

정신질환에서 뇌영상의 이해와 전망

김재진^{1,2} · 한기완² · 이정석¹ · 최수희¹

Understanding of Neuroimaging and Its Perspectives in Mental Illnesses

Jae-Jin Kim, MD, PhD,^{1,2} Kiwan Han, PhD,² Jung Suk Lee, MD,¹ Soo Hee Choi, MD¹

ABSTRACT

Neuroimaging in psychiatry encompasses the powerful tools available for the in vivo study of brain structure and function. MRI including the volumetry, voxel-base morphometry(VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) are useful for assessing brain structure, whereas function MRI, positron emission tomography(PET) and magnetoencephalography(MEG) are well established for probing brain function. These tools are well tolerated by the vast majority of psychiatric patients because they provide a powerful but noninvasive means to directly evaluate the brain. Although neuroimaging technology is currently used only to rule in or rule out general medical conditions as opposed to diagnosing primary mental disorders, it may be used to confirm or make psychiatric diagnoses in the future. In addition, neuroimaging may be valuable for predicting the natural course of psychiatric illness as well as treatment response.

KEY WORDS : Neuroimaging · Brain structure · Brain function · Mental illnesses.

서론

현대 과학기술의 발전은 의학적 진단과 치료 분야에도 상당한 변혁을 일으켰다. 그 중의 하나가 영상기술이다. 살아있는 사람의 몸 내부를 높은 해상도로 시각화하는 영상 기술이 발전함에 따라 병의 진단과 치료도 혁신적으로 변화하였다. 특히 단단한 두개골에 쌓여 위치하면서

인간의 정신과 신체를 조종하는 뇌를 영상화하는 기술의 발전은 의학적 발전뿐 아니라 인간을 총체적으로 이해하는 데에도 상당한 기여를 하고 있다. 뇌영상 기술이 일반화된 지난 20여년 사이에 인간의 뇌에 대한 이해 증진의 정도는 가히 혁명적이다. 이에 따라 정신질환의 원인과 병태생리를 밝히려는 노력에도 뇌의 구조적, 기능적 이상을 탐색하는 뇌영상 기법의 가용성은 지속적으로 증대되어 왔다. 본 소고에서는 이러한 뇌영상 기술의 종류와 정

Received : January 10, 2011 / Revised : January 28, 2011 / Accepted : February 1, 2011

Address for correspondence

Jae-Jin Kim, MD, PhD, Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, 712 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel : 02-2019-3341, Fax : 02-3462-4304, E-mail : jaejkim@yonsei.ac.kr

¹연세대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²연세대학교 의과대학 의생명과학부 Department of Biomedical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

신질환 연구에서의 유용성에 대하여 간략하게 살펴보고자 한다.

뇌 영상의 종류와 방법

자기공명영상(Magnetic resonance imaging, 이하 MRI)

MRI는 인체조직내의 물 분자 중 수소원자의 자기모멘트(magnetic moment) 성질을 이용하는 것으로, 강력한 자기장 내에서 고주파(radio frequency)를 발생시키고 이때 수소원자에서 방출되는 에너지를 측정하여 인체의 내부구조를 영상화한다.¹⁾ 전산화단층촬영(computed tomography, 이하 CT)에 비해 공간해상도가 우수하며, 뇌, 척수, 근육, 심장 등과 같은 인체의 연부조직을 관찰하는데 효과적이다. 또한 MRI는 CT와 달리 전리방사선(ionizing radiation)을 방출하지 않기 때문에 방사선 피해가 전혀 없으며, 횡단면(axial plane)뿐만 아니라 관상면(coronal plane)과 시상면(sagittal plane)으로도 영상을 얻을 수 있는 장점이 있다. Lauterbur 등²⁾에 의해 처음 영상이 얻어진 이래 1977년 사람을 대상으로 하는 최초의 연구가 발표되고³⁾ 이후 20여 년간 비약적인 발전을 거듭하였다. 현대에 이르러 자기공명 부피측정법(MRI volumetry), 복셀기반 형태계측(voxel based morphometry, 이하 VBM), 기능자기공명영상(functional MRI, fMRI), 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, 이하 DTI) 등의 다양한 기술이 개발됨에 따라, 이제 MRI 연구는 정신질환의 병태생리 연구에 주요한 축이 되었다.

MR volumetry

이는 뇌 국소적 부위의 부피를 측정하여 특정 질환에서 그 부피가 정상인에 비해 증가 혹은 감소 여부를 통계적 기법으로 알아내는 방법을 일컫는다. 대부분의 정신질환에서 MRI 영상은 눈으로 보기에 별 이상이 나타나지 않으므로, 미세한 구조적 변화를 찾아내기 위하여 이와 같은 방법이 개발되었다. 진단이나 연구에 사용되는 대부분의 의학영상에서 사용자는 관심조직의 크기와 관련된 정보를 얻고 싶어하지만 한 장의 단층 영상 만으로는 우리가 원하는 충분한 임상적 정보를 얻기에는 한계가 있다.⁴⁾ MRI를 통해서 연속적인 단층 영상을 얻을 수 있는데 3D Fourier transform을 이용하는 부피측정 영상화(volumetric imaging) 기법을 통해 3차원 영상을 얻

을 수 있다. 이러한 3차원 영상의 도움을 얻어 연구자가 컴퓨터 상에서 직접적으로 뇌 국소적 부위의 경계를 설정하여 그 부피를 계산한다. 이를 통해 뇌 영역의 크기를 측정되므로, 알츠하이머병(Alzheimer's disease)과 같은 질환의 경과에 따른 뇌 영역 위축을 관측 등에 이용되기도 한다.⁵⁾ 미세한 부피 변화를 수치화할 수 있다는 장점이 있으나, 연구자가 손으로 직접 경계를 설정하므로 데이터의 신뢰도가 문제로 지적될 수 있다.

VBM

뇌 MR 영상을 회백질(gray matter), 백색질(white matter), 뇌척수액(cerebrospinal fluid, 이하 CSF) 등의 분류 영상으로 전환하고, 이를 편평화(smoothing)시킴으로써 조직의 두께가 신호강도를 전환되는 영상을 만든 후, 비교 통계를 통해 뇌 구조 변화를 측정하는 기법이다.⁶⁾ 피험자들의 뇌영상을 표준 템플릿으로 전환하여 특정 뇌 영역의 크기를 비교하는데 경과에 따른 집단 내 변화를 추적하거나 뇌의 신경해부학적 대칭성 등을 측정한다.⁷⁾ MR volumetry와 달리 연구자의 수작업 없이 자동적으로 분석이 진행되므로 신뢰도의 문제가 없다는 장점이 있다. 대표적인 연구로 Maguire 등⁸⁾이 런던 택시기사들의 해마(hippocampus) 크기를 측정하여 이를 공간지각 능력과 연관 지은 연구가 있으며, 이 외에도 다양한 정신질환의 환자를 대상으로 증상의 영향이나 약물의 효과 등을 검증하기 위한 연구가 진행되었다.⁶⁾

fMRI

뇌가 특정한 과제를 수행할 때 국소적으로 작동하는 활성 영역을 측정하는 방법으로 Ogawa⁹⁾에 의해 개발되었다. 신경세포들이 활성화되면 혈류량과 산소소비량이 증가하게 된다.¹⁰⁾ 이에 따라 옥시헤모글로빈(oxyhemoglobin)과 디옥시헤모글로빈(deoxyhemoglobin)의 양이 변화하고, 이는 MR 신호에 변화를 유발한다. 이렇게 얻어지는 blood oxygen level dependent(이하 BOLD) 신호를 통해 뇌의 활성 영역을 알아내는 기술¹¹⁾을 통해 인간의 행동이나 인지기능 및 뇌 연결망(brain connectivity) 등과 관련된 연구들이 활발히 진행되고 있다.¹²⁾

DTI

뇌 영역들간의 해부학적 연결성을 관찰할 수 있는 방법으로 Moseley¹³⁾가 뇌의 백색질에서 물 분자의 확산을

관측한 이래, Filler 등¹⁴⁾에 의해 최초의 영상이 보고되었다. 세포내의 물 분자들의 확산 정도와 방향을 측정하여 이를 영상화 하는데 MRI 내에서 6방향 이상으로 경사자계(gradient magnetic field)를 걸어 영상의 각 픽셀에서 나타나는 3차원적 확산을 계산한다.¹⁵⁾ 주로 백색질에서의 신경섬유(axon)의 분포를 측정하는데 사용되는데, 신경회로의 보존성, 연결성, 방향성과 같은 정보를 제공해 임상에서의 유용성이 부각되고 있다.¹⁴⁾

양전자방출단층촬영(Positron emission tomography, 이하 PET)

MRI, CT와 함께 광범위하게 사용되는 의학영상기법 중 하나로, 주로 암의 진단이나 뇌와 심장의 기능을 측정하는데 사용되고 있다. 양전자를 발생시키는 방사성 동위원소인 탄소(C11), 산소(O15), 질소(N13), 불소(F18) 등으로 만든 방사성 의약품에 주입하면 해당 물질이 대사가 항진된 부위에 모이게 되는데, 방사성 동위원소에서 방출된 양전자는 주위의 다른 전자와 결합하여 소멸하면서 감마선을 방출하게 된다.¹⁶⁾ PET은 이러한 감마선을 검출하여 영상을 재구성하고 이를 3차원 단층 영상으로 나타낸다. Kuhl 등¹⁷⁾에 의해 개념이 도입된 이래 Robertson(1961)에 의해 첫 영상이 촬영되었고, Robertson과 Cho 등에 의해 오늘날의 형태의 PET이 개발되었다.¹⁸⁾ PET은 MRI에 비하여 공간해상도가 비교적 떨어지는 편인데 이를 보완하기 위해 PET과 CT 스캐너를 하나로 결합시킨 PET-CT나 MRI와 결합된 PET-MRI 등이 사용되고 있다.¹⁹⁾

F-18 FDG (fluorodeoxyglucose) PET

포도당 대사를 영상화하기 위해 사용되는 것으로,²⁰⁾ 1970년대 Ido와 Wolf에 의해 최초로 합성되었고, 1976년 이를 이용한 뇌 영상이 보고되었다.²¹⁾ 반감기가 2시간 정도인 F-18은 입자가속기(cyclotron)를 이용해 필요할 때마다 만들어 사용을 하게 되는데, 각종 암의 진단에 널리 사용되고 있다.²²⁾ 개발 초기에 정신질환 연구에 많이 이용되었으나, 비교적 반감기가 길어 기능영상 연구에 한계가 많아 현재에는 많이 이용되지 않는다.

O-15 water PET

뇌의 신경세포가 활성화되면 산소 소비가 증가하게 되는데 이는 혈류의 증가를 유도하게 된다. 정맥주사를 통

해 방사성의약품인 O-15으로 구성된 물을 체내에 주입하면 혈류가 증가된 곳에서 더 강한 신호를 얻게 되는데, 이러한 신호를 검출하여 혈류량의 변화를 영상화할 수 있다.²³⁾ 이를 통해서 특정 과제를 수행하는 동안의 활성화되는 뇌 영역의 관찰을 통해 뇌의 기능적 특성을 규명할 수 있다.²⁴⁾ O-15의 반감기가 2분 정도로 짧기 때문에 반복하여 영상을 얻을 수 있다는 장점 때문에 1990년대 인지활성 연구에 널리 이용되었다. 유사한 측정을 하면서 좀더 정교한 연구가 가능한 fMRI가 일반화 되면서, 현재에는 정신질환 연구에서 O-15 water PET의 유용성은 감소하였다.

Receptor imaging

뇌 신경세포는 신경전달물질을 전달체계를 통해 서로 신호를 주고 받으며 기능을 수행한다. 신호의 교환은 시냅스에서 이루어지면, 이러한 체계에서 신경전달물질의 수송체(transporter)와 수용체(receptor)가 중요한 역할을 한다. 여기서 수송체 혹은 수용체에 작용하는 방사성 동위원소를 포함한 인공물질을 합성해 체내에 투입하면, 신경전달물질 체계의 영상화가 가능하다.²⁵⁾ 특정 수용체들을 위한 인공물질의 예로는 도파민 D2/D3 수용체를 위한 C-11 raclopride, F-18 fallypride, 세로토닌 수용체를 위한 C-11 McN 5652, C-11 DASB, 효소기질인 F-18 DOPA 등이 있다. 현재도 다양한 인공물질들이 개발되고 있는데, 어떤 물질이 개발되느냐에 따라 획득할 수 있는 정보가 다르기 때문에, 신물질 개발에 상당한 공이 들여지고 있는 연구분야이다. 이 연구의 결실에 따라 향후 정신질환의 병태생리에 대한 이해의 정도에 큰 변화가 올 수 있을 것으로 예상되는 획기적인 유망 연구분야로 기대가 되고 있다.

뇌자도(Magnetoencephalography, 이하 MEG)

뇌의 신경세포들이 신호를 주고받으며 생기는 전기적 활동에 따라 발생하는 자기를 측정하는 장비로 MRI, PET과 더불어 진단과 연구에 폭넓게 사용되고 있다.²⁶⁾ 강한 자장이나 방사성 의약품을 사용하지 않기 때문에 비교적 안전하고 MRI나 PET에 비해 뛰어난 시간해상도를 가지고 있다. 뇌 신경의 전기적 신호를 측정하는 뇌파(Electroencephalogram, 이하 EEG)도 뛰어난 시간해상도를 가지고 있지만 전도성이 낮은 두개골을 통과하기 때문에 신호강도의 저하와 왜곡이 발생하는데 비해, MEG에

서의 자기신호는 이러한 문제가 없어 높은 공간해상도를 유지한다. 이에 따라 MEG는 인지과학 연구의 강력한 도구로 각광받고 있으며 시각, 청각, 언어처리 전반의 영역에서 다양한 연구가 진행되고 있다.²⁷⁾ 또한 MEG는 뇌종양 환자의 수술 전 감각, 운동, 청각, 시각 피질의 뇌기능 매핑(mapping)에 사용하여 수술 계획 수립에 이용되기도 한다.²⁸⁾

정신질환에서의 뇌 구조 이상

뇌영상 기술이 발전하기 전까지 많은 정신질환들은 ‘구조적’ 이상이 없이 ‘기능적’ 이상만 있는 것으로 알려져 있었다. 하지만 CT, MRI 등의 기술이 개발되고 그 분석 기법이 발전하면서 많은 정신질환들에 구조적 이상이 있다는 사실이 알려지게 되었다. 정신질환에서 뇌 구조의 이상은 주로 MRI를 통해 이루어지는데, 다양한 장비와 분석기술을 이용하여 평가되고 있다.

뇌 국소적 용적

정신질환에서의 뇌 구조 이상 연구는 우선 특정질환을 가진 환자와 정상인의 구조적 뇌영상을 비교하는 것으로부터 시작되었다. 정신분열병의 경우 CT 연구에서 뇌실 확장이 발견된 이후 많은 연구를 통해 내측두엽(medial temporal lobe)과 상측두이랑(superior temporal gyrus)을 포함한 국소적 피질 용적감소가 있음이 발견되었다.²⁹⁾³⁰⁾ 주요 우울성 장애에서는 메타분석을 통해 해마의 용적 감소가 일관되게 관찰되었다.³¹⁾ 하지만 이러한 뇌의 구조적 이상이 정신질환의 취약자인지, 정신질환의 발병과 이환에 따른 결과인지, 아니면 약물과 같은 요인의 영향인지에 대해서는 단순히 환자군과 정상군을 비교하는 연구로는 파악하기가 힘들었다. 그래서 더욱 정교한 연구 디자인을 통해 그러한 약점을 극복하고자 하는 시도들이 있어 왔다.

우선 정신질환자들의 친척이나 고위험군에 대한 연구를 통해 구조적 뇌영상은 정신질환의 취약성에 대한 정보를 제공해 줄 수 있다. 정신분열병 환자의 친척들을 대상으로 한 연구에서 환자와 유사한 영역에서 뇌용적 감소가 관찰되었으며³²⁾³³⁾ 그 정도는 환자에 비해 작았다. 주요 우울성 장애를 앓은 환자의 자녀에서도 정상군에 비해 해마의 용적이 유의미하게 감소된 것이 증명되었으며 이는 해마의 용적 감소가 주요 우울성 장애의 위

험인으로 작용할 수 있음을 의미한다.³⁴⁾ 또한 정신분열병의 전구기에 해당될 것으로 생각되는 고위험군(ultra high-risk) 환자들을 대상으로 한 연구에서도 정신분열병 환자에서 나타나는 전전두피질, 측두엽, 전대상회(anterior cingulate) 등에서 구조적 이상이 나타나고³⁵⁾ 이를 통해 뇌의 구조적 이상이 정신분열병이 발병하기 전에도 나타난다는 사실을 알게 되었다.

구조적 뇌영상 연구는 유전연구와의 협력을 통해서도 정신질환의 유전적 영향에 대한 정보를 제공해 준다. 그동안 정신분열병의 발병에 관여한다고 알려진 BDNF, COMT, DISC1, APO ε4, IL-1 등과 같은 여러 유전자와 뇌의 구조적 변화 사이에 연관성이 있음이 여러 연구를 통해 밝혀졌다.³⁶⁾ 나아가 유전율(heritability)이 높은 뇌의 구조적 이상의 경우 유전연구에 있어서 표현형(endophenotype)으로 적용될 가능성에 대해서도 제기되고 있다.

초발 정신질환자들을 연구대상으로 정하는 것은 질병 만성화의 영향을 배제하기 위한 방법이다. 정신분열병 연구에서는 초발 환자에서도 만성 환자와 유사하게 내측두엽과 상측두이랑에서 용적감소를 보였다.³⁷⁻³⁹⁾ 이에 더해 약물치료력이 없는 환자에 대한 연구는 뇌 구조에 대한 약물치료의 영향을 배제하게 해 준다. 역시 약물치료력이 없는 초발 정신분열병 환자에서 많은 구조적 뇌영상 연구들이 이루어졌으며,⁴⁰⁾⁴¹⁾ 기존 연구와 크게 다르지 않는 결과를 보고하였다. 이외는 반대로 정신질환의 경과와 치료 약물의 영향을 알아보기 위한 구조적 뇌영상 연구들이 있었다. 정신분열병의 경과에 따른 뇌 구조 이상을 알아보기 위해 환자들을 수년간 관찰한 뒤 관찰 전후의 뇌영상을 비교한 연구에서는 전두엽, 측두엽, 뇌섬엽(insula) 등의 용적이 감소하는 것이 확인되었다.⁴²⁾⁴³⁾ 약물치료의 뇌 구조에 대한 영향에 대해서는 정신분열병 환자들이 전형적 또는 비전형적 항정신병약물에 노출되었을 때 전형적 항정신병약물은 기저핵의 용적을 증가시키고 비전형적 항정신병약물은 기저핵에 이러한 효과를 보이지 않는다는 연구결과가 있었다.⁴⁴⁾

일반적으로 뇌 용적의 감소는 해당 뇌 영역의 기능에 장애를 일으킬 것으로 여겨진다. 하지만 어느 뇌 영역의 역할을 하나로 특정 짓기가 힘들기 때문에 대부분의 연구들에서는 뇌 용적의 감소 정도와 환자의 증상 또는 임상 변인과의 연관성을 분석하게 된다. 정신분열병 환자를 대상으로 한 VBM 연구에서는 전전두피질 용적의 감

소 정도가 심할수록 사고의 유연성이 떨어진다는 것을 입증하였다.⁴⁵⁾ 또한 주요 우울성 장애 환자에 대한 VBM 연구에서도 해마의 용적이 우울증상의 심각도와 연관성을 보인다는 것을 밝혀내었다.⁴⁶⁾

뇌 형태 분석과 신경회로 분포

영상 분석 기법이 발전함에 따라 최근에는 피질의 두께나 피질 이랑 형성(gyrification)의 정도와 같은 피질 형태에 대한 연구도 행해지고 있다. 기존의 회색질 용적 측정법은 미묘한 변화를 알아내기에는 공간적 해상도가 떨어져 개개인에 따른 해부학적 구조의 변이를 고려하기 힘든 점이 제한점으로 지적되었는데 피질의 두께 측정이 가능해지면서 이러한 제한점이 해소되게 되었다. 실제로 많은 연구에서 피질 두께 측정법이 적용되어 정신분열병 환자에서 여러 부위의 피질 두께 저하가 관찰되었다.⁴⁷⁾⁴⁸⁾ 또한 피질 이랑 형성은 만 2세 경에 끝나게 되는 뇌 발달 과정으로 피질 이랑 형성의 정도는 초기 뇌 신경 발달 과정을 알 수 있는 중요한 지표이다. 특히 정신분열병과 같이 발달학적 이상이 시사되는 질환에서는 피질 이랑 형성 정도가 깊은 의미를 가진다고 할 수 있다. 실제로 초발 정신분열병 환자를 대상으로 한 연구에서 해마옆이랑(parahippocampal gyrus)과 혀이랑(lingual gyrus)의 이랑 형성 정도가 증가된 것이 발견되었다.⁴⁹⁾ 이외에도 자동화된 각 뇌 구조의 형태분석(shape analysis) 연구가 최근 시도되고 있으며 정신분열병에서 시상(thalamus)⁵⁰⁾과 해마⁵¹⁾의 형태 이상이 발견되었다.

나아가 최근에는 양식분류(pattern classification) 기법을 통해 각 개인의 뇌영상 데이터를 가지고 정신질환을 진단하려는 시도가 이뤄지고 있다. 최근 연구에서는 20명의 자폐증 환자 뇌영상을 이용하여 자폐증의 뇌 형태 양식을 분석한 뒤 뇌영상으로 자폐증 진단을 90%의 민감도와 80%의 특이도로 성공하여 큰 반향을 일으켰다.⁵²⁾ 정신분열병 환자를 대상으로도 그러한 시도가 있었으나 아직까지 성공적이지는 못했다.⁵³⁾ 하지만 관련 지식의 축적과 기술의 발전에 따라 미래에는 정신분열병을 비롯한 다른 정신질환에서도 뇌영상을 바탕으로 한 진단이 가능해질 것으로 예상된다.

지금까지 뇌의 회백질에 대한 연구가 정신질환에서의 구조적 뇌영상 연구에서 주를 이루었지만 DTI 기법의 개발과 함께 최근에는 백색질에 대한 연구가 증가하고 있다. 백색질은 뇌의 회백질 영역들을 연결해주는 통로

로서 기능하며 회백질 영역들과 함께 신경회로를 형성한다. 이전에는 뇌의 각 영역들을 개별적으로 보았으나 최근 경향은 여러 영역들의 연결성(connectivity)을 중시하기 때문에 백색질 연구가 더 각광을 받고 있다. 정신분열병의 경우 중설에 따르면 대부분의 DTI 연구에서 정신분열병 환자군에서 정상대조군에 비해 감소된 이방성(anisotropy)을 보였으며 이는 해당영역의 백색질내 신경로의 구조적 이상을 의미하는 것이다.⁵⁴⁾

정신질환에서 뇌 기능 이상

인지활성(Cognitive activation)

뇌기능영상 기술이 발전되기 전까지 특정 뇌 부위의 기능을 살펴볼 수 있는 방법은, 뇌내 병변으로 인해 잃게 되는 기능을 관찰하는 제거 방법(ablation paradigm) 뿐이었다. 그러나, PET나 fMRI와 같이 높은 시간해상도 및 공간해상도를 갖는 뇌기능영상 기술들의 발전으로 인해, 뇌영상 촬영 동안 특정 자극이나 과제를 제시하고 이로 인한 신경세포 활동의 변화나 혈류의 변화를 측정하여 뇌 기능을 관찰하는 활성화기법(activation paradigm)을 사용할 수 있게 되었다.⁵⁵⁾ 특정 기능에 해당하는 뇌의 영역을 밝히기 위해서는 기능에 해당하는 '실험 자극'과 이에 대비되는 '대조 자극'이 쌍으로 필요하다. 두 조건 간의 뇌 활성화 차이를 통해 특정 기능을 유추할 수 있기 때문이다. 예를 들어, fMRI 촬영 동안 일정 시간 간격으로 눈을 떴다가 감는 행동을 반복하게 한 후, 눈을 뜨고 있는 구간에서 눈을 감고 있는 구간의 활성화 정도를 감산(subtraction)하게 되면, 눈을 뜨고 있을 때 작용하는 특정 뇌 영역을 조사할 수 있다. 초기에는 시각, 체성감각, 청각 자극 및 운동 영역과 관련된 일차적 수준의 활성화 방법이 사용되었으나, 점차 언어, 주의집중, 상상(mental imagery), 학습 및 기억과 같은 고위 인지기능을 자극으로 사용하면서 인지기능과 관련된 뇌 영역을 밝힐 수 있게 되었다.⁵⁶⁾ 뿐만 아니라 N-back 과제와 같은 인지 연구처럼 같은 인지기능 내에서도 부하 여부에 따른 뇌 활성화도를 비교할 수 있으며,⁵⁷⁾⁵⁸⁾ 정서적인 과정도 간접적으로 관찰하게 되어,⁵⁹⁾⁶⁰⁾ 이를 통해 정신병리를 뇌기능과 연결시켜 설명할 수 있게 되었다.

정신분열병에서 환청의 원인에 대해, 청각 신경계의 이상으로 인해 내부적으로 생성된 감각 지각을 외부원으로 귀인하는 병리 때문이라는 오랜 가설이 있어왔다. Dierks

등⁶¹⁾은 활성 방법을 이용한 fMRI 실험을 통해, 환청이 있을 때 일차 청각영역의 BOLD 신호가 증가하고 환청이 사라졌을 때 동일 영역의 BOLD 신호가 감소하는 것을 밝혀 환청의 병태생리에 대한 직접적 근거를 제시하였다. 식물인간상태인 환자에 '테니스를 치는 상상을 해보라'거나, '집안을 돌아보는 상상을 해보라'는 지시를 주면서 fMRI 촬영을 시행하여 정상인과 같은 부운동영역(supplementary motor area), 해마겔이랑, 후두정엽(posterior parietal lobe), 외측 전운동피질(lateral premotor cortex) 등의 활성화를 관찰함으로써 의식적 자각이 남아있음을 확인하기도 하였다.⁶²⁾ 또한, 정신분열병 환자에 인지치료를 시행한 전후로 주의집중 및 작동기억을 요하는 과제 시의 BOLD 신호를 분석하여, 인지기능의 향상과 함께 증가되는 전전두피질의 활성도를 관찰함으로써 치료효과 판정 및 고위인지기능을 간접 평가하는 도구로서 적용하기도 한다.⁶³⁾

디폴트 모드(Default mode)의 활성

1980년대 중반부터 활발해진 PET 실험에 이어 1990년대 fMRI 촬영법이 상용화되면서, 상기한 바와 같이 특정 인지기능을 요하는 '자극'이나 '과제'를 제시하여 뇌의 활성화를 유도하고, 이를 통해 특정 인지기능에 해당하여 뇌의 영역을 유추하는 방법을 통해 뇌기능을 연구해왔다. 그렇다면, 의도적인 사고 및 행동을 하지 않고 있을 때, 즉 아무런 자극에도 노출되지 않고 편안한 상태에 있을 때 뇌는 어떤 상태일까? 2001년 Raichle 등⁶⁴⁾이 이를 '디폴트 모드'라 명명하면서 뇌의 휴지(resting) 상태에 대한 연구가 활발해지기 시작했다. 뇌영상 촬영 동안 특정 자극을 제시하지 않고, 깨어 있으나 멍하게 눈을 감고 있게 하거나 시각 고정(visual fixation)만 시킨 상태에서의 뇌의 활동을 분석하는 것이다. 수년 동안 자극 제시 동안 활성화되는 영역을 통해 뇌의 기능을 연구하던 뇌과학자들은, 자극의 종류와 상관없이 목표지향적인 활동 시에 공통적으로 활성도가 떨어지는 뇌영역이 있다는 것을 발견했다.⁶⁴⁾ 즉, 후대상피질/췌기앞소엽(posterior cingulate cortex/precuneus), 내측 전전두피질(medial prefrontal cortex), 내측/외측/하두정엽(medial/lateral/inferior parietal cortex) 등의 영역들이다. 이들 영역은 뇌의 활성화를 위해 제시된 자극 과제 동안 공통적으로 활성저하를 보이며,⁶⁴⁾ 휴지기에는 높은 기능적 연결도(functional connectivity)를 보이는 '네

트워크'를 이루고 있음이 발견되었다.⁶⁵⁾ 이러한 휴지기의 뇌 활동성, 즉 깨어있지만 주의집중 및 목표지향적 과제를 하고 있지 않을 때의 상태를 디폴트 모드라 하고,⁶⁴⁾ 이들 영역의 기능적 연결을 디폴트 모드 네트워크(Default mode network, 이하 DMN)라고 한다.⁶⁶⁾ 뇌는 어떠한 입-출력이 없는 상태에서도 활발히 활동하고 있음이 밝혀졌고,⁵⁵⁾ 최근 연구를 통해 휴지기 동안 활성화를 보이면서 네트워크를 이루고 있고 통일되게 0.1Hz 미만의 저주파 진동(oscillation)을 보이는 영역들을 DMN으로 구분하고 있다.⁶⁵⁾

그렇다면 DMN의 기능은 무엇일까? DMN의 영역 중, 가장 명확하게 구분되는 후대상피질/췌기앞소엽과 내측 전전두피질, 두 영역은 자신과 관련된 자극 혹은 감정적 자극의 처리와 같은 자기성찰적인(introspective) 과정과 관련되어 있고, 외부 자극과 관련되어 집중이 필요할 때 활성저하를 보인다.⁶⁴⁾⁶⁷⁾ 특히, 후대상피질에서 과제 수행과 관련된 활성저하의 감소는 수행오류(performance error)를 예측할 수 있었다는 실험결과를 통해 DMN이 실제 수행과 관련된 의미가 있음을 알 수 있다.⁶⁸⁾ DMN의 전방부와 후방부 간의 상호작용은 신경세포의 유기적 연결일 수 있고,⁶⁹⁾ 단순히 자기와 관련된 정신 작용, 즉 정신적 유랑(mental wandering) 상태를 나타내는 것일 수도 있다.⁶⁷⁾⁷⁰⁾ DMN의 이상 소견은 여러 방식으로 정신과적 질환의 병태생리와 연관되어 있다.⁶⁵⁾ 과제 수행 시 활성화 되는 영역들과 반대로 활성저하를 보이는 DMN 사이의 관계 양상의 변화,⁷¹⁻⁷³⁾ DMN을 이루는 영역들 사이의 연결성 저하,⁷⁴⁾⁷⁵⁾ DMN 기능의 변화⁷⁶⁾⁷⁷⁾ 등이 모두 정신병리적인 증상 발생에 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있다. 예를 들면, DMN의 변화소견이 정신분열병의 양성증상과 상관성을 보이거나,⁷⁶⁾ 알츠하이머형 치매에서 인지기능 과제와 관련된 DMN 영역의 저하소견이 기억력 저하 및 APOE ε4의 존재와 연관이 있음을 통해 DMN의 이상이 치매 위험과 연관되어 있음을 시사하기도 하였다.⁷⁸⁾

기능적 연결성(Functional connectivity)

한편, 별개의 뇌 영역들이 같은 인지기능을 수행하기 위해 어떻게 기능적으로 연결되어 있는지는 뇌과학에서 중요한 관심사였다.⁶⁵⁾ 뇌세포들은 독립적으로 존재하거나 역할을 수행하기보다 구심성(afferent)/원심성(efferent) 연결을 통해 특정 기능을 수행하므로, 기능적 연결도

(functional connectivity)란 이들 상호작용의 기능적 힘 (functional strength)이라 할 수 있다.⁷⁹⁾ 우리는 fMRI를 통해 BOLD 신호를 측정된 뒤, 이를 신경세포의 활동을 나타내는 간접적인 지표로 사용하고 있다. 이러한 맥락에서 기능적 연결도는 해부학적으로 분리된 뇌영역들의 BOLD 신호 파동(fluctuation) 간의 시간적 및 공간적 상관도라 할 수 있다.⁵⁵⁾ Greicius 등⁸⁰⁾은 fMRI와 DTI를 결합하는 방법으로, BOLD 신호로 측정된 휴지기의 기능적 연결도가 구조적 연결도를 반영한다고 밝히기도 했다. 물론, 기능적 연결도는 휴지기의 기능적 연결뿐 아니라, 과제와 관련되어 활성화되는 뇌영역에서도 적용되며,⁸¹⁾⁸²⁾ 행동 결과 뿐 아니라, 유전형 및 성격과 연관하여 연구되기도 한다.⁸³⁾ DMN처럼 별개의 뇌영역들이 기능적으로 연결되어 있는 이유에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없으나, 자주 함께 작업하는 영역들 간의 조정과 신경세포의 유기적 연결,⁵⁵⁾ 특정 과제에 따라 매개되는 이전의 연결도를 기억하거나 앞으로 사용될 연결도를 예견,⁵⁵⁾⁸⁴⁾⁸⁵⁾ 혹은 내적 집중과 외적 집중 사이의 과정을 조절하는 역할 등이 제시되고 있다.⁸⁶⁾ 정신병리와 관련된 기능적 연결도의 저하 및 변화에 대한 연구 역시 활발히 진행 중이다.⁸⁷⁾⁸⁸⁾ 산후우울증 환자에서 부정감정의 얼굴 사진을 처리할 때, 전전두피질과 편도체의 연결도가 저하되어 있음을 연구하거나,⁸⁹⁾ 알코올 의존환자에서 베르니케 뇌증(Wernicke's encephalopathy)이 존재할 시 유두체(mammillary body)와 시상과의 휴지기 기능연결도가 저하되고,⁸⁸⁾ 티아민 보충치료 후 베르니케 뇌증의 회복과 함께 두 영역 사이의 기능연결도가 회복됨을 연구하기도 하였다.⁹⁰⁾

결 론

이제까지 여러 뇌영상 기술과 현 단계에서의 정신질환 평가에 대한 뇌영상 평가의 현주소에 대하여 간략히 살펴보았다. 현 단계에서 불가피한 의문은 과연 뇌영상 기술이 정신질환의 임상적 진단과 치료에 도움을 주어 환자와 가족들의 삶의 질을 증진하는데 기여하겠는가에 있다. 현재로서는 그 유용성이 연구적 목적에 한정되어 있고, 임상적 가치는 제한적이기 때문에 이러한 의문은 어쩔 수 없는 일이다. 중추신경계는 구조적 및 기능적 체계들이 복잡하게 상호작용하고 있으므로, 어떤 정신질환의 원인을 밝히는데 있어서 특정 부위에 한정된 손상이나, 특정

신경전달물질 체계만의 특이적 이상이 발견되지 않는 것이 당연할 수 있다. 사실 이는 비단 뇌영상만의 문제가 아니라 어떠한 생물학적 연구에서도 유사하게 나타나는 공통적 한계점이다. 즉, 특정 정신질환의 생물학적 이상의 근거는 확실하게 발견이 되지만 일관된 진단적 표지자(marker)는 발견되지 않고 있다. 이러한 점에서 최근에 연구 경향 중의 하나인 뇌영상-유전자 연계 연구는 현재의 문제점을 극복하기 위한 노력의 하나로 볼 수 있다. 현재에도 두 연구 분야는 정신질환의 생물학적 연구의 주요한 두 축을 이루고 있지만, 향후 둘을 연계한 연구의 활성화는 일관된 진단적 표지자를 찾는 데 큰 역할을 할 것으로 기대가 된다.

중심 단어 : 뇌영상 · 뇌구조 · 뇌기능 · 정신질환.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

참고문헌

1. Novelline RA, Squire LF. Squire's Fundamentals of Radiology. 5th ed. Massachusetts, USA: Harvard University Press;2004.
2. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. Nature 1973;242:190-191.
3. Hinshaw WS, Bottomley PA, Holland GN. Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance. Nature 1977;270:722-723.
4. Lipton ML. Totally Accessible MRI: A User's Guide to Principles, Technology, and Applications. 1st ed. New York, USA: Springer;2008.
5. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. Br J Radiol 2007;80:S71-S77.
6. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. Neuroimage 2000;11:805-821.
7. Watkins KE, Paus T, Lerch JP, Zijdenbos A, Collins DL, Neelin P, et al. Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. Cereb Cortex 2001;11:868-877.
8. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:4398-4403.
9. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci U S A 1992; 89:5951-5955.

10. Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol* 1890;11:85-158.
11. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:5675-5679.
12. Folstein M, Folstein S. Functional expressions of the aging brain. *Nutr Rev* 2010;68 Suppl 2:S70-S73.
13. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990;176:439-445.
14. Filler AG, Bell BA. Axonal transport, imaging, and the diagnosis of nerve compression. *Br J Neurosurg* 1992;6: 293-295.
15. Filler A. Magnetic resonance neurography and diffusion tensor imaging: origins, history and clinical impact of the first 50,000 cases with an assessment of efficacy and utility in a prospective 5,000-patient study group. *Neurosurgery* 2009;65:A29-A43.
16. Cherry S, Dahlbom M. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. 1st ed. New York, USA: Springer;2006.
17. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology* 1975;114:89-98.
18. Cho ZH, Chan JK, Eriksson L. Circular ring transverse axial positron camera for 3-dimensional reconstruction of radionuclides distribution. *IEEE Trans Nucl Sci* 1976; 23:613-622.
19. Pichler BJ, Judenhofer MS, Pfannenbergl C. Multimodal imaging approaches: PET/CT and PET/MRI. *Handb Exp Pharmacol*;2008:109-132.
20. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al. The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 1979;44:127-137.
21. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med* 2002;32:6-12.
22. Som P, Atkins HL, Bandoyadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980;21:670-675.
23. Herscovitch P, Markham J, Raichle ME. Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O: I. Theory and error analysis. *J Nucl Med* 1983;24:782-789.
24. Ricker JH, Müller RA, Zafonte RD, Black KM, Millis SR, Chugani H. Verbal recall and recognition following traumatic brain injury: a [0-15]-water positron emission tomography study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001;23: 196-206.
25. Morris ED, Fisher RE, Alpert NM, Rauch SL, Fischman AJ. In vivo imaging of neuromodulation using positron emission tomography: optimal ligand characteristics and task length for detection of activation. *Hum Brain Mapp* 1995;3:35-55.
26. Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science* 1972;175:664-666.
27. Sutherling WW, Crandall PH, Dorcey TM, Becker DP, Levesque MF, Barth DS. The magnetic and electric fields agree with intracranial localizations of somatosensory cortex. *Neurology* 1988;38:1705-1714.
28. de Jongh A, Baayen JC, de Munck JC, Heethaar RM, Vandertop WP, Stam CJ. The influence of brain tumor treatment on pathological delta activity in MEG. *Neuroimage* 2003;20:2291-2301.
29. Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn ML, Jellema K, Kahn RS. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 2000;157:416-421.
30. Flaum M, Swayze VW 2nd, O'Leary DS, Yuh WT, Herhardt JC, Arndt SV, et al. Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:704-714.
31. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:41-54.
32. Keshavan MS, Dick E, Mankowski I, Harenski K, Montrose DM, Diwadkar V, et al. Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58:173-183.
33. Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, et al. Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:839-849.
34. Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:270-276.
35. Jung WH, Jang JH, Byun MS, An SK, Kwon JS. Structural brain alterations in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review of magnetic resonance imaging studies and future directions. *J Korean Med Sci* 2010;25: 1700-1709.
36. Kaymaz N, van Os J. Heritability of structural brain traits an endophenotype approach to deconstruct schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2009;89:85-130.
37. DeLisi LE, Hoff AL, Schwartz JE, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM, et al. Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1991;29: 159-175.
38. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazoni P, et al. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry*

- 1998;155:1384-1391.
39. Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE, Aguilár E, Dick EL, Schooler NR, et al. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *J Psychiatr Res* 1998;32:161-167.
 40. Ebdrup BH, Glenthøj B, Rasmussen H, Aggernaes B, Langkilde AR, Paulson OB, et al. Hippocampal and caudate volume reductions in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:95-104.
 41. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Bongers M, Schnack HG, Mandl RC, Van Haren NE, et al. Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br J Psychiatry Suppl* 2002;43:s66-s72.
 42. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:145-152.
 43. Takahashi T, Wood SJ, Soulsby B, McGorry PD, Tanino R, Suzuki M, et al. Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:49-56.
 44. Seherk H, Falkai P. Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:145-150.
 45. Bonilha L, Molnar C, Horner MD, Anderson B, Forster L, George MS, et al. Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;101:142-151.
 46. Cheng YQ, Xu J, Chai P, Li HJ, Luo CR, Yang T, et al. Brain volume alteration and the correlations with the clinical characteristics in drug-naïve first-episode MDD patients: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett* 2010;480:30-34.
 47. Narr KL, Toğa AW, Szeszko P, Thompson PM, Woods RP, Robinson D, et al. Cortical thinning in cingulate and occipital cortices in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;58:32-40.
 48. Nesvåg R, Lawyer G, Varnäs K, Fjell AM, Walhovd KB, Frigessi A, et al. Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2008;98:16-28.
 49. Schultz CC, Koch K, Wägnér G, Roebel M, Nenadic I, Gaser C, et al. Increased parahippocampal and lingual gyrification in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;123:137-144.
 50. Qiu A, Zhong J, Graham S, Chia MY, Sim K. Combined analyses of thalamic volume, shape and white matter integrity in first-episode schizophrenia. *Neuroimage* 2009;47:1163-1171.
 51. Qiu A, Tuan TA, Woon PS, Abdul-Rahman MF, Graham S, Sim K. Hippocampal-cortical structural connectivity disruptions in schizophrenia: an integrated perspective from hippocampal shape, cortical thickness, and integrity of white matter bundles. *Neuroimage* 2010;52:1181-1189.
 52. Ecker C, Marquand A, Mourão-Miranda J, Johnston P, Daly EM, Brammer MJ, et al. Describing the brain in autism in five dimensions—magnetic resonance imaging-assisted diagnosis of autism spectrum disorder using a multiparameter classification approach. *J Neurosci* 2010;30:10612-10623.
 53. Yoon U, Lee JM, Im K, Shin YW, Cho BH, Kim IY, et al. Pattern classification using principal components of cortical thickness and its discriminative pattern in schizophrenia. *Neuroimage* 2007;34:1405-1415.
 54. Kanaan RA, Kim JS, Kaufmann WE, Pearlson GD, Barker GJ, McGuire PK. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;58:921-929.
 55. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-711.
 56. Le Bihan D, Jezzard P, Haxby J, Sadato N, Rueckert L, Mattay V. Functional magnetic resonance imaging of the brain. *Ann Intern Med* 1995;122:296-303.
 57. Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005;26:231-239.
 58. Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003;53:25-38.
 59. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:843-853.
 60. Taylor SF, Phan KL, Britton JC, Liberzon I. Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:984-995.
 61. Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999;22:615-621.
 62. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402.
 63. Haut KM, Lim KO, MacDonald A 3rd. Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1850-1859.
 64. 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.
 65. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:279-296.
 66. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad*

- Sci U S A 2003;100:253-258.
67. Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:685-694.
 68. Eichele T, Debener S, Calhoun VD, Specht K, Engel AK, Hugdahl K, et al. Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:6173-6178.
 69. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004;304:1926-1929.
 70. Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 2007;315:393-395.
 71. Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 2007;97:194-205.
 72. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:332-337.
 73. Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage* 2008;39:527-537.
 74. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb Cortex* 2008;18:1856-1864.
 75. 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.
 76. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:450-457.
 77. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 2007;62:429-437.
 78. Pihlajamäki M, O’Keefe K, Bertram L, Tanzi RE, Dickerson BC, Blacker D, et al. Evidence of altered posteromedial cortical fMRI activity in subjects at risk for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:28-36.
 79. Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage* 2003;19:466-470.
 80. 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.
 81. Hampson M, Tokoglu F, Sun Z, Schafer RJ, Skudlarski P, Gore JC, et al. Connectivity-behavior analysis reveals that functional connectivity between left BA39 and Broca’s area varies with reading ability. *Neuroimage* 2006;31:513-519.
 82. Ranganath C, Heller A, Cohen MX, Brozinsky CJ, Rissman J. Functional connectivity with the hippocampus during successful memory formation. *Hippocampus* 2005;15:997-1005.
 83. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005;8:828-834.
 84. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9673-9678.
 85. Raichle ME, Gusnard DA. Intrinsic brain activity sets the stage for expression of motivated behavior. *J Comp Neurol* 2005;493:167-176.
 86. Fransson P. How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia* 2006;44:2836-2845.
 87. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *Brain* 2010;133:1352-1367.
 88. Kim E, Ku J, Namkoong K, Lee W, Lee KS, Park JY, et al. Mammillothalamic functional connectivity and memory function in Wernicke’s encephalopathy. *Brain* 2009;132:369-376.
 89. Moses-Kolko EL, Perlman SB, Wisner KL, James J, Saul AT, Phillips ML. Abnormally reduced dorsomedial prefrontal cortical activity and effective connectivity with amygdala in response to negative emotional faces in postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2010;167:1373-1380.
 90. Kim E, Ku J, Jung YC, Lee H, Kim SI, Kim JJ, et al. Restoration of mammillothalamic functional connectivity through thiamine replacement therapy in Wernicke’s encephalopathy. *Neurosci Lett* 2010;479:257-261.