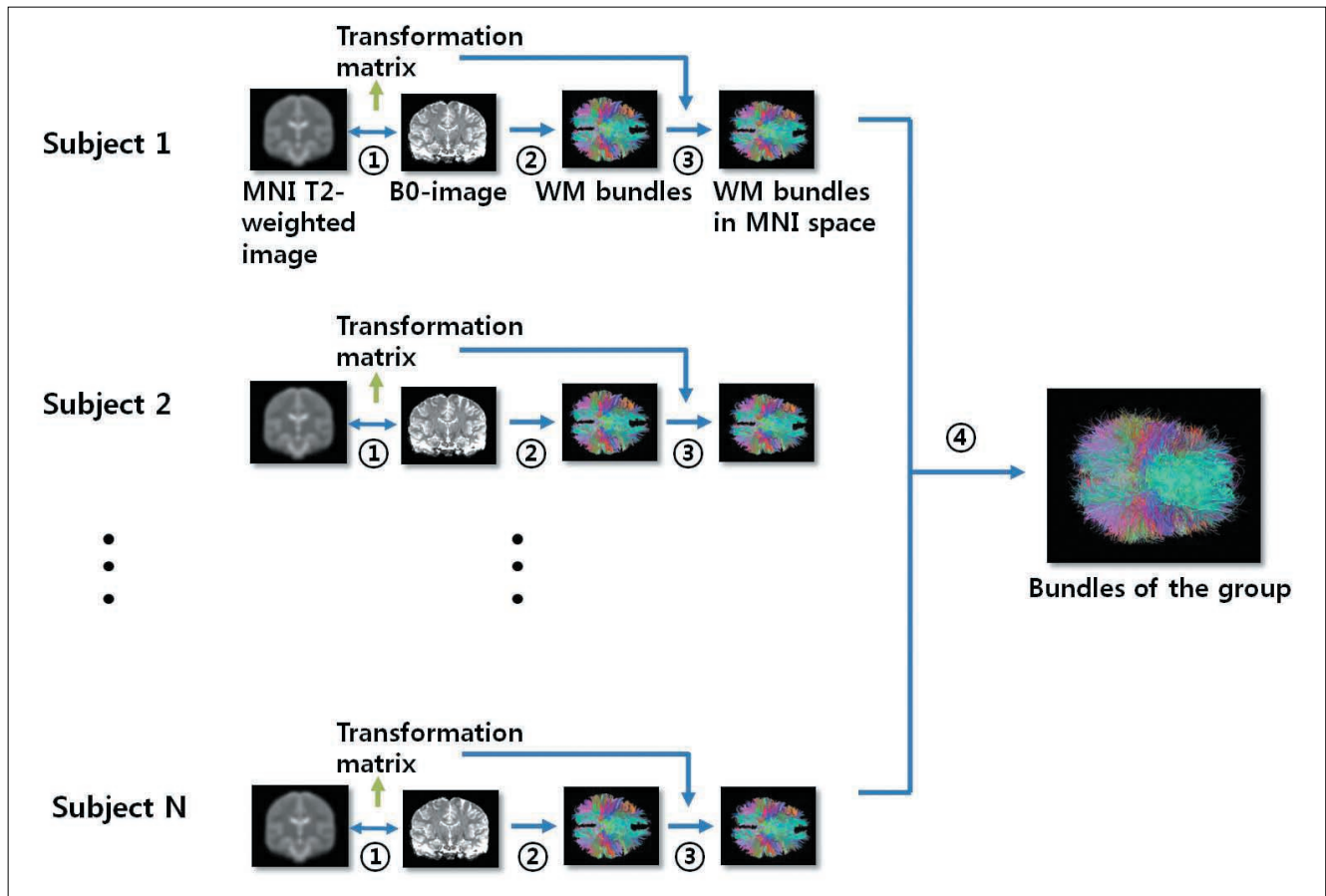


Fig. 3. A flow sheet for obtaining an anatomical connectivity map for a group. (1) Normalizing B0-image to T2-weighted image in MNI space and gaining the transformation matrix. (2) Reconstructing all the white matter bundles from the B0-image for each participants. (3) Normalizing the bundles to the MNI space by applying the transformation matrix. (4) Sampling bundles for all participants to obtain population-based white matter bundles.

global efficiency는 0.264, local efficiency는 0.483이었다. 그리고 characteristic path length는 3.634으로, clustering coefficient는 1.107으로 계산되었다(Fig. 3d-f).

고 찰

뇌의 해부학적 연결 형태를 나타내는 연결지도를 작성하는 것은 신경과학의 중요한 주제 중 하나이다. 뇌연결지도(connectome)의 개념은 Sporns et al. (2005)에 의해 제시되어 그 중요성이 부각되고 있지만 뇌의 연결성에 대한 연구는 침습적인 연구만이 가능하던 Cajal의 시대부터로 거슬러 올라간다 (41). 그는 골지염색방법으로 신경세포의 축삭이 어디로 연결이 되는지 관찰하고 그림으로 연결 관계를 남겼다. 최근 발

달한 뇌영상기법으로 방대한 양의 신경세포들의 연결 관계를 거시적으로 연구할 수 있게 되면서 수학적 모델화 방법과 이론들이 뇌연결성 분석에 적용되고 있다(2). 뇌의 해부학적 연결지도를 얻는 것은 뇌인지기능과 뇌질환을 이해하는 초석이 된다. 다양한 신경활동의 연결관계는 백질과 회질의 구조와 연결 관계를 바탕으로 이루어지기 때문이다(2).

휴식상태 기능 뇌영상을 이용하여 연구하는 기능 연결성은 두 관심영역의 시계열 데이터의 시간적 상관성을 계산하여 구하고 이 상관성을 바탕으로 두 영역이 기능적으로 연결되어 있다고 정의한다(42). 휴식상태에서의 뇌활성화는 일정한 패턴을 보이는데 이 때의 활성 패턴을 “기본상태신경망”이라고 정의한다(5). 기본상태신경망이 뇌기능 고유의 특징을 반영한다고 알려져 왔는데(43), 휴식상태에서 앞따이랑(anterior

Table 1. Pairs of Regions Showing High Anatomical Connectivity and Correlation Degree(%) and Coefficient of Variation(%)

Region 1 (Hemisphere, Number of Order)	Region 2 (Hemisphere, Number of Order)	Correlation Degree (%)	Coefficient of Variation (CV, %)
Superior frontal gyrus (L, 44)	Superior frontal gyrus (R, 77)	2.43	39.7
Postcentral gyrus (L, 38)	Supramarginal gyrus (L, 47)	0.23	29.0
Brain stem (6)	Cerebellum cortex (L, 1)	0.70	35.5
Brain stem (6)	Cerebellum cortex (R, 10)	0.71	35.5
Inferior temporal gyrus (R, 58)	Middle temporal gyrus (R, 64)	0.07	35.7
Inferior parietal gyrus (R, 57)	Superior parietal gyrus (R, 78)	0.53	101.5
Inferior parietal gyrus (R, 57)	Middle temporal gyrus (R, 64)	0.35	38.5
Postcentral gyrus (R, 71)	Precentral gyrus (R, 73)	0.29	44.9
Inferior temporal gyrus (L, 25)	Middle temporal gyrus (L, 31)	0.11	44.6
Postcentral gyrus (L, 38)	Precentral gyrus (L, 40)	0.37	48.5
Inferior parietal gyrus (L, 24)	Superior parietal gyrus (L, 45)	0.55	52.1
Superior temporal gyrus (L, 46)	Supramarginal gyrus (L, 47)	0.18	49.3
Precuneus (R, 74)	Superior parietal gyrus (R, 78)	0.14	54.1

Correlation degree was mean value of the ratio of the number of white matter bundles between two regions to the total number of bundles for each participant

Table 2. Fibers Connecting Two Regions with Low Inter-Individual Variation

Region 1 (Hemisphere, Number of Order)	Region 2 (Hemisphere, Number of Order)	Coefficient of Variation (CV, %)
Superior frontal gyrus (L, 44)	Superior frontal gyrus (R, 77)	26.3
Supramarginal gyrus (L, 47)	Precentral gyrus (L, 73)	29.0
Brain stem (6)	Cerebellum cortex (L, 1)	35.5
Brain stem (6)	Cerebellum cortex (R, 10)	35.5
Inferior temporal gyrus (R, 58)	Middle temporal gyrus (R, 64)	35.7

Table 3. Fibers Connecting Two Regions with High Inter-Individual Variation

Region 1 (Hemisphere, Number of Order)	Region 2 (Hemisphere, Number of Order)	Coefficient of Variation (CV, %)
Entorhinal cortex (L, 22)	Paracentral lobule (L, 33)	346.4
Inferior parietal gyrus (R, 57)	Medial orbitofrontal gyrus (R, 63)	346.4
Lateral occipital gyrus (R, 60)	Parasopercularis (R, 67)	346.4
Thalamus (L, 10)	Caudal anterior cingulate gyrus (R, 52)	346.4
Lateral occipital gyrus (L, 27)	Lateral orbitofrontal gyrus (R, 61)	346.4

cingulated gyrus)과 후띠이랑(posterior cingulated gyrus)의 동시 활성을 보인다(42). 이러한 휴식상태 신경망은 뇌질환의 진단으로 이용될 수도 있다(2).

최근 연구에 의하면 휴식상태 기능 연결성은 해부학적 연결성을 반영하고 유의한 상관성을 보이는 것으로 알려졌다(44). 한편 해부학적 연결이 발견되어 있지 않은 두 영역 간에 강한 상관을 보이기도 하는데, 기능 연결성은 시간적 동기화를 관찰하기 때문에 한 영역과 다른 영역의 상관성이 나타나면 제 3의 영역과 처음 영역 간에도 시간상 동기화가 된 것 같은 효과를 보이기 때문이다(2). 따라서 해부학적 연결성으로 기능 연결성을 어느 정도 예측해낼 수 있다.

기능 연결성과는 달리 해부학적 연결성을 비침습적으로 접근할 수 있는 유일한 방법은 확산텐서영상에 이용한 트랙토그래피(tractography)라고 할 수 있다. 일반적으로 물 분자의 확산 정도에 따라 백질의 비등방성과 방향성을 알 수 있는 확산텐서영상은 조직의 확산 특성을 평가하여 간접적으로 신경다발의 특성을 비교 분석하는데 많이 이용된다. 또한 확산텐서의 방향성 정보는 신경다발을 추적하여 주로 개인의 뇌에서 신경다발의 가시화나 손상여부를 시각적으로 판단하는데 많이 사용되고 있다.

하지만 이러한 신경다발 추적기법을 이용하여 뇌의 전체적인

연결망 효율성을 비교분석하는 것에 이용되는 것은 아직 활발하지 못하다. 뇌의 전체적인 효율적 구조를 평가하기 위해서는 대뇌 피질을 노드로, 백질 다발을 노드 간의 연결 다리로 규정하여 뇌의 구조 연결망 분석에 사용하게 된다(9, 45).

이렇게 규정된 뇌의 구조 연결망은 연결망 속성으로 평가되어왔고 성인의 뇌는 구조적으로 작은세상속성을 가짐이 지속적으로 관찰되었다(9, 45). 이들 연구는 주로 성인들을 대상으로 했고 백인이 다수인 서양인을 기준으로 했기 때문에 한국인의 구조 연결성의 특징이 반영되었다고 하기 어렵다. 특히 아이의 구조 연결성에 관한 연구가 미흡하여 그에 대한 이해가 부족한 실정이다.

따라서 본 연구는 확산텐서영상을 이용하여 건강한 한국 아동 집단에 대해 구조적 뇌연결성 지도 및 연결망 속성을 구하였다는 점에서 의미가 있다.

(1) 해부학적 연결성 지도

뇌연결지도를 구축하기 위해 가장 중요한 것은 뇌신경망을 형성하는 노드와 엣지 등 구성 요소들을 정의하는 것이다(9). 본 연구에서는 뇌신경망의 노드와 엣지를 정의하기 위해서, FreeSurfer에서 제공하는 개인 뇌의 구획영상과 확산텐서영상에 기반한 트랙토그래피기법을 이용하였다. FreeSurfer의 구

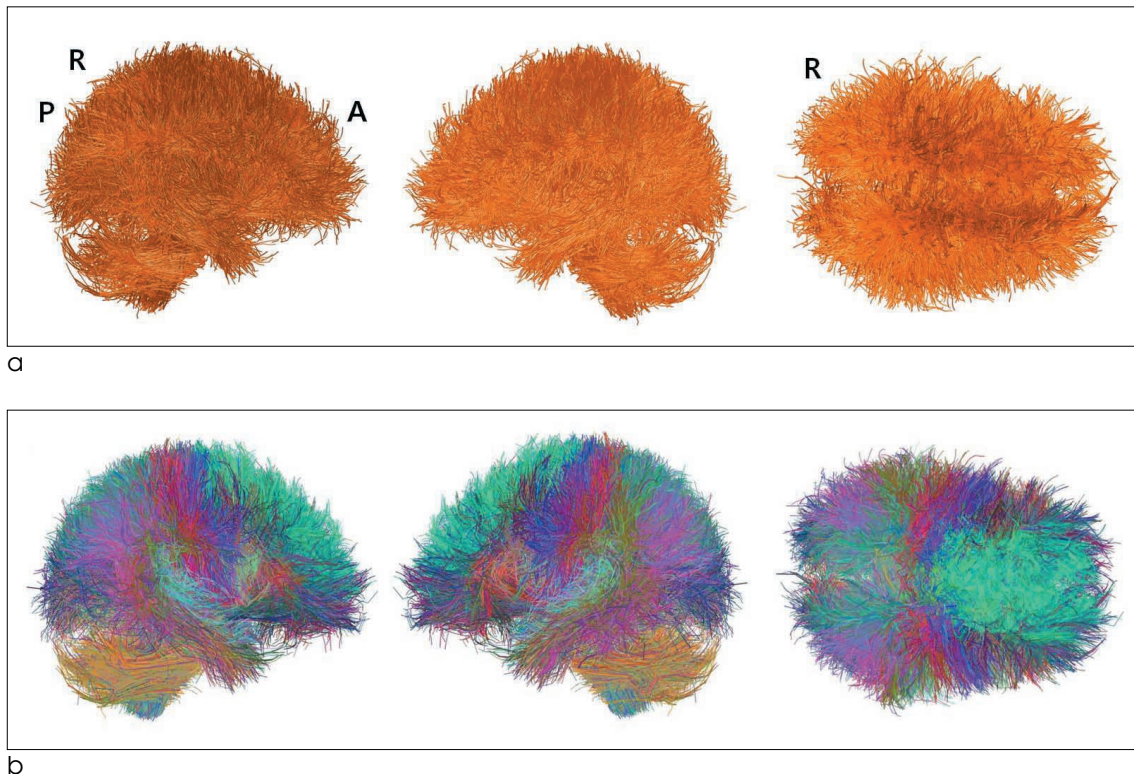


Fig. 4. An anatomical connectivity for Korean children group in single color (a) and multi-colors which were obtained in the method averaging the RGB values of pair of all regions (b). The connectivity shows high degree between two regions including left-superior frontal gyrus and right-superior frontal gyrus, left-post central gyrus and left-supramarginal gyrus, brain stem and left cerebellum cortex, brain stem and right cerebellum cortex. (R : right, A : anterior, P : posterior)

엄민희 외

확영상을 기준으로 뇌의 피질 및 피질하 부분을 83개의 영역으로 나누었다. 이 구획영상의 경우 개인 공간에서 확률을 적용하여 피질과 피질하 영역을 나누기 때문에 개개인의 영역별 구획이 비교적 정확하다는 장점이 있다(46).

두 영역을 연결하는 링크는 확산텐서영상을 바탕으로 트랙토그래피기법을 이용하여 얻은 다발로 하였다. 확산텐서영상을 이용한 트랙토그래피기법은 백질의 해부학적 연결성을 추정하는

데 유용하다고 알려져 있다(9). 하지만 지금까지는 뇌량이나 시각 관련 다발 등 특정한 영역에 신경 계구성에 한정하여 연구가 진행되었고(47-49) 전체 다발에 관한 연구에서도 연결성 측면보다는 비침습적인 방법으로 백질 다발의 분포를 확인하는데 그쳤다(50). 본 연구는 뇌의 전체 신경다발을 바탕으로 구조 연결 지도를 계산하는 방법을 이용하여 한국 아동의 뇌연결지도의 데이터를 구축하였다.

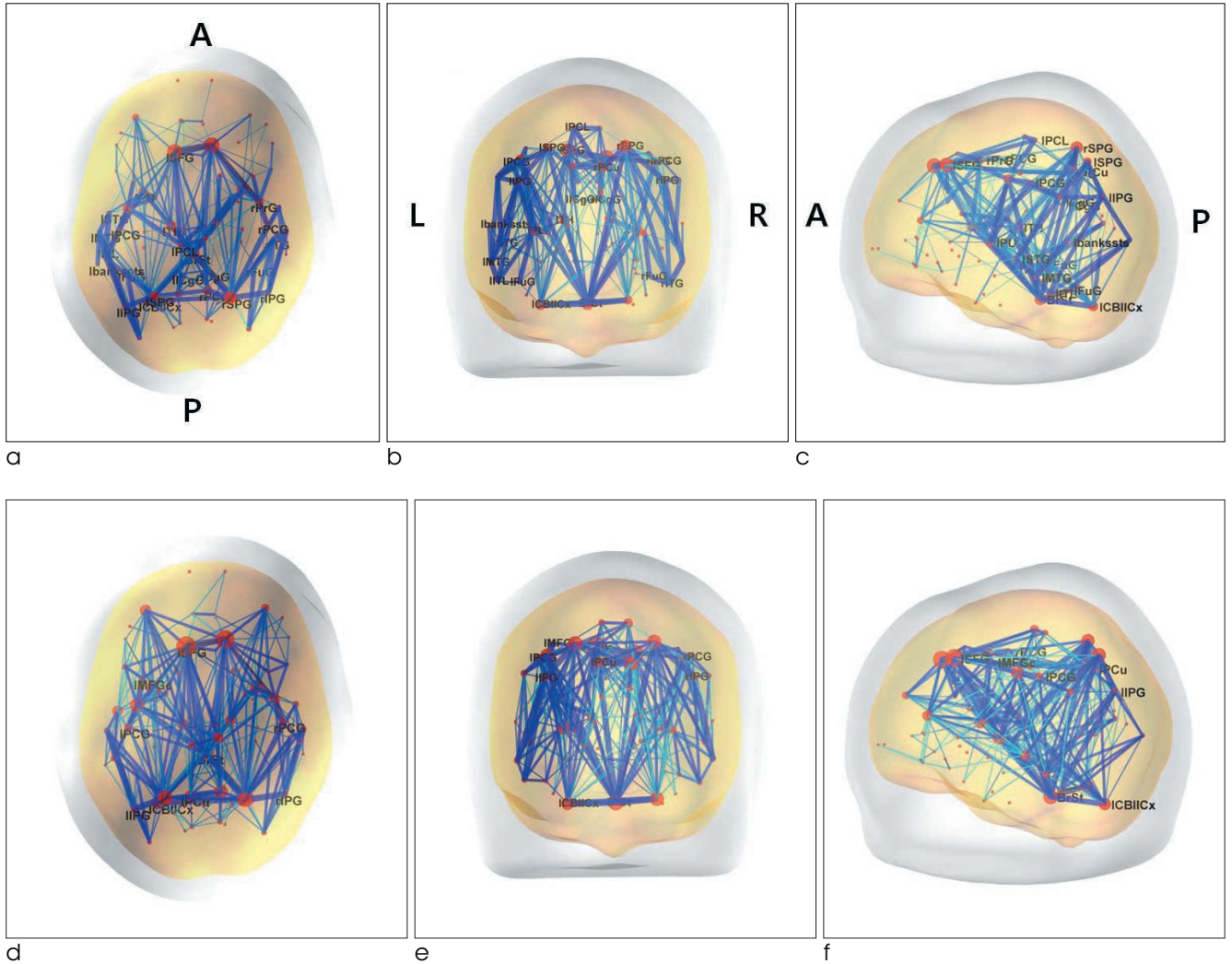


Fig. 5. Connectivity after conducting one sample t-test (a-c) ($p < 0.001$, uncorrected) and measuring the top 10 percent of the average of the anatomical correlation matrix (d-f) in transverse top view (a, d), coronal anterior view (b, e), and sagittal left view (c, f). For one sample t test, the value of global efficiency is 0.134, local efficiency is 0.148, characteristic path length is 8.262, clustering coefficient is 5.078. For the top 10 percent, global efficiency is 0.264, local efficiency is 0.483, characteristic path length is 3.634, clustering coefficient is 1.107. The size of node and the width of the line indicate node degree and connectivity. **Abbreviation:** A : anterior, P : posterior, L : left, R : right, ICBIIcx : left cerebellum, ITH : left thalamus, IPU : left putamen, BrSt : brain stem, Ibankssts : left bankssts, IMFGc : left caudal middle frontal gyrus, IFuG : left fusiform gyrus, IIPG : left inferior parietal gyrus, IITL : left inferior temporal gyrus, IICgG : left isthmus cingulate gyrus, IMTG : left middle temporal gyrus, IPCL : left paracentral gyrus, IPCG : left postcentral gyrus, IPCu : left precuneus, ISFG : left superior frontal gyrus, ISPG : left superior parietal gyrus, rFuG : right fusiform gyrus, rIPG : right inferior parietal gyrus, rITG : right inferior temporal gyrus, rICgG : right isthmus cingulate gyrus, rPCG : right postcentral gyrus, rPrG : right precentral gyrus, rPCu : right precuneus, rSPG : right superior parietal gyrus.

(2) 해부학적 뇌신경 연결망 속성

그래프 이론의 측면에서 뇌는 여러 뇌영역들이 효율적으로 연결된 대규모 복잡 연결망으로 정의된다(1). 이 연결망은 무작위 연결망(random network)과 잘 짜여진 연결망(regular network)의 특성을 동시에 갖는다(9). 무작위 연결망은 한 시스템을 구성하는 노드들이 일정한 규칙없이 연결되어 있기 때문에 군집도는 낮지만 멀리 떨어져있는 노드 사이의 연결 경로 길이가 짧다. 정해진 노드로만 연결되고 인접한 노드 사이의 연결 정도가 높은 잘 짜여진 연결망은 군집도는 높지만 멀리 떨어져있는 노드 사이의 연결 경로 길이가 길다. 뇌신경 연결망은 군집도가 높으면서 동시에 시스템 내의 통합이 잘 이루어져 있는 작은세상연결망이다. 연결망을 측정하는 지표에는 node degree, shortest path length, characteristic path length, betweenness centrality, clustering coefficient, node efficiency, global efficiency, local efficiency가 있고 이것은 연결망을 정량화하여 이해하는데 유용하다. 한 시스템의 전반적인 연결성을 나타내는 속성들을 요약적으로 나타내는 지표가 global efficiency와 local efficiency이다(51). 만약 상대적으로 가까이 있는 영역이 잘 군집되어 있다면 local efficiency가 높을 것이고 먼 영역 간의 연결 경로가 매우 짧아 정보의 이동이 효율적이라면 global efficiency가 높을 것이다.

본 연구에서 아동 집단의 global efficiency와 local efficiency는 각각 0.134와 0.148로 관찰되었다. Characteristic path length는 전체 경로의 기대값으로서 이 값이 낮을수록 전체 뇌의 효율성이 높아지고 global efficiency와 관련이 있다. 반면, clustering coefficient는 한 노드의 여러 인접 노드들 사이의 밀집도이므로 local efficiency와 관련 있다. characteristic path length는 8.262으로, clustering coefficient는 5.078으로 계산되었다. 연결 행렬을 평균 낸 후 상위 10%의 다발로만 계산을 했을 때에는 global efficiency는 0.264, local efficiency는 0.483으로 계산되었다. characteristic path length의 경우 3.634, 군집도를 나타내는 clustering coefficient의 경우 1.107의 값을 가졌다. 뇌 연결망의 경우 하나의 신경 시스템의 효율도가 무작위 연결망과 잘 짜여진 연결망 값의 범위 안에 맞춰지는데(4), 본 연구의 결과도 선행연구의 결과와 일치한다.

지금까지 성인의 해부학적 뇌신경 연결망에 대한 연구들은 대부분 이진 (binary) 연결망으로 뇌연결성을 평가했다. 이 연구들의 characteristic path length와 clustering coefficient 값은 각각 다음과 같다. Gong et al.(2009)의 연구에서 characteristic path length와 clustering coefficient 값은 각각 2.32, 0.49, 으로 계산되었고 형태학적 연결망을 연구한 He et al.(2007)의 연구에서는 3.05, 0.30으로 평가되었다(9, 52). 이들은 본 연구의 결과와 다른 값의 범위를 갖는데, 이것은 위의 연구들은 이진 연결망을 기준으로 하였고 본 연구는 가중 연결망으로 그 속성을 평가했기 때문인 것으로 보인다. 또한 본 연구의 clustering coefficient의 값은 1 이상의 값인데, 가

중 연결망에서도 0에서 1사이의 값을 가질 수 있지만, 이 경우 한 노드의 이웃한 엣지 사이의 가중치는 고려하지 않는다(53).

기능 뇌신경 연결망의 경우, 기존의 연구에 따르면 아동과 성인의 뇌는 작은세상속성을 가진다는 점에서 공통점을 갖지만 아동의 기능 연결성의 경우, 감각운동영역(sensorimotor area)을 중심으로 뇌연결망이 형성되어 있고 일차감각영역(primary sensory area)에서 포도당 소비가 높은 것이 성인의 기능 뇌 연결망과의 차이점으로 나타났다. 이것은 기본적인 인지기능의 발달과 관련되어 있는 것으로 보인다(54-57).

(3) 구조 연결성 지도

본 연구에서는 확산텐서영상에 기반한 트랙토그래피 기법을 이용하여 아동 집단의 구조 뇌연결성을 시각화하였다(Fig. 4). 연결 행렬에 기반하여 가장 높은 연결성으로 보이는 다발은 좌상전두이랑(left superior frontal gyrus)과 우전두이랑(right frontal gyrus)을 연결하고 있었고 뇌간(brain stem)과 좌우의 소뇌피질(bilateral cerebellum)을 다발들이 상위 순서를 차지했다(Table 1). 또한 변동계수가 적은 다발들은 주로 뇌간과 다른 영역을 연결하고 있는데 이는 뇌간이 운동과 감각 영역의 백질 다발을 신체로 중개하는 역할을 하기 때문으로 보인다(Dorland's Electronic Medical Dictionary, 28th edition, 1999). 높은 연결성을 보이는 두 영역 간의 다발과 변동계수가 적은 두 영역은 비슷한 경향을 보였다.

본 연구에서는 같은 두 영역을 연결하는 백질 다발에 색상을 할당하는 편리한 기법을 제시했다. 백질 다발을 군집화하는 이전의 연구에서 FA값을 이용하여 백질 다발에 색상을 부호화하였다(58). 이 방법은 확산텐서영상에 기반하여 좀 더 많은 정보를 보여줄 수 있다는 장점이 있다. 하지만 그 계산 방법이 다소 복잡하고 색상 범위(color bar)를 동시에 제공하는 등 사전 정보가 필요하다는 단점이 있다. 본 연구에서 이용한 색상 부호화 방식은 구획영상의 RGB값만으로 다발의 색상을 정함으로써 그 방법이 간편하고 편리하다는 장점이 있다.

한편, 표준 데이터는 서로 다른 개개인의 뇌의 구조를 정규화시켜 공통적으로 나타나는 뇌의 양상을 보여줄 수 있다. 확산텐서영상이나 T1강조영상, T2강조영상, 기능 뇌영상 등 다양한 뇌영상의 표준 데이터는 연구자로 하여금 건강인과 질환군, 다양한 집단 간의 차이를 편향되지 않게 비교할 수 있게 하여 믿을 만한 분석이 가능하다(59). 이렇게 함으로써 아동이나, 뇌질 환군 등 특징을 가진 다양한 집단 사이의 뇌인지기능이나 연결망 측면에서의 속성 등을 이해할 수 있게 되고 뇌인지기능의 집단 별 한계점과 특징을 파악하게 된다. 이는 신경과학 분야의 데이터를 구축하는데 중요한 기반이 된다. 아직까지 구조 연결성 표준 데이터에 관한 연구는 부족한 실정이다. 본 연구에서는 한국 아동 집단의 구조 뇌연결성 데이터를 얻었는데 연결성 표준 데이터를 구축하는데에 기반이 될 수 있다. 또한 뇌의 구조 연결성을 계산할 수 있는 방법론을 확보하고 뇌의 연결성에 대한 이해를 확장했다는 의미가 있다.

(4) 본 연구의 제한점

본 연구에서 이용한 확산텐서영상은 백질의 비등방성에 관한 부분 용적 효과(partial volume effect) 문제를 안고 있어 영상의 한 복셀에서 여러 방향의 다발이 교차하게 되는 경우 다발의 정확한 방향성 결정이 어렵다. 이 점은 방향 분포 함수(Orientation Distribution Function, ODF)를 적용하여 다발의 방향성을 좀더 정확하게 반영하는 분산 스펙트럼 영상 기법(Diffusion Spectrum Imaging, DSI)으로 해결이 가능할 것이다(60).

또한 B0-영상이나 T1강조영상과 MNI공간의 표준 영상이 정합되는 과정이 있었다. 영상의 정합은 영상의 강도를 기준으로 이루어 지는데 B0-영상의 경우 안와전두엽부분의 영상왜곡 가능성이 높아 정확한 정합이 어려웠다. 이 문제에 관하여 좀더 본질적인 이론과 수학적 방법론이 적용되어야 할 것이다. 표본 크기에 관하여는 통계적 유의성을 높이기 위해서 더 많은 수의 피험자 확보가 필요하다.

결론

본 연구에서는 한국 아동의 확산텐서영상을 이용한 해부학적 연결지도를 작성하고 가중 연결망 측면에서 작은세상성질을 구하여 두 집단의 연결망 속성을 평가하여 작은세상연결망을 가짐을 관찰하였다. 해부학적 연결지도를 작성할 때 연결 다발의 색상 부호화 규칙을 도입하여 뇌의 해부학적 연결성을 쉽게 가시화 할 수 있게 하였다. 본 연구에서 시행한 연결성 데이터 구축의 방법론은 건강한 아동의 구조 연결성을 밝힐 뿐만 아니라 신경 발달과 노화에 있어서 해부학적 연결성 변형을 조사하는데 유용할 것이다. 또한 조산이나 소아마비 등 선천적, 후천적 신경 손상으로 오는 뇌질환에 대한 이해를 확장할 수 있을 것이다. 이는 좀 더 다양한 뇌연결성 정보를 구축하는 계기가 될 것이다.

참고 문헌

1. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-198
2. Sporns O. The human connectome: a complex network. *Ann N Y Acad Sci* 2011
3. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci* 2006;26:63-72
4. Bassett DS, Bullmore E. Small-world brain networks. *Neuroscientist* 2006;12:512-523
5. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676-682
6. Smit DJ, Stam CJ, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJ.

- Heritability of "small-world" networks in the brain: a graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 2008;29:1368-1378
7. Valencia M, Martinerie J, Dupont S, Chavez M. Dynamic small-world behavior in functional brain networks unveiled by an event-related networks approach. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2008;77:050905
 8. Zhou C, Zemanova L, Zamora G, Hilgetag CC, Kurths J. Hierarchical organization unveiled by functional connectivity in complex brain networks. *Phys Rev Lett* 2006;97:238103
 9. Gong G, He Y, Concha L, Lebel C, Gross DW, Evans AC, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cereb Cortex* 2009;19:524-536
 10. Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 2009;19:72-78
 11. Eguiluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, Baliki M, Apkarian AV. Scale-free brain functional networks. *Phys Rev Lett* 2005;94:018102
 12. Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex* 2005;15:1332-1342
 13. Ferrarini L VI, Baerends E, van Tol MJ, Renken RJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, et al. Hierarchical functional modularity in the resting-state human brain. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2220-2231
 14. Meunier D, Achard S, Morcom A, Bullmore E. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *Neuroimage* 2009;44:715-723
 15. Stam CJ. Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network? *Neurosci Lett* 2004;355:25-28
 16. Achard S, Bassett DS, Meyer-Lindenberg A, Bullmore E. Fractal connectivity of long-memory networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2008;77:036104
 17. Klaus Linkenkaer-Hansen VVN, J. Matias Palva, Risto J. Ilmoniemi. Long-Range Temporal Correlations and Scaling Behavior in Human Brain Oscillations. *The Journal of Neuroscience* 2001;21:1370-1377
 18. Maxim V, Sendur L, Fadili J, Suckling J, Gould R, Howard R, et al. Fractional Gaussian noise, functional MRI and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2005;25:141-158
 19. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1991;1:1-47
 20. Hilgetag CC, Burns GA, O' Neill MA, Scannell JW, Young MP. Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque monkey and the cat. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000;355:91-110
 21. Latora V, Marchiori M. Economic small-world behavior in weighted networks. *European Physical Journal B* 2003;32:249-263
 22. Scannell JW, Burns GA, Hilgetag CC, O' Neil MA, Young MP. The connectional organization of the cortico-thalamic system

- of the cat. *Cereb Cortex* 1999;9:277-299
23. Young MP. Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system. *Nature* 1992;358:152-155
24. Lee JD, Park HJ, Park ES, Oh MK, Park B, Rha DW, et al. Motor pathway injury in patients with periventricular leukomalacia and spastic diplegia. *Brain : a journal of neurology* 2011
25. Park HJ. Quantification of white matter using diffusion-tensor imaging. *Int Rev Neurobiol* 2005;66:167-212
26. Bullmore ET, Bassett DS. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:113-140
27. Patric Hagmann MK, Xavier Gigandet, Patrick Thiran, Van J. Wedeen, Reto Meuli, Jean-Philippe Thiran. Mapping Human Whole-Brain Structural Networks with Diffusion MRI. *PLoS ONE* 2007;7:e597
28. Counsell SJ, Dyet LE, Larkman DJ, Nunes RG, Boardman JP, Allsop JM, et al. Thalamo-cortical connectivity in children born preterm mapped using probabilistic magnetic resonance tractography. *Neuroimage* 2007;34:896-904
29. Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:718-729
30. Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, Barch DM, et al. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:4028-4032
31. Park HJ, Kim JJ, Lee SK, Seok JH, Chun J, Kim DI, et al. Corpus callosal connection mapping using cortical gray matter parcellation and DT-MRI. *Hum Brain Mapp* 2008;29:503-516
32. Friston KJ. Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:361-370
33. Kim DJ, Park HJ, Kang KW, Shin YW, Kim JJ, Moon WJ, et al. How does distortion correction correlate with anisotropic indices? A diffusion tensor imaging study. *Magn Reson Imaging* 2006;24:1369-1376
34. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179-194
35. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 1999;9:195-207
36. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Segonne F, Salat DH, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004;14:11-22
37. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 2010;52:1059-1069
38. Zalesky A, Fornito A, Harding IH, Cocchi L, Yucel M, Pantelis C, et al. Whole-brain anatomical networks: does the choice of nodes matter? *Neuroimage* 2010;50:970-983
39. Sporns O, Tononi G, Edelman GM. Theoretical neuroanatomy and the connectivity of the cerebral cortex. *Behav Brain Res* 2002;135:69-74
40. Rubinov M, Sporns O. Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *Neuroimage* 2011
41. Jeff W. Lichtman JL, Joshua R. Sanes. A technicolour approach to the connectome. *Nature* 2008;9:417-422
42. Michael D. Greicius BK, Allan L. Reiss, and Vinod Menon. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 100:253-258
43. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:2035-2040
44. Koch MA, Norris DG, Hund-Georgiadis M. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2002;16:241-250
45. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Canales-Rodriguez EJ, Aleman-Gomez Y, Melie-Garcia L. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *Neuroimage* 2008;40:1064-1076
46. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31:968-980
47. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited - Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2006;32:989-994
48. Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetscher L, Miller MI, et al. DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *Neuroimage* 2005;26:195-205
49. Kim M, Ronen I, Ugurbil K, Kim DS. Spatial resolution dependence of DTI tractography in human occipito-callosal region. *Neuroimage* 2006;32:1243-1249
50. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 2008;44:1105-1132
51. Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett* 2001;87:198701
52. He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 2007;17:2407-2419
53. Gabriela Kalna DJH. Clustering Coefficients for Weighted Networks. *Symposium on Network Analysis in Natural Sciences and Engineering* 2006
54. Fransson P, Aden U, Blennow M, Lagercrantz H. The functional architecture of the infant brain as revealed by resting-state fMRI. *Cereb Cortex* 2011;21:145-154
55. Fransson P, Skiold B, Engstrom M, Hallberg B, Mosskin M, Aden U, et al. Spontaneous brain activity in the newborn brain during natural sleep--an fMRI study in infants born at full term. *Pediatr Res* 2009;66:301-305
56. Fransson P, Skiold B, Horsch S, Nordell A, Blennow M, Lagercrantz H, et al. Resting-state networks in the infant brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15531-15536
57. Lin W, Zhu Q, Gao W, Chen Y, Toh CH, Styner M, et al. Functional connectivity MR imaging reveals cortical functional

- connectivity in the developing brain. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1883-1889
58. Zhang S, Correia S, Laidlaw DH. Identifying white-matter fiber bundles in DTI data using an automated proximity-based fiber-clustering method. IEEE Trans Vis Comput Graph 2008;14:1044-1053
59. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. Human Brain Mapping 1999;7:254-266
60. Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, Reese TG, Weisskoff RM. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 2005;54:1377-1386

J. Korean Soc. Magn. Reson. Med. 15:110-122(2011)

Anatomical Brain Connectivity Map of Korean Children

MinHee Um¹, Bumhee Park¹, Hae-Jeong Park^{1, 2}

¹BK21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

²Severance Biomedical Science Institute, Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Purpose : The purpose of this study is to establish the method generating human brain anatomical connectivity from Korean children and evaluating the network topological properties using small-world network analysis.

Materials and Methods : Using diffusion tensor images (DTI) and parcellation maps of structural MRIs acquired from twelve healthy Korean children, we generated a brain structural connectivity matrix for individual. We applied one sample t-test to the connectivity maps to derive a representative anatomical connectivity for the group. By spatially normalizing the white matter bundles of participants into a template standard space, we obtained the anatomical brain network model. Network properties including clustering coefficient, characteristic path length, and global/local efficiency were also calculated.

Results : We found that the structural connectivity of Korean children group preserves the small-world properties. The anatomical connectivity map obtained in this study showed that children group had higher intra-hemispheric connectivity than inter-hemispheric connectivity. We also observed that the neural connectivity of the group is high between brain stem and motorsensory areas.

Conclusion : We suggested a method to examine the anatomical brain network of Korean children group. The proposed method can be used to evaluate the efficiency of anatomical brain networks in people with disease.

Index words : Structural connectivity
Small-world network
Korean children connectome

Address reprint requests to : Hae-Jeong Park, Ph.D., Department of Diagnostic Radiology, Division of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Sinchon-dong, Seodaemoon-gu, Seoul 120-749, Korea. Tel. 82-2-2228-2363 Fax. 82-2-312-0578 E-mail: parkhj@yuhs.ac