

# 대뇌 피질에서 편두통 환자의 저차원 기능적 연결성 패턴 변화와 신경전달물질 간의 관계 연구

이채현<sup>1</sup>, 이미지<sup>2</sup>, 박보용<sup>3,4\*</sup>

인하대학교 통계학과<sup>1</sup>

서울대학교병원 신경과<sup>2</sup>

인하대학교 데이터사이언스학과<sup>3</sup>

기초과학연구원 뇌과학이미징연구단<sup>4</sup>

## Low-dimensional cortical functional connectivity alterations and associations with neurotransmitter distributions in migraine

Chae Hyeon Lee<sup>1</sup>, Mi Ji Lee<sup>2</sup>, and Bo-yong Park<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Statistics, Inha University, Incheon, Republic of Korea

<sup>2</sup>Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

<sup>3</sup>Department of Data Science, Inha University, Incheon, Republic of Korea

<sup>4</sup>Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science, Suwon, Republic of Korea

\*boyong.park@inha.ac.kr

### Abstract

Migraine is a neurological condition characterized by episodic headaches. Functional magnetic resonance imaging studies observed perturbations in regional brain connectivity in migraine patients, but the network-wise disorganization has not been fully investigated. Here, we examined functional connectivity alterations in migraine patients along the representative cortical axes using dimensionality reduction techniques, and associated the disturbed patterns with neurotransmitter distributions.

### 1. 연구 배경

편두통이란 일측성, 박동성 통증이 일정 시간 이상 지속되는 두통이다. 편두통은 따로 분류된 특정한 검사 방법은 없지만, 뇌에 영향을 미치는 질병이므로, 진단을 내리기 위해 뇌와 관련된 측정 방법을 이용할 수 있다 [1]. 그 방법 중 하나로 자기공명영상에 있는데, 이는 뇌의 산소 포화도를 갖고 뇌의 기능을 측정하는 영상 기법이다. 대뇌 피질 영역에서 환자군의 기능적 연결성 패턴 변화를 살펴보기 위한 기존 연구들은 그래프 이론이라는 방법을 사용하여 패턴 변화를 포착했다 [2]. 비교적 최신 기법인 그래디언트라는 방법이 있는데, 이는 차원 축소 기법의 일환으로써 주로 전뇌 영역에 걸친 분석에서 사용되며 이를 이용한 분석 결과는 견고하고, 고차원 기능적 연결성 데이터를 저차원으로 매핑한 후, 분석 및 해석을 용이하게 해준다. 또한 영상학적 결과에 생물학적 기전을 유추하기 위한 방법으로써 신경전달물질 분포와의 연관성을 살펴볼 수 있다. 이러한 매핑은 결국 미세구조와 기능적 연결성 간의 새로운 통찰력을 제공한다.

### 2. 연구 방법

삼성서울병원으로부터 성별과 나이를 맞춘 50명의 환자군 데이터(평균 ± 표준편차 나이 = 33.5 ± 9.11살; 70% 여성)과 50명의 정상군 데이터(나이 = 33.5 ± 9.11살)를 확보하였다. 참가자들은 T1 강조 영상과 휴식 상태에서의 기능적 자기공명영상을 촬영하였다. 이 데이터는 FuNP 소프트웨어를 사용하여 전처리되었고, 여기서 전처리 과정은 분할, 정합, 움직임 보정, 잡음 제거, 정규화, 밝기 조정 등을 포함하였다 [3]. 전처리된 데이터는 피질 리본으로 제한된 볼륨에서 표면으로의 매핑 알고리즘을 거쳐 피질 표면에 매핑하였다. Schaefer 200 아틀라스를 사용하여 정의된 뇌 영역들을 기반으로 하여 [4], 시계열 데이터를 추출하고 다른 노드들 간 시계열 데이터의 선형 상관 관계를 계산하여 연결성 행렬을 만들었고, 피셔의 z-변환을 적용했다. 비선형 차원 축소 기법인 diffusion map embedding 알고리즘을 적용해, 기능적 연결성 행렬을 저차원 공간으로 투영시켜 저차원 고유벡터를 만들고, 개인의 고유벡터를 템플릿 고유벡터에 정렬시켰다 [5]. 전체 데이터의 정보를 충분히 설명하는 몇 개의 고유벡터를 선택하고, 나이와 성별을 통제하면서 다변량 분석을 이용하여 환자군과 정상군 사이의 고유벡터 값들을

비교했다. 뇌 영역들 간 다중 비교 오차는 false discovery rate (FDR) < 0.05를 사용하여 보정하였다.

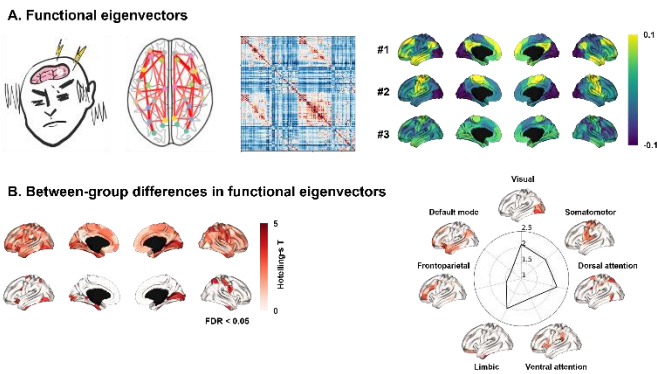


그림 1. 기능적 연결성 패턴과 정상, 환자 그룹 간 패턴 차이. (a) 왼쪽: 편두통을 앓고 있는 환자 그림과 기능적 연결성 모식도, 가운데: 기능적 연결성 행렬, 오른쪽: 저차원 고유벡터. (b) 왼쪽: 고유벡터의 그룹 간 차이, 오른쪽: 7개의 커뮤니티로 정렬된 그룹 차이.

다음으로, 피질 영역에서 편두통의 구별되는 패턴과 생물학적 기전과의 연관성을 알아보기 위해 상관 분석을 실시하였다. 신경전달물질의 정보를 담은 수용체 데이터를 얻어 [6] 그룹 간 고유벡터 차이와의 피어슨 상관 계수를 계산하였다. 상관계수의 유의성은 1000번의 spin-permutation 검정을 통해 계산하였고, 다중 비교 오차를 줄이기 위해 FDR < 0.05를 사용하였다.

### 3. 연구 결과

차원 축소 기법을 이용해서, 우리 세 개의 고유벡터를 얻었다(61.36%의 설명력). 첫 번째 고유벡터는 sensory-transmodal 축, 두 번째는 sensory-visual, 그리고 세 번째는 뇌에서 multiple demand network-rest를 보여준다 (그림 1a, 오른쪽). 다변량 분석은 편두통 환자군과 정상군 사이 세 개의 고유벡터를 비교했고, 초기 시각 영역과 운동 영역 그리고 측두엽 피질에서 유의한 그룹 간 차이 (FDR < 0.05)를 보였다 (그림 1b). 7개의 기능적 커뮤니티에 따라 값들을 정렬하여 ventral attention network에서 가장 높은 차이가 나타났고, 그 다음으로 시각과 대뇌변연계에서 높은 차이가 나타났다.

신경전달물질과의 연관성 분석에서는 5HT6, 5HTT, A4B2, CB1, D2, H3, M1, mGluR5, MOR, NMDA에서 유의한 결과를 보였다(표 1). 이를 통해 이 분자 수준의 물질들이 편두통에 영향을 미칠 수 있고, 생물학적 기전과 관련이 있다고 볼 수 있다. 구체적으로, 5HTT는 양의 상관관계를 갖는 것으로 보아, 편두통의 강도와 관련 있을 수 있고, 반대로 나머지 요소들은 음의 상관관계를 갖기 때문에, 편두통 완화와 관련이 있음을 유추할 수 있다.

표 1. 신경전달물질 분포와 고유벡터의 그룹 차이 간의 연관성

	5HT1a	5HT1b	5HT2a	5HT4	5HT6	5HTT	A4B2
r_val	-0.1	-0.07	0.06	0.02	<b>-0.24</b>	<b>0.13</b>	<b>-0.2</b>
p_val	0.13	0.27	0.26	0.38	<b>0.03</b>	<b>0.05</b>	<b>0.03</b>
	<b>CB1</b>	D1	<b>D2</b>	DAT	GABAa	<b>H3</b>	
r_val	<b>-0.23</b>	-0.09	<b>-0.14</b>	0.02	0.07	<b>-0.16</b>	
p_val	<b>0.03</b>	0.17	<b>0.05</b>	0.38	0.26	<b>0.05</b>	
	<b>M1</b>	<b>mGluR5</b>	<b>MOR</b>	NET	<b>NMDA</b>	VAcHT	
r_val	<b>-0.16</b>	<b>-0.21</b>	<b>-0.2</b>	-0.03	<b>-0.17</b>	-0.05	
p_val	<b>0.05</b>	<b>0.05</b>	<b>0.05</b>	0.38	<b>0.05</b>	0.32	

### 4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단 기본연구 (NRF-2021R1F1A10523030), 정보통신기획평가원 지원 인하대학교 인공지능융합연구센터 (2020-0-01389), 인공지능혁신허브 (2021-0-02068), 기초과학연구원 (IBS-R015-D1)의 지원을 받아 수행하였음.

### 5.참고 문헌

- [1] T. Sprenger and D. Borsook, "Migraine changes the brain: Neuroimaging makes its mark," *Current Opinion in Neurology*, vol. 25, no. 3. pp. 252–262, Jun. 2012. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283532ca3.
- [2] M. J. Lee, B.-Y. Park, S. Cho, H. Park, S.-T. Kim, and C.-S. Chung, "Dynamic functional connectivity of the migraine brain: a resting-state functional magnetic resonance imaging study," *Pain*, vol. 160, no. 12, Dec. 2019, doi: 10.1097/j.pain.0000000000001676.
- [3] B. Y. Park, K. Byeon, and H. Park, "FuNP (fusion of neuroimaging preprocessing) pipelines: A fully automated preprocessing software for functional magnetic resonance imaging," *Front. Neuroinform.*, vol. 13, Feb. 2019, doi: 10.3389/fninf.2019.00005.
- [4] A. Schaefer *et al.*, "Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI," *Cereb. Cortex*, vol. 28, no. 9, pp. 3095–3114, Sep. 2018, doi: 10.1093/cercor/bhx179.
- [5] R. Vos de Wael *et al.*, "BrainSpace: a toolbox for the analysis of macroscale gradients in neuroimaging and connectomics datasets," *Commun. Biol.*, vol. 3, no. 1, Dec. 2020, doi: 10.1038/s42003-020-0794-7.
- [6] J. Y. Hansen *et al.*, "Mapping neurotransmitter systems to the structural and functional organization of the human neocortex," *bioRxiv*, p. 2021.10.28.466336, 2021.