

## 알츠하이머병 진행에 따른 해마의 기능적 연결 변화: FDG-PET을 이용한 뇌 영역간 상관분석

조상수 · 김은주\* · 강수진<sup>†</sup>  
이병화<sup>‡</sup> · 김상은 · 나덕렬<sup>‡</sup>

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원  
핵의학과, 부산대학교 의과대학 신경과학교실\*  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과<sup>‡</sup>

### Changes in Functional Connectivity of Hippocampus during the Progress of Alzheimer Disease: Interregional Correlation Analysis Using FDG-PET

Sang Soo Cho, Ph.D., Eun-Joo Kim, M.D, Ph.D.\*, Sue J. Kang, M.S.<sup>†</sup>,  
Byung Hwa Lee, M.A.<sup>‡</sup>, Sang Eun Kim, M.D., Ph.D., Duk L. Na, M.D., Ph.D.<sup>‡</sup>

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; Department of Neurology\*, Pusan National University School of Medicine and Medical Research Institute, Busan; Department of Neurology<sup>†</sup>, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Deficit of memory function is a main symptom found in Alzheimer disease (AD) even in the early stage of disease. Since the hippocampus is a critical area for memory function, hippocampal atrophy can serve as a biomarker of AD. To identify whether the hippocampus connectivity may change as the disease progress in patients with AD, interregional-connectivity analysis were conducted using [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) and statistical parametric mapping (SPM). **Methods:** We examined metabolic correlation of the hippocampus using a sample of 72 AD patients who had undergone FDG-PET. Count normalized regional FDG activities were extracted from left and right hippocampi using the pre-identified region of interest (ROI) by automated anatomical labeling (AAL) and MarsBar toolbox implanted in SPM2. Inter-regional analyses using the left or right hippocampus as seeds were conducted in each CDR group (0.5, 1, and 2/3). Normalized mean radioactive counts from left or right hippocampus were used as independent variables in a general linear model to search for voxels correlated with seed area across the whole brain. **Results:** In CDR 0.5 group, both left and right hippocampal seeds yielded correlations that were limited to themselves; there was no correlation in contralateral homologous regions or any other cortical/subcortical regions. In CDR 1 group, however, the left and right hippocampal seeds yielded positive correlation in ipsilateral temporal cortex, visual cortex and frontal motor areas. In CDR 2/3 group, distinctive hippocampal metabolic connectivity patterns in each hemisphere were found. Left hippocampal seed yielded correlations that were limited to itself, while right hippocampus showed enlarged correlations in temporal cortex and occipital visual cortex as well as frontal cortex including orbitofrontal cortex and basal ganglia. **Conclusions:** The changes in the hippocampal communication loop we observed in this study may reflect changes in local neuroplasticity according to the progression of AD. Our results may have implication for understanding the decline and compensation mechanism of memory function in AD patients.

**Key Words:** Alzheimer disease (AD), Hippocampus, Regional Cerebral Glucose Metabolism, Positron-Emission Tomography (PET), Statistical Parametric Mapping (SPM)

Received : May 18, 2010  
Revision received : December 24, 2010  
Accepted : December 28, 2010

#### Address for correspondence

Duk L. Na, M.D.  
Department of Neurology, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine,  
50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-3591  
Fax: +82-2-3410-0052  
E-mail: dukna@skku.edu

\*S.S.C. was supported by the Eisai Korea young investigator grant funded by the Korean Dementia Association. This study was partly supported by grants from the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health and Welfare, Korea (A050079) and grant from the National Research Foundation of Korea, funded by the Ministry of Education, Science and Technology of Republic of Korea (No. 20100002035/ No. 20090093889).

## 서론

알츠하이머병(Alzheimer disease, AD)은 광범위한 진행적 인지기능 손상으로 정의되는 퇴행성 뇌질환 중 하나이다. 연령

증가에 따라 높은 유병률을 보이는데, 세계적으로 85세 이후의 유병률은 24-33%에 달하는 것으로 알려져 있다[1]. 인지적로는 주의 및 집행기능, 의미기억, 시지각 기능의 저하가 수반되며 특히 질환의 초기부터 발현되는 증상으로는 선행성 일화

기억장애가 대표적이다[2-6]. 전통적으로 기억의 저장기능을 담당하는 해마(hippocampus)를 포함한 내측측두엽영역(medial temporal lobe)이 치매관련 연구에서 주목 받아온 것이 바로 이 때문이다.

기억력의 저하가 해마를 포함한 주변영역의 병리를 반영한다는 증거는 다양하다. AD에 의한 인지적 기능 저하와 해마와의 연관성은 뇌 형태학(morphology)연구와 베타 아밀로이드( $\beta$  amyloid) 및 타우(tau) 병리 연구들을 통해 제시되어 왔다. 예를 들면, 해마의 위축은 정상피험자와 초기 AD로 진단된 환자군 모두에서 인지기능의 저하와 연관되어 있는 것으로 보고되고 있고[7, 8], 최근 연구에서는 내후각뇌피질(entorhinal cortex) 및 해마영역의 위축이 AD는 물론 경도인지기능장애(mild cognitive impairment)에서도 확인되었다[9]. 사후부검조사를 사용한 Reitz 등[10]의 연구에서는 AD 환자의 해마에서 관찰된 아밀로이드 변성과 타우(tau)의 병리가 각각 질환 초기와 후기의 기억 기능 저하의 원인임을 보여 주었는데, 이 연구에 의하면 기억 수행도는 내후각뇌피질과 해마의 아밀로이드 반(plaque), 신경원섬유덩굴(neurofibrillary tangles), 신경그물 실(neuropil threads)과 관련되어 있었다. 흥미롭게도 최근 개발된 아밀로이드 판 영상 기술을 통한 연구도 역시 유사한 결과를 보여주고 있는데, AD 환자의 해마에서 정상 노인인에 비하여 높아진 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB 섭취[11]가 확인되었고 정상 노인에서도 해마부의 아밀로이드 변성이 일화기억의 손실과 관련되어 있다고 보고된 바 있다[12].

안정상태에서 뇌 포도당 대사 정보를 보여주는 [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-deoxyglucose (FDG) 양전자 단층 촬영(Positron-Emission Tomography, PET) 영상은 치매환자에서 뇌 신경원의 대사저하를 구별해 내는 신뢰성 있는 방법이다. 이 영상법을 이용해 뇌 구조들간의 상호작용을 계산해 내는 것이 가능한데, 비교적 많은 피험자를 대상으로 안정상태 뇌 포도당 대사 영상을 얻고 뇌 특정 영역을 중심 영역으로 하여 다른 영역과의 상관을 보는 연구 방법이 그것이다[13]. AD 환자의 해마 위축을 포함한 병리적 변화들을 고려할 때 해마와 다른 뇌 영역간의 연결성의 측정 은 이 질환에서 관찰되는 인지적 기능저하의 진행을 이해하는데 의미 있는 자료를 제공할 것으로 보인다. 지금까지 해마 연결성의 연구는 주로 초기 AD 환자를 대상으로 하였고, AD의 진행에 따른 해마와 다른 뇌 영역간의 기능적 연결성 변화를 살펴본 연구는 없었다.

본 연구에서는 AD의 중증도를 임상적 치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR) [14]에 따라서 구분하여 AD 진행에 따른 해마와 뇌 영역간의 연결성을 살펴보고자 한다. 뇌 퇴행성 질환이나 뇌 손상 환자에서 흔히 발견되는 인지적 보상시스템

의 작동 예를 고려하면, 실제적 기능수행과 밀접히 관련된 CDR에 따라 단순히 해마 손상이 나타나는 것과는 구별되는 기능적 연결성의 변화가 일어날 가능성이 있다. 따라서, 이 연구는 안정상태의 FDG PET 영상과 뇌 영역간 상관분석 방법을 이용하여 좌측과 우측 해마를 각각 중심영역(seed area)으로 해마와 다른 피질 및 피질하 영역의 기능적 연결성을 CDR 그룹별로 측정함으로써 AD의 중증도에 따라 해마의 기능적 연결성이 어떠한 변화를 보이는지를 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 연구 대상

서울 소재의 대학병원의 기억장애 클리닉을 방문하여 AD로 진단된 환자 72명(여자 51명; 평균연령  $74.1 \pm 4.9$ 세; 연령 범위 66-86세)을 대상으로 하였다. 모든 환자는 NINCDS-ADRDA (National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders) [15] 진단 기준에 의하여 AD로 임상 진단되었으며 Petersen의 기준[16]에 근거하여 CDR 0.5 중 경도인지장애는 분석에서 제외되었다. 조발성(early onset)과 후발성(late onset) AD의 차이를 제시한 기존 연구 결과를 근거[17]로 하여 65세 이상 발병한 후발성 AD 환자만을 본 연구분석에 포함하였다. 모든 환자에서 한국판 간이 신경정신상태 검사(Korean version of Mini-Mental State Exam, K-MMSE)를 실시하였다[18]. 상세한 환자정보와 각 CDR그룹의 K-MMSE 점수는 Table 1에 제시하였다.

### 2. PET 영상 및 분석

각 피험자의 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET 영상은 GE Advance™ (Milwau-

**Table 1.** Demographics and MMSE scores of Alzheimer's disease patients

	Total	CDR 0.5*	CDR 1*	CDR 2/3*	p value <sup>†</sup>
Age (yr)	74.1 $\pm$ 4.9	73.9 $\pm$ 4.6	73.8 $\pm$ 4.8	75.1 $\pm$ 5.5	0.37
Gender (F:M) <sup>‡</sup>	51:21	18:5	22:10	11:6	0.61
K-MMSE	19.7 $\pm$ 5.1	22.9 $\pm$ 3.9	20.5 $\pm$ 3.1	14.6 $\pm$ 5.1	<0.0001

\*Data are given as mean  $\pm$  SD unless otherwise indicated; <sup>†</sup>Values refer to the result of one-way ANOVA; <sup>‡</sup>Subject number. F, female; M, male; K-MMSE, Korean version of Mini-Mental State Examination; CDR, Clinical Dementia Rating.

kee, WI, USA) PET 스캐너를 이용하여 3D 영상획득 방법으로 획득하였다. 내인성 해상도는 7 mm FWHM (full width at half maximum)이었고 4.25 mm 두께의 35장의 영상으로 촬영하였다. 최소 6시간의 금식 후에 4.8 MBq/kg [ $^{18}$ F]FDG를 1분에 걸쳐 주입하고 소음과 시각자극이 최소화된 안정실에서 안정하도록 하였다. 피험자는 방사성 동위원소 주입 30분 후 스캐너 실로 옮겨져 10여분간 방출영상 촬영을 실시하였다. 이렇게 얻어진 방출영상은 해닝 필터(Hanning filter, cut-off frequency of 0.06 cycles/pixel as  $128 \times 128 \times 35$  matrices with a size of  $1.95 \times 1.95 \times 4.25$  mm)를 적용한 역투과 방식(back-projection algorithm)을 사용해 재구성하였다. 모든 재구성 영상은 감쇠(attenuation) 함수( $\mu=0.096 \text{ cm}^{-1}$ )에 따라 감쇠 보정한 후 최종 영상을 획득하였다.

영상분석을 위한 영상 전처리와 통계 분석에 Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London)를 사용하였다. Analyze 파일 형식으로 변환된 개별 영상을 SPM에서 제공하는 표준지도(Montreal Neurological Institute [MNI] template) 위에 공간정규화(spatial normalization)하여 동일 공간적 위치에 정렬하였다. 마지막으로 신호 대 잡음 비를 높이고 보정되지 않은 뇌 조직의 개인차를 최소화하기 위하여 공간 정규화된 영상을 대상으로 가우시안커널(12 mm FWHM)을 이용한 평면화(smoothing)를 실시하였다. 치매 진행에 따른 전반적 뇌 포도당대사 저하의 영향으로 인한 국소 뇌 포도당대사의 과대평가 요소를 제거하기 위하여 비교적 AD의 발병과 진행에 영향을 적게 받는 것으로 알려진 소뇌의 계수를 기준으로 계수 정규화(count normalization)를 실시하였다.

임상적 심각도에 따라 AD 환자군을 3집단으로 나누어 상관

분석을 실시하였는데 CDR 0.5는 최경도 치매, CDR 1은 경도 치매, CDR 2와 3은 중등도 이상 치매로 분류하였다. 해마를 중심영역(seed area)으로 한 뇌 영역간 상관분석을 위하여, automated anatomical labeling (AAL)에 포함된 좌측 및 우측 해마 volume of interest (VOI)를 이용해 공간정규화 된 각 영상들에서 표준화된 해마의 평균 방사선화성화 계수(radioactive counts)를 구하였다. 이때 각 계수의 추출을 위하여 SPM2와 연계하여 사용 가능한 MarsBar를 사용하였다. 추출된 모든 영상의 좌우 해마계수를 공변량으로하여 각 단위수 수준의 상관분석을 전체 뇌를 대상으로 실시하였다(FDR corrected  $\alpha=0.05$ , extent threshold  $k=20$ ) (Fig. 1). 이때 연령은 오염 변인으로 통제되었다. 통계분석결과 각각 좌우 해마와 유의미한 상관을 보인 뇌 영역의 정위 좌표(stereotaxic coordinate)들은 MNI 좌표에서 Talairach 좌표[19]로 전환하여 보고하였다. 정적 상관 분석만을 실시하였고 중심영역으로의 자기 상관(auto correlation)은 결과보고에서 제외하였다.

## 결 과

SPM을 이용한 뇌 영역간 상관 분석 결과에서 CDR에 따라 해마에서 다른 대뇌 영역으로의 상관 맵(map) 패턴의 변화를 확인할 수 있었다. 피질영역에서 확인된 좌우 해마를 중심영역으로 한 기능적 상관 맵을 Fig. 2에 제시하였다.

CDR 0.5 환자에서는 좌우 해마 모두 해마 자신과 해마옆 이량으로의 자기상관만을 보였고 대측 해마나 다른 대뇌 영역과의 유의미한 상관을 보이지 않았다(Figs. 3, 4). CDR 1 환자는 좌측 해마를 중심영역으로 한 영역 간 상관 분석에서는 자기 상

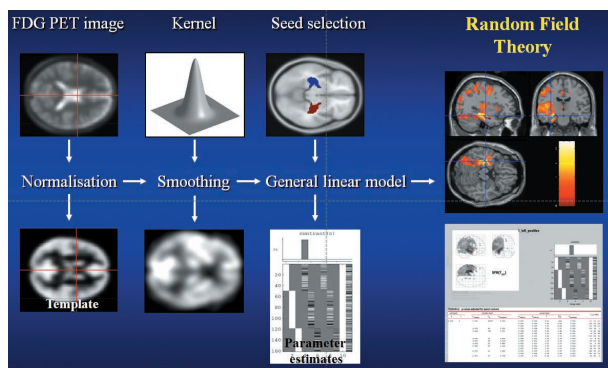


Fig. 1. Image analysis procedure. All images were spatially transformed to the standard space and hippocampus seeds were determined on smoothed images. Normalized [ $^{18}$ F]fluorodeoxyglucose counts of hippocampus seed area were calculated.

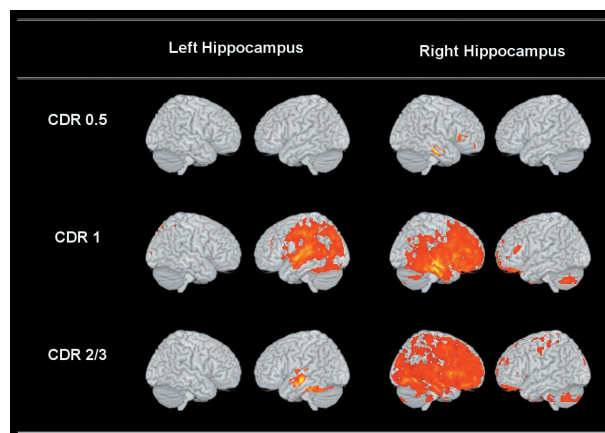


Fig. 2. Pattern of hippocampal interregional correlation map in cortical area. Images were rendered on high resolution MRI.

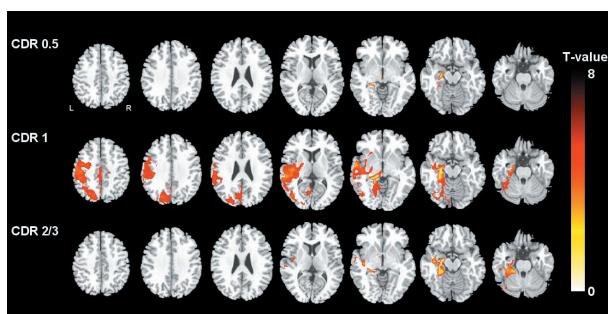


Fig. 3. Multi-sliced images of left hippocampus interregional correlation map (FDR corrected  $\alpha=0.05$ ,  $\kappa=20$ ).

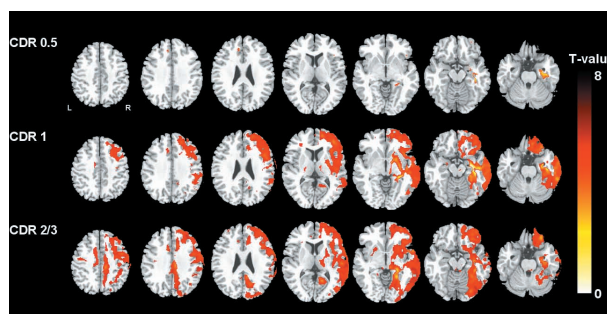


Fig. 4. Multi-sliced images of right hippocampus interregional correlation map (FDR corrected  $\alpha=0.05$ ,  $\kappa=20$ ).

**Table 2.** Regions showed metabolic correlation with left hippocampus average count in each CDR stage (FDR corrected  $\alpha=0.05$ , extent threshold  $\kappa=20$ )

Region	BA	Coordinate*			T-value
		X	Y	Z	
CDR 0.5	L Parahippocampal gyrus	-25	-14	-13	6.37
CDR 1	L Parahippocampal gyrus	-24	-20	-12	7.45
	L Thalamus	-12	-29	0	6.15
	L Middle temporal gyrus	-59	-6	-3	5.61
	L Superior temporal gyrus	-61	-8	0	5.52
	L Amygdala	-20	-5	-15	5.49
	L Insula	-44	-15	10	5.03
	L Postcentral gyrus	-55	-24	16	5.01
	L Transverse temporal gyrus	-46	-23	14	4.8
	L Precentral gyrus	-46	-17	41	4.76
	L Claustrum	-28	18	1	3.90
	L Posterior cingulate	-4	-13	41	3.51
	L Paracentral lobule	-4	-31	44	3.50
	L Anterior cingulate	-2	3	-10	3.31
	R Posterior cingulate	16	-17	40	3.24
	R Precuneus	14	-46	56	3.08
	R Paracentral lobule	14	-34	51	2.85
	L Middle frontal gyrus	-44	42	16	2.90
	L Superior frontal gyrus	-40	40	27	2.89
CDR 2/3	R Lingual gyrus	26	-64	3	2.84
	L Parahippocampal gyrus	-28	-33	-13	5.50
	L Mammillary body	-4	-8	-8	5.25
	L Medial globus pallidus	-8	-2	-3	4.53
	L Anterior cingulate	-2	7	-9	4.11
	L Superior temporal gyrus	-55	7	-10	4.62
	L Middle temporal gyrus	-63	-12	-4	4.09
	L Fusiform gyrus	-48	-30	-19	4.22
	L Superior temporal gyrus	-57	-21	8	3.51

\*Talairach coordinate (mm). L, left; R, right; BA, Brodmann's area.

관 이외에 동측의 측두-두정영역과 전두엽 운동영역, 2차 시각 영역, 대상회, 시상을 아우르는 확장된 상관패턴을 보였다. CDR 2/3 환자에서는 CDR 1에서 보이던 광범위한 확장된 영역간 상관 패턴 대신 중심영역으로의 자기 상관과 측두영역과 방추상회, 전측 대상회만의 제한적 영역간 연결 확장을 보이고 있었다 (Fig. 3, Table 2).

우측 해마상관의 경우 좌측해마와 달리 CDR이 높아짐에 따라 점진적으로 확산된 해마 상관패턴을 보이고 있었다. 이 확장된 상관 영역은 CDR 1 그룹의 경우 측두엽과 2차 시각영역, 소뇌, 편도체를 포함한 변연계는 물론 광범위한 전두부, 기저핵을 포함하고 있었다. CDR 2/3에서는 CDR 1에서 관찰된 연결성 확장 영역에 더해, 두정-후두 영역까지 우측 해마의 연결성 확

**Table 3.** Regions showed metabolic correlation with right hippocampus average count in each CDR stage (*FDR corrected  $\alpha=0.05$ , extent threshold  $\kappa=20$* )

Region		BA	Coordinate*			T-value
			X	Y	Z	
CDR 0.5	R Parahippocampal gyrus	BA 20	38	-18	-18	6.72
	R Caudate		36	-18	-11	6.48
	L Medial frontal gyrus	BA 9	-10	35	30	4.49
	R Middle temporal gyrus	BA22	71	-41	0	4.28
	R Superior temporal gyrus	BA 22	69	-38	7	3.77
	R Orbitofrontal gyrus	BA 11	26	48	-19	3.95
	R Inferior frontal gyrus	BA 45/47	40	24	4	4.16
	R Precentral gyrus	BA 6	67	1	13	4.14
CDR 1	R Parahippocampal gyrus	BA 20	38	-18	-18	7.69
	R Superior temporal gyrus	BA 22	46	-22	-9	6.2
	R Amygdala		24	-4	-10	5.82
	R Medial globus pallidus		10	-2	-3	5.62
	R Inferior temporal gyrus	BA 20	53	-24	-17	5.47
	R Uncus	BA 20	36	-11	-28	5.43
	R Middle temporal gyrus	BA 20/21	59	9	-19	5.35
	R Fusiform gyrus	BA 20	63	-5	-27	5.23
	R Insula		36	16	1	5.02
	R Putamen		20	2	-3	4.98
	R Thalamus		6	-13	6	4.98
	R Middle frontal gyrus	BA 10	40	39	9	4.88
	R Inferior frontal gyrus	BA11/47	51	32	-12	4.81
	L Cerebellum		-30	-60	-34	4.37
	L Insula	BA 48	-28	33	9	4.05
	L Medial frontal gyrus	BA 6	-14	-23	51	3.59
	L Posterior cingulate	BA 24	-18	-17	3	3.20
	R Posterior cingulate	BA31/30/29	12	-51	21	3.54
	L Amygdala		-24	-6	-11	3.31
	L Thalamus		-24	-19	10	3.26
	L Anterior cingulate gyrus	BA 32	-12	19	34	3.04
	R Precuneus	BA 7/31	28	-66	33	2.80
	L Superior frontal gyrus	BA 10	-24	48	-4	2.59
	L Medial frontal gyrus	BA 10	-18	43	-4	2.46
CDR 2/3	R Parahippocampal gyrus	BA 37	32	-37	-7	6.29
	R Superior temporal gyrus	BA 22	59	10	1	5.6
	R Inferior frontal gyrus	BA 11/47	26	34	-22	5.24
	R Posterior cingulate	BA 23/30/31	16	-54	6	5.17
	R Middle frontal gyrus	BA 10/11	32	40	-19	5.08
	R Fusiform gyrus	BA 19/37	36	-53	-7	5.06
	R Lingual gyrus	BA 18	28	-72	-5	4.86
	R Thalamus		14	-27	3	4.56
	L Anterior cingulate	BA 32	-12	13	36	4.53
	R Red nucleus		8	-25	-4	4.52
	R Transverse temporal gyrus	BA 41	57	-19	10	4.51
	L Cerebellum		-36	-58	-39	3.93
	L Superior frontal gyrus	BA 10	-34	52	21	3.26
	R Cerebellum		16	-64	-29	3.23
	L Precentral gyrus	BA 4/6	-34	-24	55	3.21
	L Middle frontal gyrus	BA 6	-30	-13	47	3.19
	L Putamen		-24	11	-7	3.19
	L Insula	BA 48	-34	-2	-5	2.63
	L Paracentral lobule	BA 5	-16	-40	57	2.95
	L Lingual gyrus	BA 19	-18	-43	0	2.86
	L Inferior frontal gyrus	BA 45	-30	27	4	2.62

\*Talairach coordinate (mm). L, left; R, right; BA, Brodmann's area.

장을 확인하였다(Fig. 4, Table 3).

## 고 찰

이 연구를 통하여 우리는 AD에서 임상적 손상에 따른 해마와 대뇌 다른 영역들간의 기능적 상관의 변화를 살펴보고자 하였다. 최경도 AD (CDR 0.5)의 경우 다른 영역으로의 기능적 연결성은 보이지 않았으며 중심 영역인 해마로의 자기상관만이 확인되었고, 좀 더 진행된 경도 AD (CDR 1)에서는 좌, 우측 해마 모두 주로 중심영역의 동측으로 확장된 해마의 기능적 연결성을 관찰할 수 있었다. 중등도 이상 AD (CDR 2/3)에서는 확장된 해마의 기능적 연결패턴이 우측 해마의 경우에만 발견되었고, 이는 동측 외측측두엽 및 2차 시각 영역으로의 연결성 확장은 물론 기저핵 영역과 안와전두와 중전두엽을 포함하는 광범위한 것이었다.

실제로 AD 환자를 대상으로 해마와 다른 뇌 영역의 기능적 연결성의 손상을 확인한 선행 연구들에서는 같은 연령대의 정상인에 비하여 AD 환자에서 좌우 해마의 기능적 동시성의 저하[20]가 발견되었고 뇌 전체를 분석 대상으로 한 다른 연구에서는 정상집단에 비하여 AD 환자의 광범위한 해마-피질/피질하 영역의 기능적 연결 손상이 관찰되었는데, 특히 전두엽과의 연결 결손이 두드러졌다[21]. AD 환자의 일반적 증상인 일화기억 손상은 선행 연구에서 제안 하였듯이 양측 해마간의 연결 단절로 인한 가용 자원의 저하나 전두엽과의 연결 손실로 인하여 전두엽이 담당하고 있는 것으로 알려진 기억의 모니터링 작용의 저하[21]에 의한 것으로 추측할 수 있다. 그러나 정상 성인을 대상으로 시행된 Lee 등[13]의 연구에서 안정상태 포도당 대사연결에서 해마의 경우 자기 상관만을 보인 결과를 고려할 때 우리 연구에서 자기상관만을 보인 CDR 0.5의 해마 연결성이 AD의 병리와 관련된 기능적 변화를 제안하는 지는 확실치 않다. 오히려 병리의 초기 단계에서는 해마 이외의 뇌 내 보상작용 없이 정상인과 유사한 해마 연결성이 인지기능수행 저하의 원인으로 해석 되는 것이 가능하다. CDR 1에서 관찰된 해마 연결성의 확장 영역들은 AD 환자에서 흔히 보고되는 뇌 포도당 대사의 저하영역[22, 23]들로, 일화기억의 처리와 관련된 피질 영역들과도 일치한다[24, 25]. 그러나 이러한 연결성 확장 현상이 좌측 해마에서는 오직 CDR 1에서만 확인되는 것은 매우 흥미로운 결과이다. CDR 1은 좌측 해마의 경우 동측의 측두-두정영역으로 연결성이 증가하였고 우측 해마는 동측의 측두-두정영역을 포함하여 동측 및 대측 전두엽까지 연결성의 확장을 보였다.

CDR 2/3에서는 좌우 해마의 연결성은 대조를 이루는데, 좌측 해마가 CDR 1에 비하여 오히려 해마 연결성의 현저한 저하를 보인 반면 우측 해마의 연결성은 더욱 확산된 패턴을 보이고 있었다. 여기서 자기상관을 넘어선 상관성을 보이는 결과들을 신경원이 보존된 영역으로의 연결성의 증대로 보긴 어려운데, 그 이유는 본 연구에서 해마와 확장된 상관을 가지는 영역들이 치매의 진행과 관련해 확연히 퇴행을 보이는 영역들이기 때문이다[26]. 일상생활에서 주어진 과제를 수행하는데 있어서 항상 정상적 신경기능이나 신경회로를 사용할 필요는 없다. 특히 뇌 손상자나 퇴행성 질환 환자에서 구조적으로 온전하게 남아 있는 영역들이 기능적으로 고립되어 작동하는 것 같지 않은데[27], 같은 네트워크 안에서 작용하는 뇌 영역들이라도 구조적 병리의 진행 정도가 각 영역간 기능적 절충 정도를 조절하리라 여겨진다.

한가지 흥미로운 결과는 좌우 해마가 기능적 연결에 있어서 CDR단계에 따라 다른 패턴을 보인다는 것이다. 일화기억의 생성에 있어서 좌우 해마의 기능적 차별성은 활성화 뇌 영상연구(i.e., 기능적 자기공명영상연구)를 통해 이미 보고된 바 있다. 구체적으로 살펴보면, 언어 자극을 이용한 부호화(encoding)시 주로 좌측 내측측두엽이 활성화[28, 29]되는 반면, 비언어자극의 경우 우측 해마 개입이 더욱 활발하였다[30]. 더욱 최근 논문은 부호화 부하 정도에 따른 좌우 해마의 역할을 살펴 보았는데 주로 우측 해마가 모든 난이도의 부호화 동안 일관적으로 개입하고 있는 반면 좌측 해마는 우측 해마의 과부하로 인한 기억기능의 저하를 막는 기능적 보상(functional compensation)을 하는 것으로 보고하고 있다[31]. CDR 2/3에서 우측 해마는 지속적으로 다른 영역과의 연결성을 증가시킴으로써 일화기억을 유지하기 위하여 노력하는 반면, CDR 1에서 우측 해마의 기능을 보완하기 위하여 다른 영역과의 연결성을 증가시켰던 좌측 해마가 CDR 2/3에 접어들면서 이러한 보완 기능을 상실하고 자기 상관과 해부학적으로 직접적으로 연결되어 있는 측두부로의 연결성만을 유지할 가능성이 있다. 일화기억의 생성에 있어서의 좌우 반구 기능의 차별성 이외에도 치매의 진행 동안 나타나는 좌우 해마위축의 차별성이 기능적 연결의 패턴 차이를 가져오는 또 다른 요인이라고 볼 수 있는데, 좌우 해마의 비대칭적 손상[32]과 연결성의 변화는 이미 AD에서 여러 차례 보고된 바 있다[33].

우리 연구는 방법론적 제한 점들 또한 가지고 있다. 첫 번째, 비록 선행 연구들이 해마 연결성에 대한 자료를 축적했으나 직접 환자군과 비교 가능한 정상인 자료를 포함하지 못하였다. 두 번째로 이 논문에서 제시한 상관분석 결과가 해마와 다른 뇌 영

역간 기능적 연결성의 존재여부에 대한 정보를 제공하나 해부학적 연결 정보나 특정 영역과의 연결강도의 변화에 대한 상세한 정보는 제공하지 못한다는 것이다. 추후 연구들은 대조군과 환자군 모두에서 연결성의 손상여부만이 아니라 연결 강도의 변화 및 방향성이 AD 환자에서 나타나는 인지적 기능저하와 상관을 가지는지 밝히는데 초점을 두어야 할 것으로 보인다. 마지막으로, 영상획득의 어려움으로 인하여 임상적 증상의 심각도가 높은 CDR 3 이상의 환자의 데이터를 포함하는데 제한이 있었다. 이 분석에서 CDR 2와 CDR 3에 속하는 환자의 영상을 중등도 이상의 그룹으로 통합하여 분석하였으나 추후, 인지기능의 심각한 붕괴를 가진 중증 이상의 환자에서도 뇌 영역 간 기능적 상관 변화가 병리적 진행과 관련하여 독립적으로 분석되는 것이 요구된다. 국내 제한적 뇌기능 영상관련 데이터베이스의 현실을 고려할 때, 충분한 사례수의 확보를 위한 센터 간 협력연구가 한 해결책이 될 수 있을 것이라 본다.

결론적으로, 이 연구는 AD에서 치매의 중증도에 따른 해마 기능적 연결성의 변화를 통계적 정량화 방법을 적용해 제안하였다. 손상된 해마와 다른 뇌 영역으로의 기능적 연결성은 AD 환자에서 나타나는 일련의 기억 기능저하는 물론 신경원의 손상과 퇴행에 따른 뇌의 보상 메커니즘과 연결될 가능성을 시사하며, 이때 아마도 좌우 해마의 특정 인지기능에 대한 비대칭적 기능과 신경원내의 병리 진행의 특성이 복합적으로 관련될 것으로 보인다.

## 참고문헌

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet* 2005; 366(9503): 2112-7.
2. Greene JD, Hodges JR. Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease. Relationship to anterograde episodic and general semantic memory. *Brain* 1996; 119(Pt 1): 111-28.
3. Johnson JL. Episodic memory deficits in Alzheimer's disease: a behaviorally anchored scale. *Arch Clin Neuropsychol* 1994; 9: 337-46.
4. Greene JD, Baddeley AD, Hodges JR. Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia* 1996; 34: 537-51.
5. Ballesteros S, Reales JM, Mayas J, Heller MA. Selective attention modulates visual and haptic repetition priming: effects in aging and Alzheimer's disease. *Exp Brain Res* 2008; 189: 473-83.
6. Hodges JR, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* 1995; 33: 441-59.
7. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, Green AE, Avedissian C, Madsen SK, et al. Automated mapping of hippocampal atrophy in 1-year repeat MRI data from 490 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Neuroimage* 2009; 45(Suppl 1): S3-15.
8. Schmidt-Wilcke T, Poljansky S, Hierlmeier S, Hausner J, Ibach B. Memory performance correlates with gray matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls—a voxel based morphometry study. *Neuroimage* 2009; 47: 1914-20.
9. Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, Neumann J. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage* 2009; 47: 1196-206.
10. Reitz C, Honig L, Vonsattel JP, Tang MX, Mayeux R. Memory performance is related to amyloid and tau pathology in the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 715-21.
11. Frisoni GB, Lorenzi M, Caroli A, Kemppainen N, Nagren K, Rinne JO. In vivo mapping of amyloid toxicity in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 72: 1504-11.
12. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, Miller BL, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009; 132(Pt 5): 1310-23.
13. Lee DS, Kang H, Kim H, Park H, Oh JS, Lee JS, et al. Metabolic connectivity by interregional correlation analysis using statistical parametric mapping (SPM) and FDG brain PET; methodological development and patterns of metabolic connectivity in adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1681-91.
14. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *International Psychogeriatrics* 1997; 9(Suppl 1): 173-6.
15. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
16. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58:

- 1985-92.
17. Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, Park KC, Kang SJ, Kang E, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain* 2005; 128(Pt 8): 1790-801.
18. Kwak Y, Cho DS. Usefulness of Seoul verbal learning test in differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Korean Neurol Assoc* 2004; 22: 22-8.
19. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging. Stuttgart: Thieme; 1988.
20. Li SJ, Li Z, Wu G, Zhang MJ, Franczak M, Antuono PG. Alzheimer disease: evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology* 2002; 225: 253-9.
21. Allen G, Barnard H, McColl R, Hester AL, Fields JA, Weiner MF, et al. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1482-7.
22. Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M, Hosaka K, Mori T, Matsui M, et al. Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2002; 200: 27-32.
23. Buchert R, Wilke F, Chakrabarti B, Martin B, Brenner W, Mester J, et al. Adjusted scaling of FDG positron emission tomography images for statistical evaluation in patients with suspected Alzheimer's disease. *J Neuroimaging* 2005; 15: 348-55.
24. Miller SL, Celone K, DePeau K, Diamond E, Dickerson BC, Rentz D, et al. Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008; 105: 2181-6.
25. Wheeler ME, Buckner RL. Functional-anatomic correlates of remembering and knowing. *Neuroimage* 2004; 21: 1337-49.
26. Kaye JA, Moore MM, Dame A, Quinn J, Camicioli R, Howieson D, et al. Asynchronous regional brain volume losses in presymptomatic to moderate AD. *J Alzheimers Dis* 2005; 8: 51-6.
27. Price CJ, Friston KJ. Functional imaging studies of neuropsychological patients: applications and limitations. *Neurocase* 2002; 8: 345-54.
28. Kelley WM, Miezin FM, McDermott KB, Buckner RL, Raichle ME, Cohen NJ, et al. Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron* 1998; 20: 927-36.
29. Fletcher PC, Stephenson CM, Carpenter TA, Donovan T, Bullmore ET. Regional brain activations predicting subsequent memory success: an event-related fMRI study of the influence of encoding tasks. *Cortex* 2003; 39: 1009-26.
30. Haxby JV, Ungerleider LG, Horwitz B, Maisog JM, Rapoport SI, Grady CL. Face encoding and recognition in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 922-7.
31. Ulrich M, Jonas C, Gron G. Functional compensation of increasing memory encoding demands in the hippocampus. *Neuroreport* 2010; 21: 59-63.
32. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 2009; 19: 1055-64.
33. Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage* 2006; 31: 496-504.