

정상 노화군과 경도인지장애 환자군의 ^{18}F -FDG-PET과 ^{11}C -PIB-PET 영상을 이용한 뇌 연결망 분석

손성진¹ · 박현진²

¹성균관대학교 전자전기컴퓨터공학과, ²성균관대학교 전자전기공학부

Brain Connectivity Analysis using ^{18}F -FDG-PET and ^{11}C -PIB-PET Images of Normal Aging and Mild Cognitive Impairment Participants

S. J. Son¹ and H. Park²

¹Department of Electronic, Electrical and Computer Engineering

²School of Electronic and Electrical Engineering, Sungkyunkwan Univ., Suwon, Korea

(Manuscript received 4 June 2014; 19 June 2014; 20 June 2014)

Abstract: Recent research on mild cognitive impairment (MCI) has shown that cognitive and memory decline in this disease is accompanied by disruptive changes in the brain functional network. However, there have been no graph-theoretical studies using ^{11}C -PIB PET data of the Alzheimer's Disease or mild cognitive impairment. In this study, we acquired ^{18}F -FDG PET and ^{11}C -PIB PET images of twenty-four normal aging control participants and thirty individuals with MCI from ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) database. Brain networks were constructed by thresholding binary correlation matrices using graph theoretical approaches. Both normal control and MCI group showed small-world property in ^{11}C -PIB PET images as well as ^{18}F -FDG PET images. ^{11}C -PIB PET images showed significant difference between NC (normal control) and MCI over large range of sparsity values. This result will enable us to further analyze the brain using established graph-theoretical approaches for ^{11}C -PIB PET images.

Key words: Brain network analysis, Brain connectivity, PET, FDG, PIB, Mild cognitive impairment

1. 서 론

2008년 보건복지부의 '치매 노인 유병률 조사'에 따르면 2008년 한국 노인 인구 중 치매 환자수가 40만명을 넘어선 것으로 추정되며, 2020년에는 77만명으로 2배 가량 증가될

것으로 예상하였다. 또한 전체 의료비 중에서 노인의료비가 차지하는 비중이 급격히 증가하고 있으며, 치매는 고혈압이나 당뇨 등과 같은 내과적 노인 질환들에 비해 환자 1인당 의료비가 훨씬 높기 때문에 환자 본인뿐만 아니라, 이를 부양하는 가족들에게도 큰 부담을 안겨 사회적인 문제로 대두되고 있다. 치매라는 임상 증후군을 유발하는 원인 질환으로 세분화할 경우 약 70여가지에 이르며, 특히 2005년 인구 센서스 노인 인구의 연령, 성별, 교육, 거주지역 표준화 치매 유병률을 기준으로 추산한 2008년 알츠하이머성 치매 환자수는 전체 치매환자의 70.7%를 차지하여, 최근 알츠하이머성 치매에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[1].

알츠하이머성 치매는 매우 서서히 발병하여 점진적으로 진행되는 경과가 특징적이다. 질병 초기에는 기억력과 언어

Corresponding Author : H. Park
School of Electronic and Electrical Engineering, Sungkyunkwan Univ., Suwon, Korea
Tel: +82-31-299-4956 / FAX: +82-31-290-5819
E-mail: hyunjinp@skku.edu

이 연구는 한국연구재단 기초연구사업(일반연구자와 중견연구자 지원) 과제(No. 20100023233, 2012R1A2A2A01005939) 및 2013년 중소기업청 산학연협력기술개발사업 과제(No. C0141578)의 지원을 받아 수행하였음.

기능, 판단력에서 기능을 상실하다가 진행에는 성격변화, 초조행동, 우울증, 망상, 환각, 공격성 증가 등의 정신행동 이상이 나타나는 특징을 나타낸다. 또한 말기에는 경직, 보행 이상 등의 신경학적 장애 또는 대소변 실금 등의 신체적인 합병증을 나타낸다[2]. 알츠하이머성 치매는 아직 질병의 근본적인 원인을 찾지 못하였으며, 이에 대한 치료약이 개발되지 않아, 연구자들은 정상 노화와 알츠하이머성 치매의 중간 단계로써, 일상생활을 수행하는 능력은 보존되어 있으나, 동일 연령대에 비해 인지기능과 기억력이 떨어져 있는 상태인 경도인지장애 상태에서 조기 발견하고자 노력 중이다[3,4].

최근 수년간 이러한 질환군의 뇌 상태를 분석하기 위해, 뇌의 복잡한 연결망을 분석하는 기술이 도입되어 연구되었다[5]. 뇌는 각 영역이 유기적으로 연결된 대규모 복합 연결망(large-scale complex network)이며, 이 신경 연결망 안에서 인지 과정 및 운동·신경학적 처리 과정은 유기적으로 연결된 뇌 영역 간의 정보 교환과 통합을 통해 이루어진다[6]. 이러한 연결망의 특성은 영역 내 군집도(clustering coefficient)가 높고 영역 간의 평균이동거리(characteristic path length)가 짧은 매우 효율적인 작은세상연결망(small-world network)의 형태로 관측된다[7]. 뇌 연결망 지도 작성은 구조적 자기공명뇌영상(structural Magnetic Resonance Imaging, sMRI), 기능적 자기공명뇌영상(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI), 확산텐서영상(Diffusion Tensor Imaging, DTI) 등 다양한 뇌영상기법을 통해 연구되었지만, 양전자방출 단층촬영술(Positron Emission Tomograph, PET)를 이용한 연구는 아직 미미한 상태이다[8-12].

PET은 양전자를 방출하는 방사성 추적자를 이용하여 인체에 대한 생리·화학적, 기능적 영상을 3차원으로 나타낼 수 있는 핵의학 영상 기법이다[13]. 다양한 방사성 추적자 물질들 중 fluorodeoxyglucose(^{18}F , FDG)는 글루코스와 화학적으로 유사한 물질로써 한 영역의 시냅스의 활성이 높아지면 글루코스의 활성도 높아지므로, 이 물질을 이용하면 시냅스의 활성도가 높은 영역을 쉽게 알 수 있다. FDG-PET을 이용한 이전 연구에서 정상 대조군, 경도인지장애 환자, 알츠하이머 환자에서의 작은세상특성(small-world property)을 만족함을 증명하고, 연결망 사이의 특성을 비교하였다[14]. 모든 대상 집단에서 작은세상특성이 만족함을 보였으며, 상당 부분에서 집단 간의 차이를 보였다. 또한 중요한 척도(measure)로써 뇌 영역간의 여러 연결들이 지나가는 특정 영역을 관찰할 수 있는 중앙성(betweenness centrality)에 대해 관찰하였는데, 정상인이 경도인지장애를 거쳐 알츠하이머로 진행됨에 따라 중앙성이 전체적으로 감소하며, 특히 좌반구 하전두이랑(left inferior frontal gyrus, IFG)의 삼각부(triangular part)에서 감소가 크게 일어난다고 보고

하였다. 또한 알츠하이머의 원인물질인 베타아밀로이드(β -amyloid)와 결합하는 방사성 추적자인 Pittsburgh compound B(PIB)를 이용해 뇌 연결망 분석을 진행한 연구에서는 영역간 연결 수준에 대한 연결망 분석(step-wise connectivity analysis)을 진행하였다[15]. 알츠하이머가 진행됨에 따라 내측두엽(medial temporal lobe)과 안와 전두 피질(orbitofrontal cortex), 외측두 피질(lateral temporal cortex), 설전부(precuneus), 후측 대상회(posterior cingulate) 등 사이에 높은 베타아밀로이드 축적을 보였다고 보고하였다. 하지만 뇌를 작은 연결망이라 판단할 수 있는 작은세상특성을 증명하지 않았으며, 이를 통해 분석할 수 있는 다양한 연결망 척도들 또한 측정하지 않았다.

따라서 본 연구에서는 정상 대조군과 경도인지장애 환자의 FDG-PET 영상과 PIB-PET 영상을 그래프 이론 접근법에 근거하여 분석하였다. 또한 각 집단의 작은세상특성을 수치적으로 비교함으로써 FDG-PET 뿐만 아니라, PIB-PET을 사용하였을 때도 작은세상연결망을 만족함을 발견하였다. 이를 통해 향후 PIB-PET 영상을 이용한 뇌 연결망 척도 측정을 통한 다양한 뇌 특성 분석이 가능할 것이다.

II. 본 론

1. 피험자

본 연구를 위해 정상 노화 노인(평균나이: 79.28세, 표준편차: 5.9세) 19명과 경도인지장애 환자(평균나이: 76.64세, 표준편차: 7.24세) 30명을 선정하였다. 영상은 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 데이터베이스를 통해 획득된 영상을 사용하였다. 정상 노화군과 경도인지장애 환자군의 임상 치매 척도(clinical dementia rating, CDR) 점수는 각각 0.08, 0.62였으며, 간이 정신 상태 검사(mini-mental state examination, MMSE) 점수는 각각 28.79, 26.92로 이에 근거하여 집단을 분류하였다. 또한 정상 노화군과 경도인지장애 환자군 모두 FDG-PET 영상과 PIB-PET 영상을 사용하였으며, 시간 변화에 따른 뇌 변화 차이를 없애기 위해 각각의 대상마다 동일한 시점에서 획득된 영상을 사용하였다.

두 집단을 정상과 경도인지장애로 분류하는 지표로 CDR 점수와 MMSE 점수가 사용되었는데, CDR 점수와 MMSE 점수를 동시에 고려하였으므로, 피험자간 CDR 점수와 MMSE 점수의 약간의 차이는 존재하였지만, CDR 점수 0을 정상, 0.5 이상을 경도인지장애로 판단하였으며, MMSE 점수 28~30을 정상, 22~27을 경도인지장애로 판단하였다[16,17]. 그 결과 정상 노화군의 평균 CDR 점수는 0.08, 평균 MMSE 점수는 28.79, 경도인지장애 환자군의 평균 CDR 점수는 0.62, 평균 MMSE 점수는 26.92로써 분류되었다.

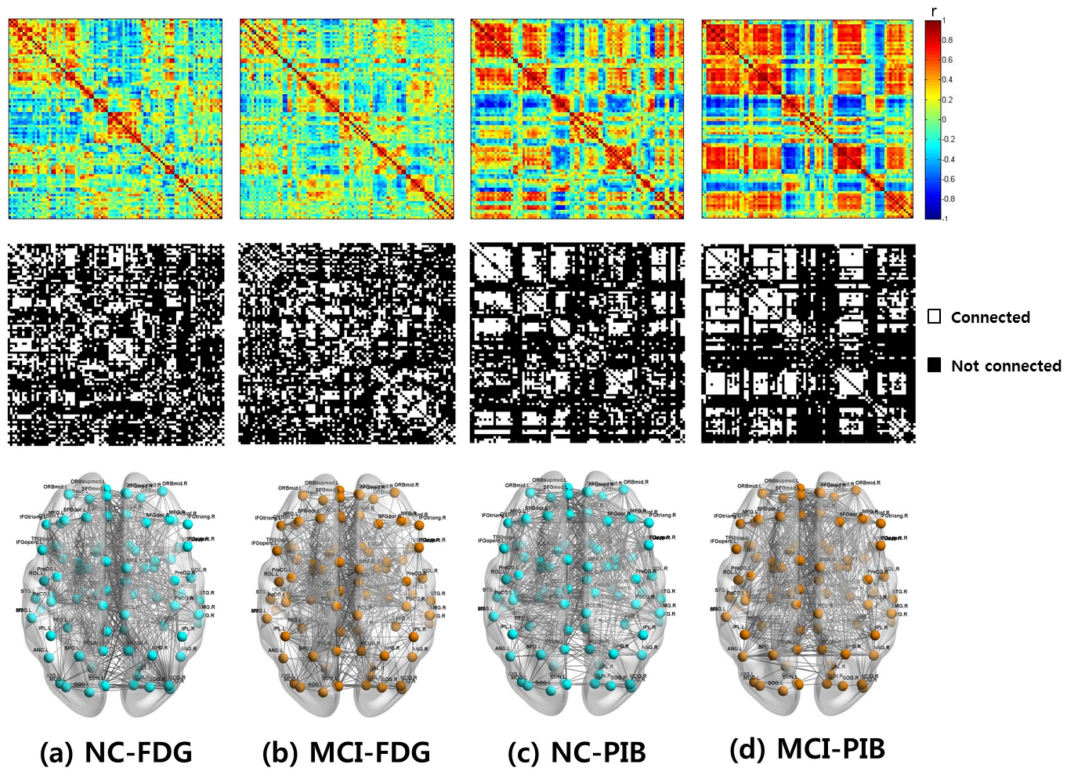


그림 1. 정상 노화군과 경도인지장애 환자군의 뇌 연결망

Fig. 1. Whole-brain connectivity of NC and MCI. The first row shows the correlation matrices of each sub-group (NC-FDG, MCI-FDG, NC-PIB, and MCI-PIB). The second row shows binary matrices thresholded at a sparsity 33% for each sub-group. The third row illustrates brain connectivity of each sub-group.

70

2. 영상획득 및 전처리

원영상은 공간적 표준화를 위하여 각 영상의 첫 번째 영상을 기준으로 나머지 영상들을 정합(registration)하였으며, Talairach 지도영상을 기준으로 하는 1.5 mm 등방형 복셀의 $160 \times 160 \times 96$ 의 크기를 가진 영상으로 변환하였다. 이후 노이즈 제거를 위해 8 mm 반치전폭(full width half maximum, FWHM) 필터를 이용하여 영상을 부드럽게 하였다. 영상을 분석하기 위해서 관심 영역(region of interest, ROI)에 대한 지정이 필요하며, 이를 위해 뇌 연결망 분석에 널리 쓰이는 AAL (automated anatomical labeling) 지도영상을 사용하였다. PET 영상과 지도 영상간 영상 정합의 방법으로는 TPS (thin-plate spline) 방법을 사용하였고, 이를 통해 지도 영상에서의 관심 영역의 정보를 PET 영상에 적용했다. 또한 소뇌 부분의 평균 표준화 섭취 계수 (standardized uptake value, SUV) 값을 이용하여 모든 영역들의 SUV 값을 표준화 하였다.

3. 그래프 이론 접근법을 이용한 뇌 연결망 제작

그래프 이론에서 노드(node)는 각각의 관심 영역을 뜻하며, 엣지(edge)는 두 관심영역 사이의 상관관계(correlation coefficient) 값으로써, 영역 간의 연결성을 나타낸다. 본 연

구에서는 AAL 지도영상을 이용하여 PET 영상을 90개의 관심영역으로 분할하였으며, 이를 노드로 사용하였다. 이후 대상의 나이, 성별에 따른 기여 요소를 고려하여 두 영역 간 SUV 값의 부분상관계수를 계산하여 인접행렬(90×90)을 만들었다. 이때 계산의 복잡성을 피하기 위해 연결에서의 방향성과 가중치가 없도록 만들었으며, 두 영역 간의 활성화도에 따른 상관성만을 분석하였다. 다음으로 인접행렬을 유의미한 연결을 찾아내고, 연결망 측정을 하기 위해 희소도 임계치 (sparsity thresholding) 방법을 이용하여 이진화(binimize) 하였다. 이때 전체 연결 가능 수에 대한 현재 연결 수의 비율을 $1\% \leq S \leq 100\%$ 의 범위로 각각 나누었으며, 이 중에서도 인접행렬의 노이즈를 고려하여 $6\% \leq S \leq 40\%$ 범위만을 분석하였다.

4. 뇌 연결망 분석

앞서 서론에서 밝힌 바와 같이 뇌는 여러 영역들이 효율적으로 연결된 작은세상 연결망이라 불리는 대규모 복잡 연결망으로 정의된다. 이 연결망은 무작위 연결망(random network)과 일정한 규칙이 있는 연결망(regular network)의 특성을 동시에 갖는다. 무작위 연결망은 노드들이 일정한 규칙이 없이 연결되어 있기 때문에 노드 간의 군집도는

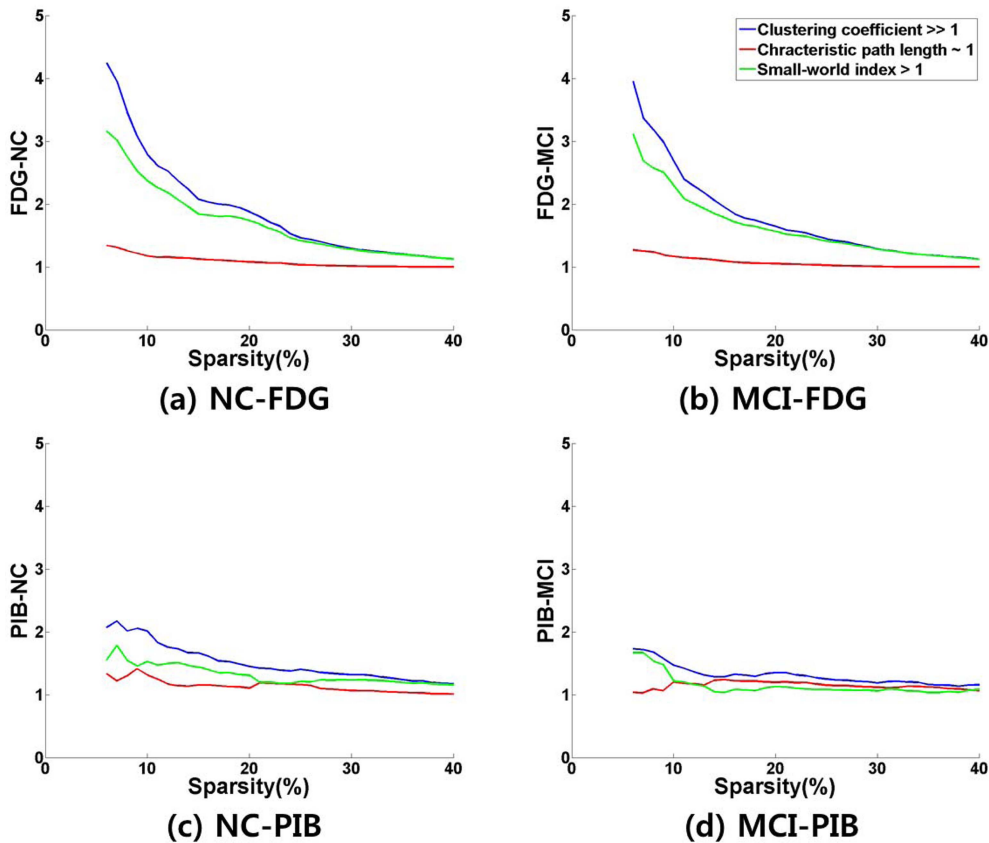


그림 2. 정상 노화군과 경도인지장애 환자군의 작은세상특성

Fig. 2. Small-world property of NC and MCI. (a) Small-world property of NC-FDG, (b) small-world property of MCI-FDG, (c) Small-world property of NC-PIB, (d) Small-world property of MCI-PIB.

낮지만, 떨어져있는 노드 사이의 연결 경로의 길이는 짧다. 이에 반해 일정한 규칙이 있는 연결망은 노드 간의 군집도는 높지만, 떨어져있는 노드 사이의 연결 경로의 길이가 길다. 따라서, 이 두 가지 연결망의 중간 정도인 작은세상 연결망은 높은 군집도를 가지며, 짧은 경로 길이를 갖는 특성을 나타낸다. 어떤 연결망을 작은세상 연결망이라 판단하기 위해선 두 개의 핵심적인 측도인 군집도(clustering coefficient, C_p)와 평균이동거리(characteristic path length, L_p)의 값을 고려해야 한다. 군집도는 한 노드에 대한 이웃 노드들 사이에 관측된 연결 수를 모든 가능한 연결수로 나눈 것이며, 평균이동거리는 두 노드 사이 최소 연결성의 개수의 평균값을 뜻한다. 무작위 연결망의 무질서도를 1, 일정한 규칙이 있는 연결망의 무질서도를 0이라 하였을 때, 군집도는 무질서도 후반부에서 빠르게 감소하므로 실제 연결망에 대한 이를 무작위화 시킨 무작위 연결망의 비율은 1보다 커야 한다. 반면, 평균이동거리는 무질서도 초반부에 빠르게 감소하므로 이에 대한 실제 연결망과 무작위 연결망의 비율은 1에 근접해야 한다. 이와 함께 군집도에 대한 평균이동거리의 비율인 작은세상지수(small-world index, σ) 또한 1보다 커야 작은세상특성을 만족하며, 이를 작은세상 연

결망이라 할 수 있다[5,6].

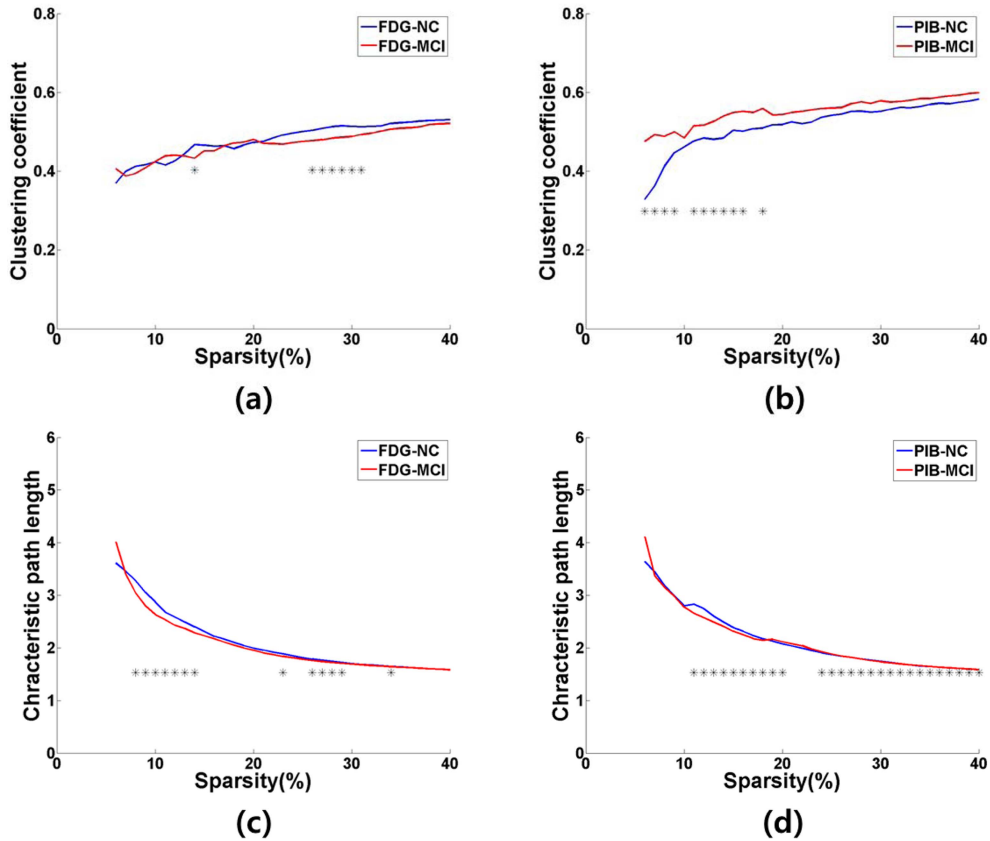
따라서 본 연구에서는 무작위 연결망을 만들기 위해 실제 연결망의 자유도 분포를 유지하면서 무작위화 하였으며, 이를 1000번 반복하여 무작위 연결망들을 만들었다. 이때 각각의 무작위 연결망에서 계산된 결과값들을 정규화(normalization)하여, 군집도의 평균값(C_p^{rand})과 평균이동거리의 평균값(L_p^{rand})을 실제 연결망의 수치와 비교하였다. 따라서 $C_p(\gamma = C_p^{real}/C_p^{rand} \gg 1)$ 와 $L_p(\lambda = L_p^{real}/L_p^{rand} \cong 1)$, 작은세상지수($\sigma = \sqrt{\lambda} > 1$)를 희소도 $6\% \leq S \leq 40\%$ 범위에서 1%씩 변경해가며, 분석하였다. 본 연구에서 사용된 연결망 측도는 다음과 같다[12].

Degree : 한 노드가 나머지 노드들과 연결된 엣지들의 합.

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \tag{1}$$

여기에서 k_i 는 i 번째 노드의 degree를 나타내고, j 는 j 번째 다른 노드, N 은 연결망에 포함된 모든 노드의 수를 나타낸다.

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



72

그림 3. 정상 노화군과 경도인지장애 환자군의 작은세상 측도 (군집도, 평균이동거리).
 Fig. 3. Small-world measures of NC and MCI. (a) Clustering coefficient of FDG group, (b) Clustering coefficient of PIB group, (c) Characteristic path length of FDG group, (d) Characteristic path length of PIB group.

나는 것.

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

여기에서 C 는 clustering coefficient이고, k_i 는 i 번째 노드의 degree, N 은 연결망에 포함된 모든 노드의 수, t_i 는 i 번째 노드를 포함하여 삼각형을 이루는 각 연결성들의 기하학적 평균을 나타낸다.

Characteristic path length : 한 노드에서 다른 노드로 이동할 때 거치는 최소 연결성 개수의 평균.

$$L = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n-1} \quad (3)$$

여기에서 L 은 characteristic path length이고, N 은 연결망에 포함된 모든 노드의 수, d_{ij} 는 노드 i 에서 j 까지 이동할 때 거치는 최소 연결성의 개수이다.

5. 통계 분석

두 집단 사이의 유의미한 차이점을 찾기 위해, 연결망 특성들 중 군집도(C_p), 평균이동거리(L_p), 작은세상지수(σ)에

대해 비모수적 방법인 순열검정법을 5000회 반복 시행하였다. 정상 노화군과 경도인지장애 환자군의 영상을 무작위로 섞어 이전에 행하였던 뇌 연결망 제작과 이진화를 진행하고, 각각에서의 연결망 측도들을 계산했다. 각각 도출된 결과들을 토대로 정상 노화군과 경도인지장애 환자군 사이의 차이를 귀무가설로 세우고, 실제 연결망에서 얻은 연결망 측도들의 집단간 차이가 95% 유의수준에서 귀무가설을 기각시키는지 확인 하였다($p < 0.05$, one-tailed). 이러한 순열검정법은 희소도 $6\% \leq S \leq 40\%$ 범위 내에서 1%씩 변경해가며, 총 35번 반복하여 시행하였다.

III. 결 론

1. 정상 노화군과 경도인지장애 환자군에서의 작은세상특성

정상 노화군과 경도인지장애 환자군의 FDG-PET 영상과 PIB-PET 영상을 이용해서 뇌 연결성을 분석한 결과, 네 개의 경우 모두에서 작은세상특성을 만족하였다. FDG-PET을 이용해서 분석한 결과를 이전 연구와 비교하였을 때, 매우 근사한 결과를 얻을 수 있었다. PIB-PET 영상을 이용해서 분석한 결과 또한 FDG-PET 영상을 이용해서 분석한

결과와 약간의 차이는 있었지만, 작은세상특성을 만족하는 것을 볼 수 있었다. 네 개의 뇌 연결망에서 각 영역들이 모두 연결되는 최소 회소도를 측정하였는데, 33%에서 90개의 영역들이 모두 연결되었음을 관찰할 수 있었다.

2. 정상 노화군과 경도인지장애 환자군에서의 뇌 연결망 차이

정상 노화군과 경도인지장애 환자의 뇌 연결망에서 연결망 측도를 통해 두 집단 간 차이를 관찰하였다. 순열검정법을 5000번 반복 시행한 결과, 군집도에서는 FDG-PET에서 14%, 26~31%, PIB-PET에서 6~9%, 11~16%, 18%로 집단 간 차이를 나타내는 구간이 다수 존재하였다. 또한 평균이동거리에서는 FDG-PET에서 8~14%, 23%, 26~29%, 34%, PIB-PET에서는 11~20%, 24~40% 구간에서 집단 간 차이를 보였다. 군집도와 평균이동거리를 종합적으로 고려하여 판단하였을 때, FDG-PET보다 PIB-PET에서 더 많은 집단 간 차이를 나타내었다.

IV. 고 찰

본 연구는 처음으로 정상 노화군과 경도인지장애 환자군의 FDG-PET과 PIB-PET을 이용하여 뇌 연결망 분석이 하였으며, 그 특성을 비교하였다. 이전의 연구에서는 정상 노화군과 경도인지장애 환자군, 알츠하이머성 치매군의 FDG-PET만을 비교하거나, 정상 노화군과 알츠하이머성 치매군의 PIB-PET을 이용하여 연결 수준에 대한 연결망에 대해서만 분석을 하고, 작은세상특성에 대한 증명은 하지 않았다[14,15]. 따라서 본 연구에서는 두 가지 주요한 발견을 하였다. (1) 정상 노화군과 경도인지장애 환자군의 FDG-PET 영상뿐만 아니라 PIB-PET 영상을 이용하여 뇌 연결망 분석을 진행했을 때에도 실제 연결망과 무직위 연결망의 군집도와 평균이동거리, 작은세상지수 등을 정규화하여 비교한 작은세상특성을 만족하였으며, (2) 뇌 연결망을 이용하여 연결망 측도들을 계산하여 두 집단 간 차이를 관찰했을 때, FDG-PET에 비해 PIB-PET이 군집도와 평균이동거리 모두 더 넓은 구간에서 집단 간 차이를 나타냈다. 이러한 결과는 향후 PIB-PET을 이용하여 뇌 연결망을 분석할 시, 중요한 지표로 사용될 수 있으며, 연결망 중심도 측정, 반구별 연결성 측정 등 다양한 연결망 측도들을 계산하여 연결망의 특성을 보았을 때, FDG-PET보다 PIB-PET을 이용하여 분석을 한 것이 경도인지장애 혹은 알츠하이머성 치매에 더욱 민감할 수 있다는 예측을 가능케 해준다.

기존의 구조적인 특성을 관찰할 수 있는 MRI와 DTI는 정상인이 경도인지장애로 진행됨에 따라 뇌 용적이 작아지고, 시상과 해마 같은 특정 영역이 작아지므로, 뇌 영역들 간에 연결성이 떨어진다는 의학적 사실에 기초하여 분석하

였으며, 기능적인 구조적인 특성을 관찰할 수 있는 fMRI와 FDG-PET은 전체 혹은 특정 영역에서 뇌 활성도가 떨어져 뇌 영역들 간에 연결성이 떨어진다는 의학적 사실에 기초하여 분석하였다. 그러나 본 연구에서는 경도인지장애와 알츠하이머의 유발물질이라 알려진 베타아밀로이드와 특이적 결합을 하는 방사성 추적자인 ^{11}C -PIB 물질을 사용함으로써 기존의 연구들보다 경도인지장애를 분석하는데 있어 더 높은 민감도를 나타내었다.

또한 PIB-PET은 뇌 활성도가 높은 부분 발견되는 것이 아닌 베타아밀로이드가 축적되어 있는 부분에서 활성을 나타내므로 FDG-PET과 PIB-PET을 이용해 분석한 뇌 연결망의 구조가 근본적으로 다를 수 있음을 시사한다. 이는 본 연구에서 FDG-PET과 PIB-PET의 뇌 연결망과 연결망 측도들이 다르게 나온 이유들을 설명해준다. PIB-PET 영상을 이용해 뇌 연결망 분석을 진행하였을 때, 결과들이 불안정한 이유에 대해서는 추가적인 이해 및 분석이 필요하므로, 향후 연결망 중심도 측정, 반구내·별 측정, 특정 영역간 연결성 측정 등 다양한 연결망 특성들을 분석하면서 PIB-PET을 이용한 경도인지장애 및 알츠하이머성 치매 연구를 진행할 예정이다.

Reference

- [1] Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, "Nationwide Study on the Prevalence of Dementia in Korean Elders", Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, 2008.
- [2] E. Braak, K. Griffling, K. Arai, J. Bohl, H. Bratzke, and H. Braak, "Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer?," *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 249 Suppl, pp. 14-22, Jan. 1999.
- [3] M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss, and V. Menon, "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 13, pp. 4637-42, Mar. 2004.
- [4] D. Y. Lee, E. Fletcher, O. Martinez, M. Ortega, N. Zozulya, J. Kim, J. Tran, M. Buonocore, O. Carmichael, and C. DeCarli, "Regional pattern of white matter microstructural changes in normal aging, MCI, and AD.," *Neurology*, vol. 73, no. 21, pp. 1722-8, Nov. 2009.
- [5] D. Watts and S. Strogatz, "Collective dynamics of 'small-world' networks," *Nature*, vol. 393, pp. 440-442, 1998.
- [6] E. Bullmore and O. Sporns, "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems.," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, no. 3, pp. 186-98, Mar. 2009.
- [7] Y. He and A. Evans, "Graph theoretical modeling of brain connectivity.," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 23, no. 4, pp. 341-350, 2010.
- [8] Y. He, Z. Chen, and A. Evans, "Structural Insights into Aberrant Topological Patterns of Large-Scale Cortical Networks in Alzheimer's Disease," *J. Neurosci.*, vol. 28, no. 18, pp.

- 4756-4766, 2008.
- [9] M. Rubinov and O. Sporns, "Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations.," *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059-69, Sep. 2010.
- [10] J. Wang, X. Zuo, Z. Dai, M. Xia, Z. Zhao, and X. Zhao, "Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease," *Biol Psychiatry*, vol. 73, no. 5, pp. 472-481, 2013.
- [11] W. Zhu, W. Wen, Y. He, A. Xia, K. J. Anstey, and P. Sachdev, "Changing topological patterns in normal aging using large-scale structural networks.," *Neurobiol. Aging*, vol. 33, no. 5, pp. 899-913, May 2012.
- [12] MinHee Um, Bumhee Park, Hae-Jeong Park, "Anatomical Brain Connectivity Map of Korean Children", *J Korean Soc Magn Reson Med*, vol. 15, pp. 110-122, 2011.
- [13] M. Jueptner and C. Weiller, "Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? -Implications for PET and fMRI," *Neuroimage*, vol. 2, no. 2, pp. 148-156, 1995.
- [14] E. Seo, D. Lee, J. Lee, J. Park, and B. Sohn, "Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease," *PLoS One*, vol. 8, no. 1, p. e53922, 2013.
- [15] J. Sepulcre, M. R. Sabuncu, A. Becker, R. Sperling, and K. a Johnson, "In vivo characterization of the early states of the amyloid-beta network.," *Brain*, vol. 136, no. Pt 7, pp. 2239-52, Jul. 2013.
- [16] J. Morris, "The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules.," *Neurology*, vol. 43, no. 11, pp. 2412-2414, 1993.
- [17] M. Folstein, S. Folstein, and P. McHugh, "'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician," *J. Psychiatr. Res.*, vol. 12, pp. 189-198, 1975.