

인지예비능의 신경적 기질에 대한 서술적 문헌고찰 연구 : 휴지기 기능적 자기공명영상 연구를 중심으로

신현상¹ · 성우현¹ · 권보인^{2,6} · 우연주^{3,6} · 김주희^{4,6} · 이동혁^{5,6*}

1: 상지대학교 한의과대학 해부학교실 학부생, 2: 상지대학교 한의과대학 병리학교실, 3: 상지대학교 한의과대학 생리학교실,
4: 상지대학교 한의과대학 침구의학교실, 5: 상지대학교 한의과대학 해부학교실, 6: 상지대학교 한의학연구소

A Narrative Literature Review on the Neural Substrates of Cognitive Reserve: Focusing on the Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging Studies

Hyeonsang Shin¹, Woohyun Seong¹, Bo-in Kwon^{2,6}, Yeonju Woo^{3,6}, Joo-Hee Kim^{4,6}, Dong Hyuk Lee^{5,6*}

1: Student, Department of Anatomy, College of Korean Medicine, Sangji University,
2: Department of Pathology, College of Korean Medicine, Sangji University,
3: Department of Physiology, College of Korean Medicine, Sangji University,
4: Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Korean Medicine, Sangji University,
5: Department of Anatomy, College of Korean Medicine, Sangji University,
6: Research Institute of Korean Medicine, Sangji University

Cognitive reserve (CR) is a concept that can explain the discrepancies between the pathologic burden of the disease and clinical manifestations. It refers to the individual susceptibility to age-related brain changes and pathologies related to Alzheimer's disease, thus recognized as a factor affecting the trajectories of the disease. The purpose of this study was to explore the current states of clinical studies on neural substrates of CR in Alzheimer's disease using functional magnetic resonance imaging. We searched for clinical studies on CR using fMRI in the Pubmed, Cochrane library, RISS, KISS and ScienceON on August 14, 2023. Once the online search was finished, studies were selected manually by the inclusion criteria. Finally, we analyzed the characteristics of selected articles and reviewed the neural substrates of CR. Total thirty-four studies were included in this study. As surrogate markers of CR, not only education and occupational complexity, but also composite score and questionnaire-based method, which cover various areas of life, were mainly used. The most utilized methods in resting-state fMRI were independent component analysis, seed-based analysis, and graph theory analysis. Through the analysis, we demonstrated that neuroimaging techniques could capture the neural substrates associated with cognitive reserve. Moreover, functional connectivity of brain regions centered on prefrontal and parietal cortex and network areas such as default mode network showed a significant correlation with CR, which indicated a significant association with cognitive performance. CR may induce differential effects according to the disease status. We hope that this perspective on cognitive reserve would be helpful when conducting clinical researches on the mechanisms of traditional Korean medicine for Alzheimer's disease in the future.

keywords : Cognitive reserve, Alzheimer's disease, Dementia, fMRI, Neuroimaging

서론

인지장애란 기억력, 집행 기능, 언어능력, 시공간 기능, 주의력 등과 같은 여러 가지 인지기능이 저하되어 있는 상태로, 그 정도는 경미한 경우에서 일상생활에 지장을 줄 정도로 심한 경우까지 다양하다. 임상적으로는 기억력이 떨어져 있으나 일상 생활을 수행하는 능력은 보존되어 있어 치매의 단계에 이르지 않은 경우를 경도 인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI)라고 하며, 정도가 심하여 일상생활이나 사회활동에 지장을 주는 경우에는 치매(Dementia)에 속한다고 본다. 이렇듯 본래 치매는 질병명이 아닌 증상에 기반한 증후군(Syndrome)의 개념으로 치매를 유발할 수 있는 세부적인 질환에는 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)이 가장 많은 60-70%를 차지하고, 그 외에 혈관성 치매, 전두측두엽치매, 파킨슨 증상을 동반한 루이소체 치매 등이 있다¹⁾.

인구의 고령화에 따라 전세계적으로 치매를 비롯한 퇴행성뇌질환에 대한 사회적 부담이 증가하고 있으며, 최근에는 뇌 영상기법과 혈액학적 검사기법의 발달로 여러 가지 바이오마커(Biomarker)를 활용하여 알츠하이머병을 기존의 임상적 관점으로 진단하지 않고, 생물학적 정의(Biological definition)를 통해 진단하고자 하는

노력이 연구분야에서 이루어지고 있다²⁾.

치매는 아직까지 질병을 완치시킬 수 있는 치료제가 존재하지 않으므로 이미 인지저하 증상이 나타난 경우에는 발현된 증상을 완화하고, 질병의 진행을 지연시키는 방향으로 환자의 치료가 이루어지고 있다. 그리고 치매의 증상이 아직 나타나지 않은 경우에는 치매의 위험군을 조기에 진단하여 증상이 발현되기 이전부터 예방하고 관리하는 것이 매우 중요한 목표가 되고 있다. 그러므로 치매의 원인을 밝히기 위한 병태생리학적 기전 연구나 치료제 탐색 뿐만 아니라, 치매의 진행 또는 예방과 관련된 인자(Factor)를 탐색하는 연구 또한 활발히 진행되고 있다.

이 중에서 인지 예비능(Cognitive reserve, CR)이라는 개념이 치매의 예방 및 예후를 결정하는 요인 중 하나로서 주목을 받아 왔다. 인지예비능은 노화와 관련된 뇌의 변화나 질병의 병리학적 정도에 대해 뇌가 좀더 저항력 있고(Resilient), 효율적으로(Efficient) 작업을 처리할 수 있게 해주는 개인적 감수성(Individual susceptibility)을 지칭하며, 인지기능(Cognitive performance)과 병리학적 부담 정도(Pathologic burden) 사이를 매개하는 인자로 인식되고 있다³⁾. 초기에 예비능(Reserve)이라는 개념은 알츠하이머병의 신경병리학적 중증도(Severity)와 환자의 임상증상의 중증도

* Corresponding author

Dong Hyuk Lee, Department of Anatomy, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Republic of Korea

E-mail : leedh1103@naver.com · Tel : +82-33-730-0664

Received : 2023/11/16 · Revised : 2024/01/11 · Accepted : 2024/01/17

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2024.02.38.1.1>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr>

에 불일치(Discrepancy)가 있다는 연구에서 비롯되었으며, 예비능의 지표로서 교육수준, 직업적 복잡성, IQ, 취미활동 등의 연관성이 보고되어 임상에서 흔히 사용되고 있다⁴⁾.

한편, 기능적 뇌자기공명영상(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)기법은 국소뇌혈류량의 변화를 통해 신경세포의 활성을 간접적으로 측정함으로써 뇌의 기능적인 활성성을 영상화(Visualization)할 수 있는 유용한 신경영상 기법 중 하나로서, 이를 통하여 각종 뇌질환의 병태생리 및 치료기전 등의 연구가 활발히 진행되고 있고, 한의학적 방법론의 기전연구에도 활용이 가능한 장점이 있다⁵⁾.

한의학은 이전부터 인지저하를 健忘, 痴呆, 呆病, 癲狂 등의 범주로 인식하고 있었으며, 예방적 측면에서도 ‘治未病’을 중시하는 의학으로서 養生法을 통한 치매의 예방에 대해 기술하고 있었다. 또한 제반 증상에 따라 분류하여 변증에 따라 나누었으며, 증상을 중시하는 것 이외에도 체질적인 소인 등 사람에 따른 차이를 일찍부터 인식하고 있었다. 그러므로 한의학은 개인적 감수성을 인지한 맞춤의학(Personalized medicine)의 속성을 지니고 있으며, 이는 치매질환이나 노화에 대한 개인적인 차이를 지칭하는 인지에비능의 개념과 맞닿는 부분이라 할 수 있다.

향후 fMRI 등의 신경영상 기법을 이용하여 알츠하이머 치매 및 경도인지장애(알츠하이머병 스펙트럼)에 대한 한의학적 치료의 효과를 규명하기 위해서는 치매질환의 주요한 매개인자인 인지에비능의 신경적 기질(Neural substrate)에 대한 현황 조사 및 고찰이 필요할 것으로 생각된다. 이에 저자는 본 논문에서 데이터베이스를 이용하여 현재까지 이루어진 인지에비능 관련 휴지기 기능적 뇌자기공명영상(Resting-state fMRI) 연구를 고찰하여 향후 한의학 관련 중개연구의 기초자료로 제시하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 문헌 연구 대상

본 연구에 대한 문헌 검색을 위해 NCBI (National Center for Biotechnology Information)에서 제공하는 대표적인 서지정보 database인 Pubmed, Cochrane Library, 학술연구정보서비스 RISS (www.riss.kr), 한국학술정보 KISS (http://kiss.kstudy.com)와 과학기술 지식인프라 ScienceON (https://scienceon.kisti.re.kr)을 사용하여 체계적인 검색을 시행하였다. 검색을 수행한 2023년 8월 14일까지 데이터베이스에서 제공하는 모든 문헌을 포함하였고, 검색에 사용된 MeSH term은 인지 기능 저하와 관련된 질환명 (Alzheimer's Disease, Dementia, Mild Cognitive Impairment), Cognitive Reserve, 신경영상 기법(Neuroimag*, fMRI, MRI, PET)을 keyword로 조합하여 사용하였으며, 검색된 원문의 참고문헌 및 관련된 원문 또한 필요시 수기검색을 추가적으로 시행하였다.

2. 연구 방법

2명의 저자(신 및 이)가 독립적으로 검색된 대상 문헌들을 검토하고, 일차적으로 검색된 논문 중에서 다음과 같은 선정기준에 따라 평가하여 분석할 논문을 최종적으로 선정하였다. 선정기준은 다음과 같았다.

- 1) 사람을 대상으로 하는 임상연구
- 2) 인지에비능을 주요 주제로 시행한 연구
- 3) 휴지기 기능적 뇌자기공명영상(Resting-state fMRI) 기법을 사용한 연구

다음으로 선정된 논문의 일반적 특성(저자, 게재저널, 게재년도)과 함께 다음과 같은 특징들을 분석하고자 하였다.

- 1) 인지에비능 정량 측정 도구 및 지표 분석
- 2) 사용한 Resting state fMRI 분석 방법
- 3) 인지에비능의 신경적 기질(Neural substrates)에 대한 서술적 분석

결 과

1. 연구논문의 선정

검색된 총 3,481건의 연구에 대하여 먼저 중복 2,676건, 원문

을 구할 수 없는 경우 95건, 논문의 형식을 갖추지 않은 경우 35건을 제외하였다. 그 후 인지 저하 관련 질환 대상이 아닌 경우 19건, 인지 예비능과 관련이 없는 경우 211건, fMRI를 사용하지 않은 경우 368건, 임상 연구가 아닌 경우 23건을 제외하였고, 마지막으로 Resting state fMRI 연구가 아닌 경우 20건을 제외한 총 34건의 논문들을 대상으로 연구를 진행하였다(Fig. 1).

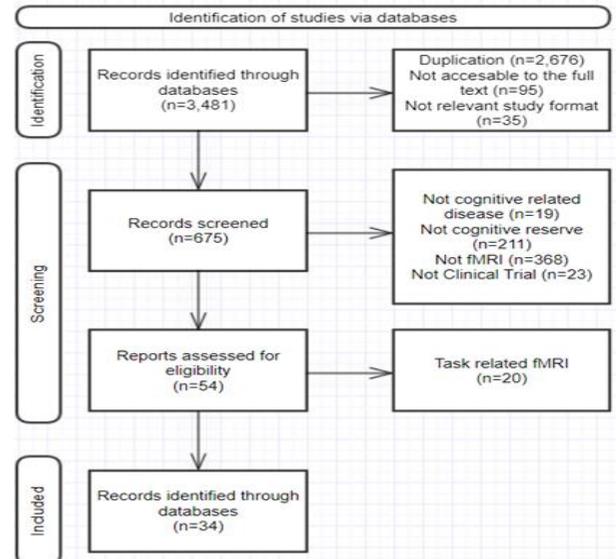


Fig. 1. Flowchart of the study selection process.

2. 일반적 특성 분석

논문들의 발표년도를 살펴보면 2015년에 1편(2.9%), 2016년에 2편(5.8%), 2017년에 각각 4편(11.8%), 2018년, 2019년에 각각 3편(8.8%)씩, 2020년에 4편(11.8%), 2021년에 12편(35.3%), 2022년에 3편(8.8%), 2023년에 2편(5.8%)이 발표되었다. 2021년에 가장 많은 12편이 발표되었고, 그 이후로 매년 두 세편의 논문이 발표되었다.

가장 많이 발표된 학술지는 총 5편이 발표된 Journal of Alzheimer's Disease와 Frontiers in Aging neuroscience였다. 그 다음으로는 총 4편이 발표된 Neurobiology of Aging, 3편이 발표된 Brain, 2편씩 발표된 Alzheimer's Research&Therapy, Behavioural Brain Research, Brain Imaging and Behavior, Neurology, Scientific reports가 뒤를 이었다. 마지막으로 1편씩 발표된 학술지에는 BMC Neurology, Brain Connectivity, Brain sciences, Cerebral cortex, CNS Neuroscience therapeutics, Frontiers in neurology, NeuroImage가 있었다.

3. 인지에비능 정량측정 도구 및 지표 분석

포함된 논문들 중에서 인지에비능을 정량적으로 측정하여 임상적인 지표 등과 직접적인 상관성을 살펴 본 논문은 총 22편으로, 측정도구로서 Composite CR score, Cognitive reserve index questionnaire (CRIq) 등의 복합적인 지표를 사용한 경우도 있었고, 교육년수(Education), 질병발생 전 언어적 지능(Premorbid verbal IQ), 직업적 복잡성(Occupation), 생활습관(Lifestyle) 등 단편적 지표들이 사용되기도 하였다(Table 1, Fig. 2).

Composite CR Score는 각 연구별로 차이가 일부 있지만, 일반적으로 교육적/직업적 성과수준(Educational/Occupational attainments)과 언어적 지능(Premorbid verbal IQ), 그리고 취미활동 또는 사회적/인지적 자극 활동(Social/Cognitively stimulating activities)을 종합적으로 평가하는 방법이다. 세부적으로 보면, 언어적인 지능(National adult reading test, Wechsler adult intelligence scale-revised vocabulary subtest)과 교육수준을 인지에비능 측정지표로 삼았으며⁶⁻⁸⁾, 다른 연구에서는 독해능력(Wechsler test of adult reading), 일생 경험 설문지(Lifetime of experience questionnaire, LEQ), 교육수준을 종합적인 측정지표로 삼았다⁹⁾.

CRIq는 2012년에 개발된 설문조사 형태의 인지에비능 측정지표로서 인지에비능을 일생동안의 교육적 성취(Education), 직업적 성취(Working Activity)와 취미활동(Leisure Time) 등 총 세 가지 항목의 총합을 통해서 평가하였다¹⁰⁾.

Lifestyle을 평가하기 위한 지표로서 일생 경험 설문지(LEQ)¹¹⁾

는 청년, 중년 그리고 노년기의 삶을 평가하는 문항들로 구성되어 있으며, 청년기에는 교육수준, 중년기에는 직업수준, 노년기에는 사회적 및 지적 활동에 대해서 평가하고자 하였고, 그 외 Lifestyle index¹²⁾는 BMI, 식습관, 운동, 흡연과 음주량을 포함하는 지표였다.

교육수준은 보통 국가에서 공인하는 교육년수(Years of education)로 측정하였고, 직업적 복잡성은 직업의 종류에 따라 0 점에서 6점 사이로 구성된 scale을 활용하였는데, 점수가 높을수록 더 높은 직업적 복잡성을 반영하였다.

대상 논문들 중에 가장 많이 활용된 인지예비능 측정지표는 총 13개의 논문에서 활용된 교육수준이었고, 그 다음으로는 CRIq가 5개, composite CR score가 4개로 뒤를 이었다. 2018년 이후로는 Lifestyle을 반영하는 지표가 점차적으로 활용되었고, 여러 가지 종합적인 측면을 반영하는 Composite score나 CRIq의 활용이 증가하였다(Table 1). 전체적인 수치를 보더라도 시간에 따라 다양한 인지예비능 정량화 지표들이 사용되고 있음을 알 수 있었다(Fig. 2). 그 외에 정량적으로 인지예비능을 측정하진 않지만, 인지예비능의 하나의 지표로서 이중언어(Bilingualism)자와 단일언어자의 뇌영상적 차이를 보는 연구¹³⁾도 있었다.

Table 1. Trends of proxies of Cognitive Reserve over the years

	Composite CR score	CRIq	Education	Premorbid Verbal IQ	Occupation	Lifestyle	Number of Papers
2015~2017	0	2	4	1	0	0	5
2018~2020	1	0	4	1	0	1	5
2021~2023	3	3	5	0	2	1	12
total	4	5	13	2	2	2	22

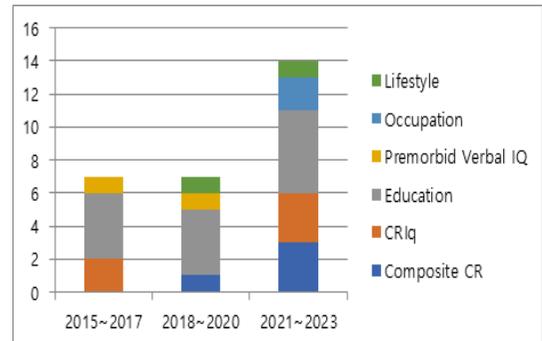


Fig. 2. Trends of proxies of Cognitive Reserve over the years in fMRI studies.

Table 2. Independent Component Analysis

Author (Year)	Number of Subjects	ICA networks	Significant associations between rs-FC and neuropsychologic assessments or CR indexes
Bozzali (2015) ²⁵⁾	11 (AD) 18 (MCI) 16 (HC)	DMN	Positive correlation between rs-FC of PCC and years of Education
Franzmeier (2017) ²⁶⁾	36 (HC) 76 (a-MCI) 93 (MCI)	aDMN, pDMN, DAN	Interaction effect of CR * peak aDMN-pDMN anti-correlation on the memory composite score in MCI for different CR proxies(education: $t = 3.176$, $p = 0.002$; IQ : $t = -2.213$, $p = 0.030$)
Caldwell (2019) ²¹⁾	158 (Normal or e-MCI)	aDMN, pDMN	- Increased aDMN/pDMN connectivity related to better verbal learning in women ($p = 0.006$; simple Pearson correlation values: $r = 0.39$, $p < 0.001$) and not men when controlling for age and education - No correlation between left prefrontal and DMN connectivity and education
Marin (2021) ¹³⁾	81 (MCI)	DMN, ECN, Language Network	- Positive correlation between MMSE and FC of the left pSTG (seed of the language network)-precuneus ($R = 0.272$, $p = 0.014$)
Jiang (2020) ¹⁶⁾	46 (Near-centenarians and centenarians; years range 95~103) 58 (Young-old controls; years range 76~79)	19 components	- Near-centenarians and centenarians showed stronger FC between left FPCN and right FPCN after FWE correction (FWE-corrected $p = 0.034$) - Near-centenarians and centenarians had weaker functional connectivity between DMN, and fronto-temporo-parietal network (FTPN) compared to young-old controls (FWE-corrected $p = 0.012$) - Functional connectivity strength between bilateral FPCNs was positively associated with performance in visuospatial domain ($\beta = 0.385$, uncorrected $p = 0.009$)
Pietzuch (2021) ⁹⁾	76 (HC) ;33 (experimental $\epsilon 3$ homozygotes) 9 (control $\epsilon 3$ homozygotes) & 26 (experimental $\epsilon 4$ carriers) 8 (controls $\epsilon 4$ carriers) / 31 (experimental Val homozygotes) 10 (controls Val homozygotes) & 28 (experimental Met carriers) 7 (controls Met carriers)	DMN, SN, DAN	- Interaction between the BDNF Val66Met and APOE polymorphisms : stronger functional connectivity between the DAN and the posterior default mode region in Met/ $\epsilon 3$ carriers compared to Met/ $\epsilon 4$, ($p = 0.04$) - Association between Cognitive reserve and increased functional connectivity between the DAN and two clusters, left grey matter hippocampal and amygdala regions ($p = 0.038$), and subcallosal cortex($p = 0.015$) controlled for GM maps, as well as between the DAN and white matter callosal cortex controlled for APOE($p = 0.03$ & $p = 0.046$) controlled for BDNF ($p = 0.016$)
Dauricourt (2022) ³³⁾	127 (HC)	DMN, SN, ECN	- Weak DMN/SN/ECN connectivity or negative SN-DMN/ECN connectivity, were associated with higher dementia risk - Strong DMN/SN/ECN connectivity or negative DMN-SN/ECN connectivity, were associated with lower dementia risk

AD : Alzheimer's disease, MCI : Mild cognitive impairment, HC : Healthy control, rs-FC: resting state functional connectivity, DMN : Default mode network, FPCN : Frontoparietal control network, ECN : Executive control network, DAN : Dorsal attention network, PCC : Posterior cingulate cortex, SN : Saliency network, MMSE : Mini mental state exam, BDNF : Brain-derived neurotrophic factor, APOE : Apolipoprotein E

Table 3. Seed based functional connectivity analysis

Author (Year)	Number of Subjects	Seed	Significant associations between rs-FC and neuropsychologic assessments or CR indexes
Franzmeier (2017) ²⁶⁾	24 (MCI) 16 (HC)/ 23 (MCI) 32 (HC)	LFC	- Negative connectivity between the LFC and the DMN showed higher memory reserve in MCI-Ab+($p = 0.0088$) and MCI($p = 0.0222$); - Positive connectivity between the LFC and the DAN showed higher memory reserve in MCI-Ab+($p = 0.0295$) and MCI($p = 0.0489$)
Chirles (2017) ³⁹⁾	17 (MCI) 18 (HC)	PCC/precuneus	- Increased correlation between the PCC/precuneus and right inferior parietal lobe in MCI - Increased correlation between the PCC/precuneus and left postcentral gyrus in MCI and HC
Franzmeier (2017) ³⁵⁾	24 (A β - HC) 44 (A β +MCI)	LFC	More years of education predicted higher gLFC connectivity, controlled for age and sex in the MCI-A β +
Benson (2018) ¹²⁾	140 (HC) 90 (MCI)	FPN-LPPC, SN-ACC DMN-MPFC	- Local connectivity in the salience network showed a significant moderation effect on the relationship between WML volumes and executive functions - Global connectivity of the fronto-parietal network showed a significant moderating effect on the relationship between WML and executive function
Franzmeier (2018) ³⁶⁾	Sporadic AD (A β +) (75) Controls(A β -) (41)	LFC	gLFC-connectivity was reduced in mutation carriers compared to non-mutation carriers ($P = 0.0164$); markers of disease severity including EYO, CSF-tau global PiB-PET uptake and hippocampal volume were not associated with gLFC-connectivity in mutation carriers
Neitzel (2019) ³⁷⁾	55 (CN, A β -) 27 (CN, A β +) 28 (MCI, A β -) 15 (MCI, A β +)	LFC	Interaction effect of gLFC connectivity \times entorhinal tau PET on delayed recall performance was significant ($\beta = 0.19$, SE = 0.06, $p = 0.003$)

Marin (2021) ¹³⁾	81 (MCI)	<p><1>DMN - medial prefrontal cortex, left and right parietal gyri, PCC</p> <p><2>ECN - left and right prefrontal cortices and left and right posterior parietal cortices,</p> <p><3>Language Network - left and right inferior frontal gyri and the left and right posterior pSTG</p>	<p>- Positive correlation between MMSE and FC of the left pSTG (seed of the language network)-precuneus</p> <p>- Higher amplitude of regional spontaneous activity in bilinguals compared to monolinguals in the thalamus bilaterally</p>
Zhu (2021) ¹⁷⁾	57 (AD) 57 (aMCI) 48 (HC)	<p>the regions showing significant correlation with years of education from both the GMV and ReHo analyses ; dACC, aITC, pITC</p>	<p>- Negative correlations between education years and the GMV of the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) in AD</p> <p>- Negative correlations between education years and the ReHo values of the left ITC in AD ; aITC, pITC</p> <p>- In HC : Negative correlation between GMV of dACC and semantic memory</p> <p>- In AD : Positive correlation between GMV of dACC and semantic memory (r=0.453, p=0.001) and episodic memory (r=0.334, p=0.015)</p>
Liu (2021) ⁴⁰⁾	16 (CST) 13 (TAU) : 7 weeks follow up	<p><1>DMN - MPFC , PCC and left and right parietal cortices (left LP and right LP)</p> <p><2> CEN - left dlPFC and right dlPFC, left PPC and right PPC</p> <p><3> LN - AI, STG , iFG , and mTG</p>	<p>- rs-FC of DMN increased in the CST group (t= 3.31, p < 0.05)</p> <p>- Increased correlation in the CST over TAU in the follow-up over baseline : lLP(46, -68, 34), rLP(-44, -66, 34), and PCC(0, 50, -4)</p> <p>- Partial correlation controlling for age and gender between years of work and improvement in ADAS-Cog (r = 0.75, p < 0.01)</p>
Ye (2021) ²⁷⁾	144 (WMH) 101 (HC)	bilateral DLPFC	<p>- Bilateral FPCN : Significant Association with CRI-working activity and CRI leisure time activity in the WMH without CI group</p> <p>- Association was significantly positive and negative in the WMH without CI group and the WMH with CI group</p>
Du (2021) ²³⁾	113 (NC) 132 (SCD) / 32 (Aβ+) 56 (Aβ-)	LFC	Women showed lower gLFC connectivity than men in all subgroups except Aβ+ and only no difference in the Aβ+ group
Chen (2022) ³⁸⁾	68 (WMH with high CR) 69 (WMH with low CR) 47 (Control with high CR) 48 (Control with low CR)	bilateral DLPFC	<p>- CR×WMH interaction was detected in the left anterior central gyrus and middle frontal gyrus and left medial frontal gyrus</p> <p>- high CR had significantly higher FC in the two regions than those with low CR (P = 0.001 for the left anterior central gyrus and middle frontal gyrus, and P = 0.011 for the left medial frontal gyrus)</p>
Lv (2023) ⁴¹⁾	16 (LCG; 7 SCD, 4 aMCI, 4 AD) 15 (HCG; 7 SCD, 4 aMCI, 4AD)	Reserve network - LFC DMN - PCC	<p>- LCG showed the cognitive improvement of general cognition, episodic memory, encoding and language function after neuro-navigated rTMS (P < 0.05)</p> <p>- LCG showed increased DMN connectivity in left inferior orbital frontal gyrus and left inferior triangle frontal gyrus, while HCG displayed longitudinally decreased connectivity in those regions (P < 0.05, determined by Monte Carlo simulation).</p>

MCI : Mild cognitive impairment, HC : Healthy control, aMCI : Amnesic mild cognitive impairment, rs-FC: resting state functional connectivity, SCD : Subjective cognitive decline, ADAD : Autosomal dominant Alzheimer's disease, EVO : Estimated years from symptom onset, Pib-PET : Pittsburgh compound B-PET, CSF : Cerebrospinal fluid, LFC : Left frontal cortex, DMN : Default mode network, PCC : Posterior cingulate cortex, FPN : Frontoparietal network, LPPC : Left posterior parietal cortex, SN : Saliency network, ACC : Anterior cingulate cortex, MPFC : Medial prefrontal cortex, ECN : , STG : Superior temporal gyrus, ITC : Inferior temporal cortex, dlPFC : Dorsolateral prefrontal cortex, PPC : Posterior parietal cortex, ECN : Executive control network, CST : Cognitive stimulating therapy, GMV : Gray matter volume, WML : White matter lesion, WMH : White matter hemorrhage, LCG: low connection group, HCG: high connection group

Table 4. Graph theory-based network analysis

Author (Year)	Number of Subjects	Graph measures	Significant associations between rs-FC and neuropsychologic assessments or CR indexes
Serra (2017) ³¹⁾	61(AD), 61(aMCI), 25(HC)	betweenness centrality, nodal degree, nodal efficiency	Positive correlations only in patients with aMCI between MMSE score and small worldness and between MMSE and clustering coefficient
Weiler (2018) ²⁸⁾	28 (HC) 28 (aMCI) 14 (mild AD)	betweenness centrality, eigenvector centrality, clustering coefficient, transitivity, efficiency and small-worldness	<p>- aMCI group vs. HC : increased betweenness centrality, local clustering coefficient, local efficiency and eigenvector centrality in several regions (DMN, ECN, AN, SN, VSN, SMN); diminished betweenness centrality and eigenvector centrality in regions (DMN, ECN, AN)</p> <p>- mild AD group vs. HC : increased local characteristic path length in three regions(SN, DMN, LN)</p> <p>- Years of education had a positive correlation with local clustering coefficient and local efficiency in areas belonging to the SN, DMN, AN, VSN, LN and AN</p>
Li (2021) ²⁴⁾	16 (normal aging ε4-) 9 (normal aging ε4+) 34 (MCI ε4-) 23 (MCI ε4+) 7 (AD ε4-) 21 (AD ε4+)	Cp, Lp, γ, λ, σ = γ/λ, Eg and Eloc	<p>- Significant differences based on education in the normalized clustering coefficient, small-worldness, and local efficiency</p> <p>- Significant genotype differences were observed in the normalized clustering coefficient and small-worldness</p> <p>- Negative correlation between years of education and nodal degree in the noncarriers in these regions; ORBinf, bilateral PHG, AMYG, TPOsup, bilateral TPOmid</p> <p>- For regional topological metrics :</p> <p>1) Interaction effects between group and sex in nodal clustering coefficient of the right superior orbital frontal gyrus, left postcentral gyrus, and right middle temporal gyrus, the nodal efficiency of the left middle cingulum and right precuneus, and the nodal local efficiency of the right superior orbital frontal gyrus and left postcentral gyrus</p> <p>2) HC > aMCI (male) : decreased Cp nodal and nodal local efficiency of the right orbital frontal lobe</p> <p>3) HC, aMCI > AD (male) : decreased Cp nodal of the right middle temporal gyrus, decreased nodal efficiency of the left middle cingulum, and decreased nodal local efficiency of the left postcentral gyrus</p>
Li (2021) ²²⁾	82 (AD) 56 (aMCI) 63 (HC)	Eloc, Eglob, Cp, Lp, γ, λ, σ, nodal clustering coefficient, nodal betweenness, nodal degree centrality, nodal efficiency, nodal local efficiency	<p>- Positive correlations between years of education and RSFN edge efficiency in late aMCI</p> <p>- Positive correlation between years of education and Hub nodes that were the orbital part of the right middle frontal gyrus and the right posterior cingulate gyrus</p> <p>- Positive correlation with mean RSFN edge efficiency of the sub-network in the late aMCI group</p>
Kim (2021) ²⁹⁾	57 (Early aMCI) 141 (Late aMCI) 173 (Mild ADD) 39 (Moderate-to-Severe ADD)	local efficiency	<p>- Positive correlations between years of education and RSFN edge efficiency in late aMCI</p> <p>- Positive correlation between years of education and Hub nodes that were the orbital part of the right middle frontal gyrus and the right posterior cingulate gyrus</p> <p>- Positive correlation with mean RSFN edge efficiency of the sub-network in the late aMCI group</p>

Eg : global efficiency, Eloc : local efficiency, Cp : clustering coefficient, Lp : characteristic path length, γ : normalized clustering coefficient, λ : normalized characteristic path length, σ : smallworldness

4. 휴지기 기능적 자기공명영상 분석 방법

휴지기 기능적 자기공명영상 데이터는 특정한 task를 수행하지 않는 상태에서 뇌의 자발적인 활동신호를 탐지하여 그 기능을 탐구할 수 있으며, 휴지기 상태에서 뇌의 혈중산소의존성 (Blood

Oxygen Level Dependent, BOLD) 신호를 이용하여 뇌 영역간의 기능적 연결성(Functional connectivity) 분석을 수행할 수 있다¹⁴⁾. 기능적 연결성이란 시간에 따른 time-series 데이터에서 뇌의 각 영역간의 상관성(Correlation)을 의미한다. 그 외 휴지기 BOLD

신호를 이용하여 복잡한 뇌의 네트워크를 이해하고 분석하기 위한 여러 기법이 사용되고 있는데, 본 연구에 포함된 논문에서 사용된 기법들을 간단히 설명 및 분류한 후에 경향을 파악하였다(Fig. 3).

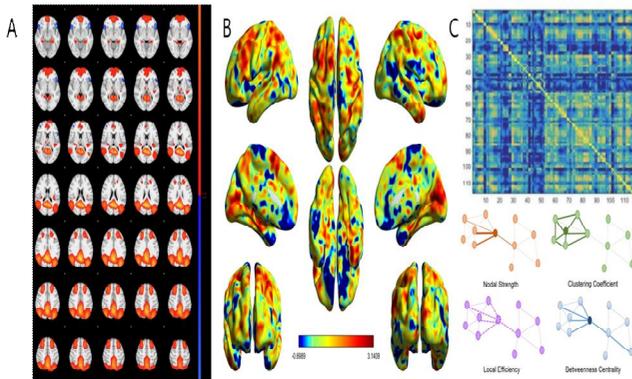


Fig. 3. Main analytic methodologies of resting state fMRI data. A: Independent component analysis(ICA), B: Seed-based functional connectivity(FC), C: Graph measure analysis(These figures are acquired from the real fMRI data)

1) Independent Component Analysis (ICA, 독립성분 분석)

ICA는 다중 변수 데이터를 분리하는 통계적 기법 중 하나로, 뇌 영상 분석에서 자주 사용되는 방법이다. 이 기법은 데이터를 서로 독립적인 성분으로 분해하여 각각의 성분이 뇌의 특정 네트워크로 분류될 수 있는지 파악하는 기법이다¹⁵⁾. ICA 기법을 사용한 논문은 총 7편이었으며, Network of Interest (NOI, 관심네트워크)를 미리 설정하여 그 네트워크를 활용한 논문은 6편이었고, 하나의 연구¹⁶⁾는 추출한 19개 네트워크 성분을 모두 연구에 활용하였다(Table 2). 관심네트워크는 Default Mode Network (DMN)이 7건으로 모든 연구에 활용되었고, 그 다음으로는 Salience Network (SN), Executive control network (ECN), Dorsal attention network (DAN)이 3건, Language network가 2번 활용되었다.

2) Seed based FC analysis (관심영역 기반 연결성 분석)

Seed based analysis는 관심영역(Region of interest, ROI)을 Seed로 설정하고, Seed와 전체 뇌 영역 간의 상관관계(Correlation)를 계산하여 Seed와 다른 영역간의 기능적 연결성(Functional connectivity, FC)을 탐구하는 방법이다¹⁵⁾. Seed 분석을 사용한 논문들은 총 13편이었으며, 가장 많이 활용된 Seed는 Left frontal cortex(LFC)였고, ACC, PCC 등 DMN에 포함된 영역들 역시 많이 활용됨을 확인할 수 있었다(Table 3).

Seed를 선정할 때는 대개 선행연구에 의하여 인지 기능과 관련된 중요한 영역들을 선택하거나, 연구가설에 기반하여 선정하기도 하였다. ICA 분석에서 81명의 MCI 환자들의 DMN, ECN, Language network를 추출한 후, 각 네트워크 안에서 Seed를 선정하여 연구에 활용¹³⁾하거나, 인지에비능 지표로서 교육수준과 Regional homogeneity (ReHo) 값의 상관성 분석결과 유의하게 나온 영역을 Seed로 선정한 경우¹⁷⁾도 있었다.

3) Graph theory (그래프 이론)

그래프 이론은 뇌를 Node와 Edge로 이루어진 하나의 큰 네트워크로 보고, 수학적 기법을 이용하여 네트워크 구조를 분석하는 방법이다. 뇌의 영역을 여러개의 Node로 나누고, 각 Node끼리의 연결을 Edge라 하고, Number of Edge (degree, 연결된 가짓수)가 높을수록 연결성이 높다고 분석한다. 연결성이 높은 Node들을 묶어 Cluster를 형성한다고 가정하고, 이를 통해 뇌의 지역적 연결성 및 통합성을 파악하는 방법으로, 그래프 이론은 위의 개념에서 파생된 여러 가지 네트워크 지표들(Degree, Betweenness centrality, Clustering coefficient, Efficiency, Modularity)을 사용하여 뇌의 네트워크 구조를 분석할 수 있다¹⁵⁾. 이러한 그래프 이론을 활용한 논문은 총 5편이었고, 각 연구에서 활용된 그래프 분석 및 연구결과를 정리하였다(Table 4). 인지에비능 지표와 일부 영역의 네트워크 지표(Clustering coefficient, Efficiency, Degree)들은 질병 상태에 따라 유의한 양 또는 음의 상관관계를 보였다.

4) 그 외의 방법

그 외에 사용한 방법으로 지역적 동질성(Regional homogeneity, ReHo)¹⁸⁾, 네트워크 간 분석 방법, 뇌 엔트로피 분

석(Brain entropy, BEN)¹⁹⁾, 저주파수 변동(Fractional amplitude of low-frequency fluctuations, fALFF), 네트워크의 분리성(System segregation)²⁰⁾ 등이 있었다. ReHo는 휴지기 fMRI에서 주어진 뇌영역 내의 기능적 동질성의 정도를 수학적으로 계산하는 방법이고, BEN은 뇌의 복잡성을 entropy라는 개념을 적용하여 측정하였으며, 네트워크의 분리성은 주요 네트워크가 다른 네트워크와 얼마나 분리되어 있는지를 높은 Within-network 연결성과 낮은 Between-network 연결성으로 측정하는 방식이다. 이를 통해 휴지상태의 자발적인 뇌 신호(Spontaneous brain activity)를 탐색하는 다양한 방법론이 사용됨을 확인할 수 있었다.

5. 인지에비능의 신경적 기질에 대한 분석

1) 치매의 위험인자와의 연관성에 대한 분석

나이는 치매의 대표적인 위험인자로서, Jiang(2020)의 연구¹⁶⁾에서는 100세 정도의 정상 노인군이 75세 정도의 노인군보다 양쪽 Frontoparietal control network (FPCN)의 연결성이 더 높았음을 보고하였다. 성별에 따른 뇌의 기능적 네트워크 차이를 보는 연구도 있었는데, Caldwell(2019)²¹⁾의 연구에서 여성은 남성보다 DMN과 연결된 왼쪽 전두엽 피질(left prefrontal cortex)에서 더 높은 기능적 연결성을 보였고, 이러한 연결성이 높을수록 언어적 기억력이 더 우수함을 밝혔다. Li(2021)²²⁾의 연구에서는 여성 치매환자가 남성 치매환자보다 MMSE 점수가 더 낮았고, 치매가 진행됨에 따라 Network 내, Network 간의 그룹간, 성별간 차이가 있음을 밝혀냈다. Du(2021)²³⁾의 연구에서는 인지에비능의 신경적 기질(Neural substrate)로 Global Left frontal cortex (gLFC)의 연결성을 주목하여, 정상군과 주관적 기억장애 군의 차이를 비교하였다. 유전형과 관련된 Li(2021)의 연구²⁴⁾에서는 APOE e4 유전자형에서 뇌 네트워크간 기능적 연결성이 악화되었고, 인지에비능이 높을수록 이러한 부정적인 영향을 개선시킬 수 있다는 것을 확인하였다.

2) 인지에비능 대체 지표를 통한 신경적 기질 분석

교육수준을 인지에비능 대체지표로 활용한 연구에서는, 치매환자에서 교육수준과 DMN의 일부인 Posterior cingulate cortex(PCC)의 기능적 연결성이 양의 상관관계를 보였고²⁵⁾, 교육수준이 높을수록 LFC와 DMN의 연결성이 약해지고, LFC-DAN의 연결성이 강화되는 결과를 보였다²⁶⁾. 또한 교육수준이 높을수록 질병이 이미 진행된 AD군에서 대뇌피질의 Volume이 감소하는 영역을 찾을 수 있었고¹⁷⁾, 또 다른 연구에서는 FPCN의 연결성이 교육과 인지기능의 연관성을 매개한다는 사실을 밝혔다²⁷⁾. 또 네트워크 수준에서 교육년수가 DMN, SN, Visual network에 속한 일부 영역들의 Local efficiency와 Clustering coefficient와 양의 상관관계가 보임을 확인하였다²⁸⁾. 또 Late MCI 환자에서 교육년수가 높을수록 네트워크의 Efficiency가 높아짐을 보고하였고²⁹⁾, 정상 노화에서는 뇌의 Entropy가 증가하나, 치매의 경우 Entropy가 감소함을 보여준 연구³⁰⁾도 있었다. 이 연구에서 뇌 Entropy의 감소는 인지능력의 감소로 이어지며, 교육년수가 낮을수록 더 많이 감소하는 경향을 보였다. 또한 교육수준으로 측정된 인지에비능이 뇌의 대사활동과 연관성이 있으며, 높은 인지에비능을 가진 환자들은 뇌네트워크에서 더 좋은 효율성을 보인다고 보고하였다³¹⁾.

이중언어를 대체지표로 활용한 경우¹³⁾, 이중언어 사용자가 Frontal lobe와 Occipital lobe의 기능적 연결성이 더 높았으며, 언어와 관련된 네트워크 내의 Left Posterior Superior Temporal Gyrus (pSTG)의 연결성과 MMSE가 유의한 상관성이 있었다. Premorbid verbal IQ를 대체지표로 활용한 경우³²⁾, 인지에비능이 높을수록 기억력이 좋으며, 뇌 내의 기능적인 분리(Segregation)가 더 잘 이루어졌다는 연구가 있었다. LEQ를 인지에비능 지표로 활용한 경우^{11,12,33)}, LEQ의 총점이 DMN 내의 기능적 연결성과 DMN-DAN 사이의 연결성을 얼마나 잘 예측할 수 있는지 측정하였고, 교육수준보다 더 포괄적인 대체지표로 사용될 수 있음을 밝혔다. 생활양식 및 신체활동을 대체지표로 활용한 경우^{7,8)}, 신체활동은 DMN, Limbic network, FPCN과 연관성이 있고, 인지기능은 DAN과 연관성이 있는데, 이들 네트워크의 증가된 연결성은 인지 기능 저하와 관련성을 보였다.

3) 질병과의 관계에 대한 연관성 분석

Franzmeier(2017)의 연구³⁴⁾에서는 DMN-DAN Anticorrelation이 정상군보다 MCI군에서 더 낮았음을 확인하고, 인지예비능이 높을수록 기억력 점수가 더 높음을 보고하였다. Pietzuch(2021)의 연구⁹⁾에서는 인지예비능 지표가 DMN의 기능적 연결성과 음의 상관관계를 갖고, DAN의 연결성과는 양의 상관관계를 가짐을 보였다. Weiler(2018)의 연구²⁸⁾에서는 교육수준과 CSF Biomarker(Tau, Ab), 그리고 Network Efficiency 및 Graph measures 세 가지 요소들의 관계를 살펴보고, 또한 MCI환자 군에서 정상군과 비교하였을 때 DMN, ECN, AN, SN, VSN, SMN 등의 Network 내의 Local efficiency, Clustering coefficient 등이 보상적으로 증가함을 확인하였다. 또한 Left frontal cortex(LFC)의 높은 연결성이 AD 초기 단계에서 인지 기능의 장애를 지연시킬 수 있음을 보여준 연구도 있었다^{35,36)}. Neitzel(2019)의 연구³⁷⁾에서는 gLFC와 FPCN에서의 연결성이 높을수록 높은 인지예비능과 관련이 있으며, 초기단계의 Tau 병변을 이겨내는데 기여함을 보고하였다. Dautricourt(2022)의 연구³³⁾에서는 동적인(Dynamic) 기능적 네트워크 연결성이 약하거나, Salience Network(SN)와의 연결성이 낮은 경우 치매 위험이 높아짐을 보고하였고, Benson(2018)의 연구¹²⁾에서는 FPN, SN에서의 기능적 연결성이 높을수록, 뇌 백색질(White matter) 병변의 영향이 줄어듦을 확인하였다. Ewers(2021)의 연구²⁰⁾에서는 AD 돌연변이를 가진 환자에서는 뇌 기능적 네트워크의 분리 정도가 높을수록 인지 회복력이 높아지는 것으로 나타났고, 이를 통해 인지예비능이 알츠하이머병에서 인지기능의 회복력을 지원하는 뇌 기전과 관련이 있음을 발견하였다. Ersoezlue(2023)의 연구¹¹⁾에서는 Alzheimer's disease spectrum과 정상노화에서 인지예비능과 뇌 내 연결성 간의 관계를 조사하였는데, 인지 예비능이 높을수록 뇌 내 연결성이 더 강하게 나타났으며, Alzheimer's disease spectrum에서는 이러한 관계가 더욱 강하게 나타났다. Chen(2022)의 연구³⁸⁾에서 인지예비능은 전두엽 영역에서 FPCN의 연결성을 조절하기 위해 백색질의 병변(Hyperintensity)과 상호작용을 보였고, 병변이 발생한 치매 집단에서 인지예비능이 높을수록 FPCN의 연결성이 감소하였음을 보고하였다.

4) 중재연구에서 인지예비능의 신경적 기질 분석

Chirles(2017)의 연구³⁹⁾에서는 12주간 매주 2회 10분 정도의 걷기 혹은 가벼운 운동이 MCI 및 건강한 노인 모두에서 후두엽 내의 기능적 연결성을 증가시키는 것으로 나타났다. Liu(2021)의 연구⁴⁰⁾에서는 인지자극 요법(Cognitive stimulation therapy)군의 DMN connectivity가 증가하였고, Lv(2023)의 연구⁴¹⁾에서는 repetitive Transcranial Magnetic Stimulation(rTMS) 요법을 실시하기 전 baseline과 비교했을 때, rTMS는 DMN의 가소성을 조절하는 데에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 환자들의 인지 기능 향상과 관련이 있음을 밝혀냈다.

고 찰

알츠하이머병의 원인은 신경세포의 손상, 염증, 뇌혈관의 문제, 유전적 요인, 환경적 요인 등 여러가지 요인들이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 특히, 병리학적으로 뇌내 아밀로이드베타 단백질과 타우 단백질의 비정상적인 축적이 대뇌피질의 위축과 신경세포의 손상을 유발하고, 이것이 인지기능의 저하로 이어진다는 것이 가장 핵심적인 가설이다⁴²⁾.

이러한 병리학적인 부담 정도와 인지기능의 저하라는 임상적인 현상의 발현 사이에 작용하는 요인 중 하나가 인지예비능(Cognitive reserve)이라는 개념이다. 이러한 현상은 생전에 인지적으로 '정상'이었던 환자의 Postmortem autopsy에서 '치매'에 준하는 병리학적 병변이 발견됨을 보고한 연구⁴³⁾에서 시작하여, 현재 치매의 예후에 영향을 줄 수 있는 인자 중 하나로서 활발하게 연구되고 있다. 병이 발생하기 전에 인지예비능이 높은 경우에는 치매의 발생이 지연되고, 질병이 이미 발생된 경우에는 질병이 악화되기까지 병리적인 부담을 더 많이 버틸 수 있다는 역학적, 신경영상적 연구가 많이 보고되었다³⁾. 다만, 인지예비능 개념 자체가 생물학적 실체에서 시작된 개념은 아니기 때문에, 앞으로 규명되어야 할 부분이 많다.

인지예비능의 간접적인 대체 수단(Proxy)으로 그동안 임상적인 편의성 때문에 교육수준, 직업적 복잡성, IQ 등의 지능, 이중언어 사용 등이 많이 활용되어 왔고, 최근에는 인지예비능이 삶의 다양하고 복잡한 경험(Life experience)을 반영해야 한다고 보기 때문에 취미활동이나 삶의 전반적인 경험을 포괄하는 복합적인 점수나 설문지, 또는 기술의 발전에 따라 알츠하이머 치매의 전반적인 병리를 반영한 모델로서 제시되고 있으며, 이는 우리가 조사한 현재 연구에서도 그 경향성을 확인할 수 있었다.

최근에는 과학기술의 발전으로 다양한 뇌영상기술이 발달하였고, 그 중에서 fMRI는 뇌의 기능적인 측면을 영상화할 수 있다는 점에서 각광을 받고 있다. 그 원리는 뇌의 혈중산소 의존성(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD) 신호가 간접적으로 신경세포의 활동성을 반영하기 때문에 이를 이용하여 활성화 또는 비활성화된 영역을 확인할 수 있다는 것이다. 그 중에서 휴지기 상태의 자발적인 뇌의 신호가 뇌의 기본적인 상태를 잘 반영하고 있으며, 특별한 Task를 수행하지 않아도 되기 때문에 많이 연구되고 있다.

탐색 결과, 휴지기 fMRI에서 방법론적으로 많이 사용된 기법은 ICA분석, Seed based Functional connectivity 분석, 그래프 이론을 이용한 네트워크 분석이었다. 각각은 모두 개별적인 특징점을 가지는데, ICA 분석은 뇌에 존재하는 휴지기 네트워크(Resting state Brain network)를 데이터에 기반하여 추출하고 분석할 수 있게 해주며, Seed based 분석방법은 연구자의 가설에 기반하여 관심영역에 대한 전체 뇌영역의 연결성을 분석하게 해준다. 이에 대해 그래프 기반 네트워크 분석은 수학적분야의 그래프 이론을 적용하여 단순히 ICA나 Seed 기반 연결성 분석으로 알 수 없는 좀 더 넓은 네트워크 수준에서 뇌를 바라보아 네트워크 수준의 통합성(Integration), 군집성(Clustering), 효율성(Efficiency) 및 모듈화(Modularity) 등의 양상을 분석할 수 있게 해준다.

본 연구에서는 우선적으로 질병의 발생과 연관된 인자인 나이, 성별, 유전형과 인지예비능의 관계를 보았다. 먼저 노화는 뇌의 구조와 기능의 퇴행에 큰 영향을 미치며, 노화가 진행되며 알츠하이머병의 발생과 진행이 심화된다. 그리고 노화는 다른 위험 인자와 결합하여 질병의 발생 위험을 높일 수 있다. Jiang(2020)의 연구¹⁶⁾에서는 100세 정도의 정상 노인군이 75세 정도의 노인군보다 양쪽 Frontoparietal control network (FPCN)의 연결성이 더 높았는데, FPCN의 높은 연결성은 사전에 인지예비능의 신경적 지표 중 하나라고 보고된 바가 있었기 때문에, 노화를 견디고, 치매를 지연시키는 기전에 FPCN의 연결성이 기여할 수 있음을 시사하였다. 다음으로, 성별 역시 알츠하이머병의 발생과 관련된 인자로서, 여성은 남성보다 치매 발생 위험이 더 높은 것으로 알려져 있다. 그 이유는 여성이 남성보다 평균수명이 길고, 폐경기 이후 에스트로겐 수치가 감소하면서 에스트로겐의 신경보호 효과가 줄어들면서 치매 발생 위험이 높아질 수 있기 때문이다²²⁾. Li(2021)의 연구²²⁾에서는 여성 치매환자가 남성 치매환자보다 인지 기능 평가 점수가 낮았고, Du(2021)의 연구²³⁾에 따르면 아밀로이드 베타 단백질이 있는 그룹을 제외한 나머지 정상군 및 주관적 인지기능 장애 호소군에서 여성이 남성보다 낮은 global Left frontal cortex(gLFC)의 연결성을 보였다. gLFC 또한 인지예비능과 연관된 신경영상적 지표로서 사전 연구가 보고되어 있기에, 이를 통해 인지예비능이 성별이 질병의 발생에 미치는 영향에 간접적으로 기여할 수도 있음을 알 수 있었다. 유전적인 요인 역시 알츠하이머병의 발생위험에 기여하는데, 그 중 APOE 유전형이 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, APOE e4 대립유전자는 뇌내의 아밀로이드와 타우 단백질의 축적을 촉진한다는 보고가 있다⁴⁴⁾. Li(2021)의 연구²⁴⁾에서는 APOE e4 유전자형이 뇌 네트워크간 기능적 연결성을 약화시키는 것을 확인하였고, 인지예비능이 높을수록 이러한 부정적인 영향을 개선시킬 수 있다는 것을 확인하였다. 이와 같이 인지예비능은 특정 네트워크의 기능적 연결성을 높임으로서 알츠하이머병의 발생에 영향을 미치는 나이, 성별, 유전형 등에 상호작용하고 있음을 확인할 수 있었다.

다양한 연구에서 인지예비능 지표로서 교육 수준과 뇌의 구조와 기능, 그리고 임상지표와의 관계를 조사한 결과, 높은 교육수준이 인지기능의 개선과 치매 예방에 양의 상관관계를 가진다고 보고하였다. 교육수준이 높을수록 뇌의 연결성이 강화되며, 정상군에서

뇌의 회색질의 손실이 줄어드는 보고가 있었다. 또한 인지예비능 지표로서 이중언어 사용자가 단일언어 사용자에 비해 뇌의 기능적 연결성이 높고, Language network가 활성화됨을 확인할 수 있었고, 직업적 복잡성과 다양한 경험에 기반한 생활방식 또한 뇌의 활동성과 인지능력에 양의 상관관계를 보였다. 이를 통해 교육, 직업, 언어 사용, 다양한 삶의 활동들이 뇌의 가소성을 증가시키고 뇌의 인지예비능을 증가시키는 바탕이 될 수 있음을 확인할 수 있었다.

알츠하이머병 초기에는 휴지기 네트워크 중 하나인 DMN의 일부 구성요소인 후두엽과 전두엽의 연결성이 약화되는 것으로 알려져 있고, 이러한 특징은 알츠하이머병의 기억력 저하와 관련될 수 있다. 그리고 최근 연구에서는 FPCN과의 관련성도 제기되고 있는데, 특히 FPCN의 연결성이 저하되면 알츠하이머병의 초기 증상인 공간 인지 능력과 관련된 문제가 발생할 수 있고, 병의 진행속도도 더 빨라질 수 있다는 연구결과들이 보고되었다. 이를 통해 FPCN의 증가된 연결성은 인지예비능의 신경적 기질 중 하나로서 발현되는 신경영상적 지표가 될 수 있음을 확인할 수 있었다. 결과적으로 인지예비능의 신경적 기질에 대한 연구는 주로 전두엽과 두정엽 중심의 FPCN과 gLFC의 기능적 연결성(Functional connectivity)에 대한 연구가 많았으며, 좀 더 Large scale의 네트워크 수준에서는 DMN, DAN, SN 등의 네트워크 수준에서의 연결성 변화가 주로 보고되고 있음을 알 수 있었다(Fig. 4).

마지막으로 신체적 활동 및 실험적 개입을 통하여 인지기능 개선을 보여준 연구들을 살펴보면, 몇몇 연구^{7,8)}에서 신체적 활동과 인지활동이 뇌 네트워크 내 연결성과 연관이 있다는 결과를 얻었다. 이는 뇌 활동과 생활방식 간의 긍정적인 상호작용을 보고하며, 인지기능을 유지하고 개선하는 데 있어서 인지적 활동과 신체적 활동의 중요성을 강조하였다. Chirles(2017)의 연구³⁹⁾에서는 짧은 기간의 운동이 뇌 내의 기능적 연결성을 증가시켰고, 이러한 결과는 꾸준한 운동이 뇌 활동을 개선하고 노화 및 노인성 치매 예방에 도움을 줄 수 있다는 점을 간접적으로 시사하였다. Liu(2021)의 경우⁴⁰⁾는 정신적 활동 및 인지 훈련이 뇌 네트워크의 연결성을 증가시키고 뇌 구조를 유지하는 데 도움이 될 수 있음을 보여주었다. 이러한 결과는 치매와 같은 퇴행성 뇌질환의 예방 및 치료 전략으로서 인지 및 신체적 활동을 강조하며, 이것이 인지예비능의 기전을 통해 발현될 수 있음을 시사하였다. Lv(2023)의 연구⁴¹⁾에서는 rTMS가 뇌 네트워크의 가소성을 조절하는 데 영향을 미칠 수 있으며, 이는 환자들의 인지기능 향상과 연관이 있다는 결과를 제시했다.

인지예비능의 개념은 한의학적으로는 주로 養生과 관련된 부분에서 연관성을 생각해볼 수 있을 것이다. 인지예비능의 대체지표 중 교육, 여가활동이나 신체 활동의 경우에는 결국 복잡한 외부환경과의 상호작용을 통해 뇌를 효율적으로 사용하도록, 그리고 병변에 대해 저항성(Resilience)을 갖도록 훈련하는 과정이라고 생각되며 이는 한의 문헌적으로 養生學의 智力功能訓練法⁴⁵⁾과 가장 밀접한 연관성을 가진다고 보여진다. 이에 따르면 신경을 과도하게 쓰는 경우에는 음악, 미술, 자연경관 관찰 등을 통해 뇌의 휴식과 사용을 조절하고, 노년기에는 바둑, 장기 등 적당한 취미를 가지며, 독서를 통해 대뇌를 훈련하면 인지저하를 예방 및 지연시킬 수 있다고 하였다. 당시 한의학 문헌이 쓰여진 시기의 시대상에서 위와 같은 방법이 인지기능의 감퇴를 예방 및 지연시키는 기전 중의 하나가 오늘날 인지예비능의 개념으로 설명될 수 있을 것으로 사료된다.

이러한 연구결과를 종합하여 향후 몇 가지 적용방안을 생각해 보자면, 첫째로, 인지예비능의 개념을 이용하여 알츠하이머병에 대한 개인적 감수성이 취약한 사람을 분별하여 정밀의료(precision medicine) 또는 개별화된 의료(personalized medicine)에 활용할 수 있는 여지가 있다. 둘째로, 인지예비능의 신경적 기질을 고려하여 뇌의 연결성 변화 또는 뇌네트워크의 변화를 통해 치매 예측 및 조기 진단에 활용할 수 있을 것이다. 셋째로, 이러한 연구결과를 바탕으로 치매 관련 임상연구에서 환자를 스크리닝 하는데 활용할 수 있을 것이다.

마지막으로 연구적으로는, 침, 한약, 명상, 기공 등의 전통 한의학 방법론 뿐만 아니라, 최근의 디지털 트윈이나 디지털 치료제로서 한의학 방법론을 치매연구에 활용할 때, 인지예비능의 개념과 지표, 영상연구에 기반한 신경적 기질 등을 함께 고려하여 연

구를 수행한다면, 한의연구의 기전이나 치료효과를 규명할 때 좀 더 설득력 있고, 양질의 연구가 될 것으로 생각된다. 예를 들어, 한의학적 방법론이 단순히 임상지표의 변화뿐만 아니라, 인지예비능의 신경적 기질로 알려진 뇌네트워크의 연결성의 변화를 유발함을 제시한다면, 적어도 신경영상기법을 활용한 macroscale에서 한의 치료의 기전을 제시할 수 있을 것이다.

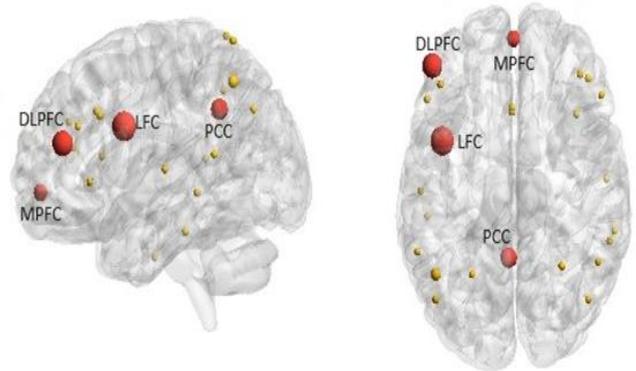


Fig. 4. Main brain regions in the neural substrates of cognitive reserve. Red circles indicate brain seed regions that have been identified at least 3 times; yellow circles indicate brain seed regions that have been identified below 2 times; DLPFC : Dorsolateral prefrontal cortex, LFC : Left frontal cortex, PCC : Posterior cingulate cortex, MPFC : Medial prefrontal cortex.

결론

인지예비능은 치매질환의 병리학적 정도와 임상증상의 발현 시기를 매개하는 주요 인자 중 하나이다. 본 연구는 fMRI를 활용한 인지예비능 관련 임상 연구의 동향을 알아보기 위해 데이터베이스 검색을 통해 수집한 국내외 34개의 논문을 분석하였다. fMRI의 분석방법으로는 주로 ICA, Seed-based 연결성 분석, 그래프 이론 기반 네트워크 분석이 사용되었다. 인지예비능의 측정지표로는 교육, 직업, 지능 외에 다양한 삶의 경험을 반영할 수 있는 Composite score, 설문지 등이 활용되는 추세였다. 인지예비능은 나이, 성별, 유전형 등 치매의 위험인자와 연관성을 보였고, 인지예비능의 신경적 기질은 주로 gLFC, FPCN 중심의 연결성, 네트워크 수준에서는 DMN, DAN, SN 등의 기능적 연결성의 변화와 관련되었다. 이러한 인지예비능의 개념과 신경적 기질에 대한 연구를 통해 알츠하이머병에 대해 더 깊이 이해하고, 향후 한의학적 방법론의 치매질환에 대한 기전 연구에 활용될 수 있기를 기대한다.

Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구입니다(No. NRF-2022R1F1A1061004). 또한 2023년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력 기반 지역혁신 사업의 결과입니다(2022RIS-005).

References

1. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017 Aug;13(8):457-76.
2. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62.
3. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006-12.
4. Ko K, Yi D, Byun MS, Lee JH, Jeon SY, Kim WJ, et al. Cognitive reserve proxies, Alzheimer pathologies, and cognition. *Neurobiol Aging*. 2022 Feb;110:88-95
5. Li X, Cai L, Jiang X, Liu X, Wang J, Yang T, et al. Resting-State fMRI in Studies of Acupuncture. *Evid*

- Based Complement Alternat Med. 2021 Mar 23;2021:6616060.
6. Soldan A, Moghekar A, Walker KA, Pettigrew C, Hou X, Lu H, et al. Resting-State Functional Connectivity Is Associated With Cerebrospinal Fluid Levels of the Synaptic Protein NPTX2 in Non-demented Older Adults. *Front Aging Neurosci.* 2019 Jun 7;11:132.
 7. Soldan A, Pettigrew C, Zhu Y, Wang MC, Bilgel M, Hou X, et al. Association of Lifestyle Activities with Functional Brain Connectivity and Relationship to Cognitive Decline among Older Adults. *Cereb Cortex.* 2021 Oct 22;31(12):5637-51.
 8. Soldan A, Alfini A, Pettigrew C, Faria A, Hou X, Lim C, et al. Actigraphy-estimated physical activity is associated with functional and structural brain connectivity among older adults. *Neurobiol Aging.* 2022 Aug;116:32-40.
 9. Pietzuch M, Bindoff A, Jamadar S, Vickers JC. Interactive effects of the APOE and BDNF polymorphisms on functional brain connectivity: the Tasmanian Healthy Brain Project. *Sci Rep.* 2021 Jul 15;11(1):14514.
 10. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res.* 2012 Jun;24(3):218-26.
 11. Ersoezlue E, Rauchmann BS, Schneider-Axmann T, Wagner M, Ballarini T, Tato M, et al. Lifelong experiences as a proxy of cognitive reserve moderate the association between connectivity and cognition in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2023 Feb;122:33-44.
 12. Benson G, Hildebrandt A, Lange C, Schwarz C, Köbe T, Sommer W, et al. Functional connectivity in cognitive control networks mitigates the impact of white matter lesions in the elderly. *Alzheimers Res Ther.* 2018 Oct 27;10(1):109.
 13. Marin-Marin L, Palomar-García MÁ, Miró-Padilla A, Adrián-Ventura J, Aguirre N, Villar-Rodríguez E, et al. Bilingualism's Effects on Resting-State Functional Connectivity in Mild Cognitive Impairment. *Brain Connect.* 2021 Feb;11(1):30-7.
 14. Martijn P. van den Heuvel, Hilleke E. Hulshoff Pol. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 20, Issue 8, 2010, Pages 519-34.
 15. Smitha KA, Akhil Raja K, Arun KM, Rajesh PG, Thomas B, Kapilamoorthy TR, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J.* 2017 Aug;30(4):305-17.
 16. Jiang J, Liu T, Crawford JD, Kochan NA, Brodaty H, Sachdev PS, et al. Stronger bilateral functional connectivity of the frontoparietal control network in near-centenarians and centenarians without dementia. *Neuroimage.* 2020 Jul 15;215:116855.
 17. Zhu W, Li X, Li X, Wang H, Li M, Gao Z, et al. The protective impact of education on brain structure and function in Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2021 Oct 30;21(1):423.
 18. Liu Y, Wang K, Yu C, He Y, Zhou Y, Liang M, et al. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia.* 2008;46(6):1648-56.
 19. Saxe GN, Calderone D, Morales LJ. Brain entropy and human intelligence: A resting-state fMRI study. *PLoS One.* 2018 Feb 12;13(2):e0191582.
 20. Ewers M, Luan Y, Frontzkowski L, Neitzel J, Rubinski A, Dichgans M, et al. Segregation of functional networks is associated with cognitive resilience in Alzheimer's disease. *Brain.* 2021 Aug 17;144(7):2176-85.
 21. Caldwell JZK, Zhuang X, Leavitt MJ, Banks SJ, Cummings J, Cordes D, et al. Sex Moderates Amyloid and Apolipoprotein ϵ 4 Effects on Default Mode Network Connectivity at Rest. *Front Neurol.* 2019 Aug 20;10:900.
 22. Li X, Zhou S, Zhu W, Li X, Gao Z, Li M, et al. Sex Difference in Network Topology and Education Correlated With Sex Difference in Cognition During the Disease Process of Alzheimer. *Front Aging Neurosci.* 2021 Jun 3;13:639529.
 23. Du W, Ding C, Jiang J, Han Y. Women Exhibit Lower Global Left Frontal Cortex Connectivity Among Cognitively Unimpaired Elderly Individuals: A Pilot Study from SILCODE. *J Alzheimers Dis.* 2021;83(2):653-63.
 24. Li T, Wang B, Gao Y, Wang X, Yan T, Xiang J, et al. APOE ϵ 4 and cognitive reserve effects on the functional network in the Alzheimer's disease spectrum. *Brain Imaging Behav.* 2021 Apr;15(2):758-71.
 25. Bozzali M, Dowling C, Serra L, Spanò B, Torso M, Marra C, et al. The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(1):243-50.
 26. Franzmeier N, Göttler J, Grimmer T, Drzezga A, Áraque-Caballero MA, Simon-Vermot L, et al. Resting-State Connectivity of the Left Frontal Cortex to the Default Mode and Dorsal Attention Network Supports Reserve in Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2017 Aug 7;9:264.
 27. Ye Q, Zhu H, Chen H, Liu R, Huang L, Chen H, et al. Effects of cognitive reserve proxies on cognitive function and frontoparietal control network in subjects with white matter hyperintensities: A cross-sectional functional magnetic resonance imaging study. *CNS Neurosci Ther.* 2022 Jun;28(6):932-41.
 28. Weiler M, Casseb RF, de Campos BM, de Ligo Teixeira CV, Carletti-Cassani AFMK, Vicentini JE, et al. Cognitive Reserve Relates to Functional Network Efficiency in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018 Aug 21;10:255.
 29. Kim Y, Kim SW, Seo SW, Jang H, Kim KW, Cho SH, et al. Effect of education on functional network edge efficiency in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2021 Aug 26; 11(1):17255.
 30. Wang Z; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain Entropy Mapping in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2020 Nov 10;12:596122.
 31. Serra L, Mancini M, Cercignani M, Di Domenico C, Spanò B, Giuliotti G, et al. Network-Based Substrate of Cognitive Reserve in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(1):421-30.
 32. Franzmeier N, Buerger K, Teipel S, Stern Y, Dichgans M, Ewers M, et al. Cognitive reserve moderates the association between functional network anti-correlations and memory in MCI. *Neurobiol Aging.* 2017 Feb;50:152-62.
 33. Dautricourt S, Gonneaud J, Landeau B, Calhoun VD, de Flores R, Poinsnel G, et al. Dynamic functional

- connectivity patterns associated with dementia risk. *Alzheimers Res Ther.* 2022 May 23;14(1):72.
34. Franzmeier N, Caballero MÁA, Taylor ANW, Simon-Vermet L, Buerger K, Ertl-Wagner B, et al. Resting-state global functional connectivity as a biomarker of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav.* 2017 Apr;11(2):368-82.
35. Franzmeier N, Duering M, Weiner M, Dichgans M, Ewers M: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Left frontal cortex connectivity underlies cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease. *Neurology.* 2017 Mar 14;88(11):1054-61.
36. Franzmeier N, Düzel E, Jessen F, Buerger K, Levin J, Duering M, et al. Left frontal hub connectivity delays cognitive impairment in autosomal-dominant and sporadic Alzheimer's disease. *Brain.* 2018 Apr 1;141(4):1186-200.
37. Neitzel J, Franzmeier N, Rubinski A, Ewers M: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Left frontal connectivity attenuates the adverse effect of entorhinal tau pathology on memory. *Neurology.* 2019 Jul 23;93(4):e347-57.
38. Chen H, Zhu H, Huang L, Chen H, Liu R, Qin R, et al. The flexibility of cognitive reserve in regulating the frontoparietal control network and cognitive function in subjects with white matter hyperintensities. *Behav Brain Res.* 2022 May 3;425:113831.
39. Chirles TJ, Reiter K, Weiss LR, Alfini AJ, Nielson KA, Smith JC. Exercise Training and Functional Connectivity Changes in Mild Cognitive Impairment and Healthy Elders. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(3):845-56.
40. Liu T, Spector A, Mograbi DC, Cheung G, Wong GHY. Changes in Default Mode Network Connectivity in Resting-State fMRI in People with Mild Dementia Receiving Cognitive Stimulation Therapy. *Brain Sci.* 2021 Aug 27;11(9):1137.
41. Lv T, You S, Qin R, Hu Z, Ke Z, Yao W, et al. Distinct reserve capacity impacts on default-mode network in response to left angular gyrus-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in the prodromal Alzheimer disease. *Behav Brain Res.* 2023 Feb 15;439:114226.
42. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020 Dec 8;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789.
43. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology.* 1988;23:138-44
44. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2021 Jan;20(1):68-80.
45. Preventive Korean Medicine Textbook Compilation Committee. Preventive Korean Medicine. 3rd edition. Seoul:Gyechuk Munwhasa:2012:578-82.