

수면 뇌파-기능자기공명영상 동기화 측정과 신호처리 기법을 통한 수면 단계별 뇌연결망 연구

The Feasibility for Whole-Night Sleep Brain Network Research Using Synchronous EEG-fMRI

김중일^{1,2} · 박범희³ · 윤 탁⁴ · 박해정^{2,5,6}

Joong Il Kim,^{1,2} Bumhee Park,³ Tak Youn,⁴ Hae-Jeong Park^{2,5,6}

■ ABSTRACT

Objectives: Synchronous electroencephalogram (EEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been used to explore sleep stage dependent functional brain networks. Despite a growing number of sleep studies using EEG-fMRI, few studies have conducted network analysis on whole night sleep due to difficulty in data acquisition, artifacts, and sleep management within the MRI scanner.

Methods: In order to perform network analysis for whole night sleep, we proposed experimental procedures and data processing techniques for EEG-fMRI. We acquired 6-7 hours of EEG-fMRI data per participant and conducted signal processing to reduce artifacts in both EEG and fMRI. We then generated a functional brain atlas with 68 brain regions using independent component analysis of sleep fMRI data. Using this functional atlas, we constructed sleep level dependent functional brain networks.

Results: When we evaluated functional connectivity distribution, sleep showed significantly reduced functional connectivity for the whole brain compared to that during wakefulness. REM sleep showed statistically different connectivity patterns compared to non-REM sleep in sleep-related subcortical brain circuits.

Conclusion: This study suggests the feasibility of exploring functional brain networks using sleep EEG-fMRI for whole night sleep via appropriate experimental procedures and signal processing techniques for fMRI and EEG. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2018 ; 25(2) : 82-91**

Key words: Sleep · EEG · Resting state fMRI · EEG-fMRI · Brain network · Functional connectivity.

82

서 론

수면은 인간의 하루 생활 중 약 1/3을 차지하며, 인간을 비롯한 모든 생물에 있어 생명 유지를 위해 필수적 과정 중의 하나이다. 오랜 기간 동안 수면의 생리적 병리적 연구가 진

행되어 왔는데 동물 연구에 의존하는 경우가 많고 인간 뇌와 관련한 수면 기전에 대한 연구는 아직도 많이 부족한 실정이다. 기존 신경과학적 연구들에 의하면 수면은 심장 운동, 호흡, 체온 유지와 같은 항상성 유지(homeostatic process)와 일주기(circadian process)에 관여하는 양 기전들에 의해 조

Received: November 21, 2018 / **Revised:** December 8, 2018 / **Accepted:** December 10, 2018

본 논문은 연세대학교 의과대학 2014년도 장기해외연수교수연구비에 의하여 이루어졌음(6-2014-0005). 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 뇌과학기술원천사업(No. NRF-2017M3C7A1049051).

¹한국한의학연구원 미래의학부 *Future Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Korea*

²연세대학교 의과대학 BK21 PLUS 의과학과 *BK21 PLUS Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

³아주대학교 의과대학 의료정보학과 *Department of Biomedical Informatics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

⁴동국대학교 의과대학 일산병원 정신건강의학과 *Department of Psychiatry, Dongguk University Ilsan Hospital, Ilsan, Korea*

⁵연세대학교 의과대학 핵의학교실 *Department of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

⁶연세대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Corresponding author: Hae-Jeong Park, Department of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: 02) 2228-2363, Fax: 02) 2227-8354, E-mail: parkhj@yonsei.ac.kr

절되는 것으로 알려져 왔다(Sakurai 2005 ; Saper 등 2005a ; Tononi와 Cirelli 2006). 이러한 조절들에는 간뇌, 시상하부와 전뇌기저부(basal forebrain)로 이어지는 뇌심부 신경회로와 그 회로에서 대뇌피질로 연결되는 뇌 신경망이 핵심적인 역할을 담당하는 것으로 알려진다(Gvilia 2010 ; Saper 등 2005b ; Sejnowski와 Destexhe 2000). 이와 같이 수면에 관한 최근 뇌 연구는 뇌 회로, 뇌 연결망의 측면에서 다루어지는 경향이 있다.

근래 들어 뇌의 구조와 기능에 대해 네트워크 측면에서 접근하는 방법론이 급속하게 확산되고 있다(Bullmore와 Sporns 2009 ; Spormaker 등 2010). 이는 다양한 인지과정이 각 뇌 영역 간의 정보 교환과 통합을 통해 뇌 연결망 안에서 이루어 지기 때문이라 할 수 있다(Sporns 2011). 뇌연결망 연구들이 밝힌 바에 의하면 뇌는 모듈 및 계층 형 뇌 연결망 구조에 의해 조직되고 뇌 영역 간의 글로벌 및 로컬 상호 작용에 의해 다양한 뇌 기능이 생성된다(Park과 Friston 2013). 이러한 뇌 연결망에 대한 연구들은 무위 기능적 자기공명뇌영상(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 의 도입으로 활발하게 진행되게 되었다(Biswal 등 1995). 특히 휴식상태에서 뇌 활성화를 보이는 영역들간의 상관 관계를 나타낸, 이른바 “기본상태신경망(default mode network)”이라는 연결망의 발견은 rs-fMRI 연구를 촉진하게 되는 계기가 되었다(Raichle 등 2001). 뇌기능 고유의 구조적 특징을 반영한다고 알려진 rs-fMRI는 피험자가 특정한 과제를 수행할 필요가 없이 수동적으로 측정할 수 있어서 각성 뿐만 아니라 수면, 무의식 상태, 동물 연구 등에 중요한 연구 방법론이 되었다.

Rs-fMRI는 각성을 요하지 않고 뇌 연결성 정보를 제공하기 때문에 수면 연구에 적합하여 각성과 수면 각 단계 연결성 비교 뿐만 아니라 수면 단계들의 상호 비교 연구에 활발히 도입되고 있다(Bullmore와 Sporns 2009 ; Bullmore와 Bassett 2011 ; Spormaker 등 2010 ; Tagliazucchi 등 2013). 일반적인 rs-fMRI 연구와는 달리 수면 연구는 EEG-fMRI 동시 측정 기법을 이용하게 된다(Czisch 등 2004 ; Horovitz 등 2009 ; Kaufmann 등 2006 ; Picchioni 등 2013 ; Picchioni 등 2011). 이 동시 측정 기법을 이용하여 Czisch과 그 연구진은 2단계수면 동안 혈중산소농도의존(Blood oxygen level dependent, BOLD) fMRI 신호 변화와 델타 주파수 파워 또는 K-복합체와 수면 중 뇌파와의 관계를 조사하였다(Czisch 등 2004). Kaufmann은 비렘(non-rapid eye movement, NREM) 수면에서 시상 하부의 뇌 활동과 기능적 연결성을 분석하였다(Kaufmann 등 2006). 다른 수면 연구들은 전두엽 피질과 시상에서의 뇌 활동이 수면으로 내려갈 때 감소

한다고 보고하였다(Horovitz 등 2009 ; Larson-Prior 등 2009 ; Picchioni 등 2014 ; Spormaker 등 2012). 위와 같이 수면 연구는 기본적으로 각 수면 단계의 특이성을 기반으로 진행되기 때문에 공인된 판독 기준에 근거한 수면 단계 판독이 필수적이다. PET, SPECT 및 fMRI 등의 다양한 측정법이 도입되더라도 동기화 측정된 EEG를 기반으로 수면 단계를 먼저 결정하고 동시 측정된 영상 장비를 통해서 수면 단계별 뇌의 활성이나 연결망 연구를 진행하게 된다(Czisch 등 2004 ; Duyn 2012 ; Kaufmann 등 2006 ; Maquet 2010 ; Schabus 등 2007).

일반적으로 수면 단계는 American Academy of Sleep Medicine (AASM)에 따라 K- 복합체, 수면 방추 및 주파수 특성과 같은 특정 파형을 기준으로 하여 1, 2, 3 단계수면을 포함한 비렘수면과 렘(rapid eye movement, REM) 수면으로 구분이 된다(Iber 등 2007 ; Rechtschaffen과 Kales 1968). 수면은 낮은 수면단계에서 깊은 수면단계로 가는 주기를 가지는데 전체 수면 중 3~5회 반복되고 초기 단계 수면에서는 비렘수면이 많다가 시간 경과에 따라 렘수면이 비율이 높아지는 방향으로 진행되는 것이 일반적이다(Iber 등 2007 ; Rechtschaffen과 Kales 1968 ; Spormaker 등 2010). 따라서 수면은 분절된 수면 단계로 접근하기 보다는 전체 주기 안에서 파악하는 것이 보다 적절하기에 전체 수면 주기 동안 EEG와 fMRI 뇌영상을 측정하고 분석하는 것이 바람직하다.

전체 수면 주기를 연구하고 뇌의 활성을 파악하기에는 EEG-fMRI를 이용한 연구가 다양한 제약점을 가진다. 먼저 피험자를 좁은 MRI 스캐너에서 장시간 수면을 취해야 하는 문제가 있다. 좁은 fMRI안에서 90~110 dB 정도의 매우 큰 규칙적인 소음이 발생하고 여러 기계적 환경들이 수면에 적합하지 않아 피험자의 일상적인 수면을 유발하는 부분에서 한계가 크다. 피험자는 다채널 뇌파를 착용하고 수면을 해야 하는 불편함 외에도, 뇌파에는 fMRI 자장 변화에 따른 강한 잡음과 심장 박동에 의한 잡음, 피험자의 움직임 잡음 등이 산재하게 된다. 뇌파 안에 포함된 잡음을 어떻게 처리할 것인가와 방대한 fMRI 볼륨 영상에서 움직임으로 인해 발생하는 영상 잡음을 어떻게 검출하고 처리할 것인가는 수면 뇌영상 연구의 기본적인 문제가 된다. 잡음이 제거된 뇌파가 수면 단계 판독에 적절한 정도인지, 뇌의 연결망이 신뢰성 있게 형성이 되는지 평가되어야 한다. 한편 수면 관련 뇌연결망 구성을 위해서 뇌를 구획화하여 뇌의 기능적 단위인 노드를 결정하게 되면 수면 특화 연결망 형성에 유리할 것이다. 본 연구는 동기화된 EEG-fMRI 를 이용한 전체 수면 주기 뇌활동 측정과 뇌연결망 분석의 전

반에 대한 방법론 수립을 위해 진행되었다. 이를 위해 1) 뇌파와 fMRI 잡음 제거를 통해 수면 단계 판독의 가능성 및 장기간 수면 주기를 관찰하고, 2) 장기간 수면에 의한 영상 잡음 제거를 통해 뇌 연결망 구성의 가능성을 제시하며, 3) 수면에 특화된 뇌 구획화를 도입함으로써 4) 수면 단계별 뇌 연결망 변화를 평가하였다. 마지막으로 장시간 EEG-fMRI 수면 연구를 위한 제반 방법론을 논의하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 5 명의 자원 참여자(M = 5, 평균 연령 = 26.7 세, 나이 범위 23~29세)를 대상으로 수면 EEG-fMRI를 시행하였다. 모든 피험자는 오른손잡이였으며 뇌 손상, 알코올/약물 남용, 신경 장애 및 수면 장애에 대한 병력이 없었다. 모든 피험자는 실험 전 2주 동안 정기적인 수면을 취하고 수면 시작 시간과 기간을 기록한 수면 일기를 기록하도록 요청 받았다. 피험자들은 카페인이나 알코올을 함유한 어떠한 종류의 음료도 피하고 실험 전 적어도 3일 동안 금연을 하도록 요청 받았다. 모든 절차와 시험은 모든 피험자에게 설명되었으며 참여 동의를 얻은 후 연구를 진행하였다. 이 연구는 세브란스 병원의 연구윤리위원회(Institutional Research Board, IRB)의 승인을 받았다.

2. 연구 방법

1) fMRI 내에서의 수면 연구

동기화된 뇌파-fMRI를 수면과 기상 상태(깨어 있음)를 포함하여 대략 오후 23시 부터 다음날 아침 6시까지 측정하였다. 수면 전후의 각성 상태 동안 각 5.5분씩 rs-fMRI를 얻었다. 피험자의 수면 상태를 확인하기 위해 BrainVision RecView (BrianProducts, GmbH, Gilching, Germany)를 사용하여 실시간으로 뇌파를 모니터링하고 MRI 호환 카메라(MRC System, Germany)를 사용하여 안구 운동을 모니터링 하였다. 피험자가 환자 정보 벨을 사용하여 검사를 중지하도록 요청한 경우 검사를 일시 중지하고, 피험자가 실험을 취소하고자 하는 경우 전 실험을 중단하였다.

MRI 스캐너 내부에서 6~7시간에 이르는 장시간의 수면 연구를 수행하기 위해 다음과 같은 과정을 거쳤다. 첫째, 설문문에 근거하여 수면 중 장기간 정 자세를 유지 가능한 피험자들을 모집하였다. 오랜 기간 동안 MRI 스캐너에 머물러 있을 때 정신적으로 건강한 피험자 일지라도 밀실 공포증을 가질 수도 있으므로 그러한 가능성이 있는 참여 희망자

는 배제하였다. 비좁은 MRI 스캐너 내부에서 장시간 수면을 유도하기 위해 설문 당시 피험자에게 실험 직전 가능한 24시간 동안 수면을 취하지 않도록 요구하였다. 둘째, MRI 장비의 기술적 안전을 고려해서 2시간 측정 후 5~10분 정지하였는데, 그 중단된 기간 동안 피험자가 동일한 잡음 환경을 유지할 수 있도록 녹음된 MRI 소음을 재생하여 틀어 주었다. 셋째, 머리 움직임과 신체적 피로를 최소화하기 위해 에어 목 베개(팽창성 베개, Samsonite)와 폼 패드를 사용하여 MRI 스캐닝 동안 피험자의 머리를 고정시켰다. 일반적으로 수면 중에는 신체 움직임이 발생할 수 있으므로 영상에 인공산물(artifact)이 발생하게 된다. 따라서 인공산물을 제거하거나 교정하기 위한 신호 처리 과정을 수행하였다.

2) 동기화된 EEG-fMRI에서 데이터 획득

MRI-호환 뇌파기(BrainAmp MR Plus, BrianProducts, GmbH, Gilching, Germany)를 사용하여 fMRI와 동시에 뇌파를 획득했다. 뇌파 전극은 32개의 Au/AgCl 전극 모자(EASYCAP, GmbH, Herrsching, Germany)를 사용하였다. 두피 전극은 FCz를 기준으로 국제 10~20 시스템에 따라 배치 하였다. 수면 검사 기준에 따라 안전도(EOG), 턱 근전도(EMG) 및 심전도(ECG)를 측정하였다(Iber 등 2007). 모든 전극 임피던스는 데이터 수집 20 전에 10k Ω 이하로 유지되었다(Iber 등 2007). EEG는 BrainVision SyncBox (BrianProducts, GmbH, Gilching, Germany)를 사용하여 외부 트리거에 의해 MRI 스캐너와 동기화 되었다. 뇌파 데이터를 비롯한 모든 생체 신호를 5 kHz에서 샘플링하여 디지털화 하였다.

모든 MRI 영상 수집은 12 채널 수신 전용 헤드 코일이 있는 Siemens 3.0 Tesla 스캐너(Siemens Tim Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany)를 사용하여 수행되었다. fMRI로는T2*가중 단발 에코 평면 영상(EPI) 시퀀스를 이용하여 보간측정(interleave) 방식으로 촬영하였다. fMRI에 사용된 파라미터는 다음과 같다 : TR = 2000 ms ; TE = 30 ms ; 플립 각도, 90° ; FOV = 64 × 64 매트릭스 ; 면내 해상도 3.5 × 3.5 mm² ; 슬라이스 = 32 (보간기법) ; 슬라이스 두께 = 3.5 mm ; 간극 = 0 mm. 수면 중 fMRI는 각 2시간 동안의 세션마다 최대 2600개의 볼륨을 얻었다.

3) 동기화된 EEG-fMRI 데이터 처리

fMRI안에서 촬영과 동시에 측정되는 뇌파는 MRI 자장 변화에 의한 잡음과 심장 박동 잡음(cardiobalistic artifacts)의 영향을 강하게 받게 된다. 특히 MRI 잡음은 뇌파의 잡음에 비해 10~100배 이상의 큰 잡음을 만들어 내므로 이를

제거하기 위해 BrainVision Analyzer 2.0.1 소프트웨어 (BrianProducts, GmbH, Gilching, Germany)를 이용하여 연구자가 파라미터를 조절하면 잡음을 제거하였다. MRI 펄스에 의한 잡음은 MRI 펄스에 동기화 하여 측정 신호를 평균화 함으로 MRI 펄스 관련 잡음 파형을 계산하고 이를 매 펄스에 맞추어서 원 신호에서 차감함으로 뇌파를 복원하는 방법이다(Allen 등 2000 ; Allen 등 1998). 심장박동에 의한 잡음은 심전도 R-peak을 검출하여 이를 기준으로 평균 펄스 관련 잡음 파형을 계산하여 측정된 신호에서 차감함으로 심박 관련 잡음을 제거하였다(Figure 1). 이러한 잡음 제거 과정은 5KHz로 샘플링된 원 신호에서 진행하였고 잡음이 제거된 후에는 250Hz로 다운 샘플링 하였다.

밴드 패스 필터 주파수 범위는 EEG와 EOG = 0.3~35 Hz, EMG = 10~100 Hz, ECG = 0.3~70 Hz로 설정하였다. 필터링된 EEG 신호는 다음과 같이 일반적인 수면 몽타주에 해당하는 A1 및 A2로 재참조 되었다(F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1). 모든 수면 뇌파 데이터는 표준 기준(Iber 등 2007 ; Rechtschaffen과 Kales 1968)에 따라 수면 정신건강의학과 전문의에 의해 매 30초 단위로 각 수면 단계 (1, 2, 3단계 수면 및 렘수면)를 결정하였다.

획득된 fMRI볼륨 이미지의 전처리는 통계적 모수 매핑 (Statistical Parametric Mapping) 소프트웨어(SPM8, [fil.ion.ucl.ac.uk/spm, London, UK\)를 사용하여 수행하였다. 각 개인 fMRI 모든 영상은 각 세션의 첫 번째 영상에 정렬하여 볼륨 간의 움직임을 보정하고 각 볼륨 내의 슬라이스 측정 시각 차이에 대한 보정을 하였다. 볼륨 내 다른 머리 움직임은 확산텐서영상에 적용된 부분 볼륨 활용을 이용하여 수정하였다\(Nam과 Park 2011\). T1 강조 영상 정합에서 계산된 비선형 변환을 사용하여 움직임 보정된 fMRI 영상을 몬트리올 신경과학 연구소\(Montreal Neurological Institute, MNI\) 표준 공간에 공간적으로 정규화 하였다.](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

4) 수면 뇌 기능 연결망 구축 : 독립성분분석 기반 노드 정의와 기능적 연결성

그래프 이론에 의한 뇌연결망 분석은 뇌 영역들로 구성된 노드(node)와 그 연결성을 나타내는 엣지(edge)로 정의된다(Rubinov와 Sporns 2010). 네트워크 분석에서는 노드를 정의하는 것이 중요한데 종래의 방법은 뇌의 이랑과 골의 형태에 의한 구조적 구획지도를 많이 사용하고 있다. 그 대표적인 지도는 Automated Anatomical Labeling (AAL) 이나 Harvard-oxford map이 된다. 하지만 뇌의 기능적 특성이 해부학적 구조와 항상 일치하는 것이 아니기 때문에 본 연구에서는 수면에 해당하는 뇌 영역 지도를 계층적 독립성분분석(independent component analysis, ICA) 기법

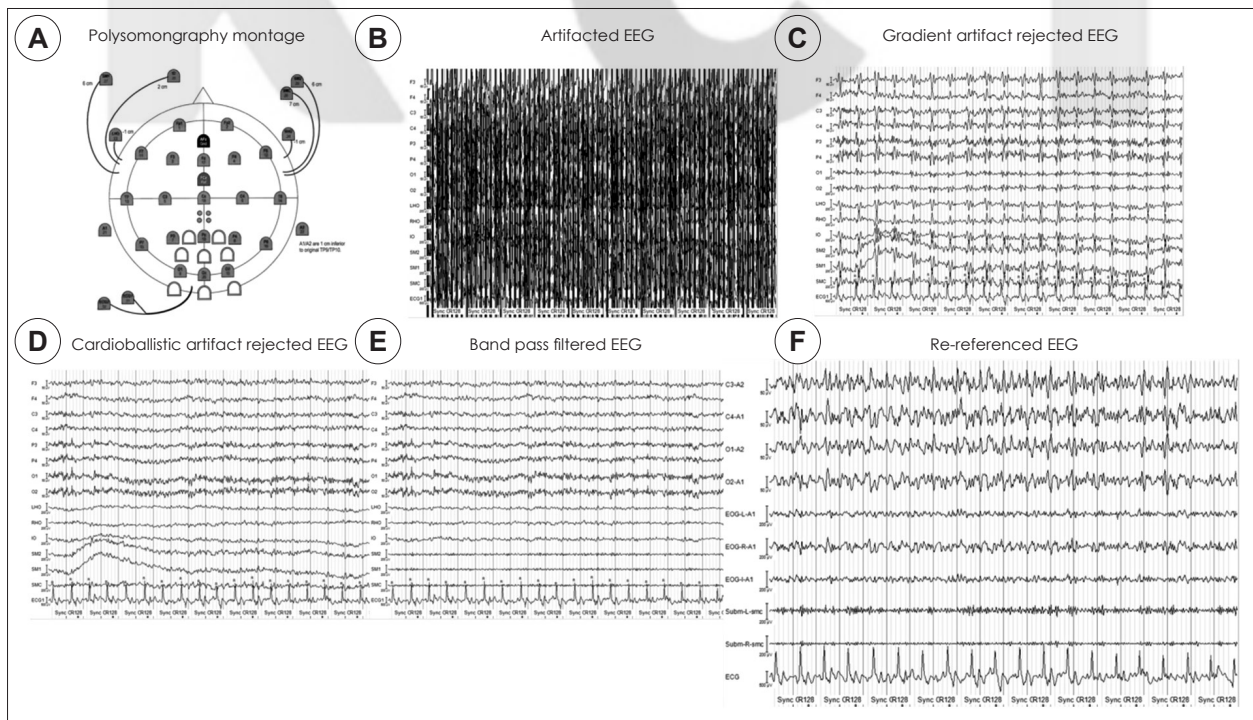


Figure 1. The EEG preprocessing steps for EEG-fMRI data. A : The polysomnography montage with EEG-cap used in the current study, B : raw artifact EEG data, C : Gradient artifact rejected EEG, D : Cardiobalistic artifact rejected EEG, E : Bandpass filtered EEG, F : Re-referenced EEG for standard sleep EEG analysis.

을 이용하여 새로 작성하였다(Kim 등 2013). 그 과정은 다음과 같다.

첫 번째 단계에서는 각 개인의 fMRI 데이터에 주성분 분석(PCA)을 사용하여 주성분을 100 개로 축소하였다. 다음으로, 각 개인에 축소된 주성분을 합쳐서 PCA를 재실시하여 전체 그룹 데이터 세트에 걸쳐 그룹 수준 100개의 주성분을 얻었다. 100개의 그룹 레벨 주성분을 사용하여 ICA 분석을 수행하였다. 독립성분의 신뢰성있는 추정을 보장하기 위해 ICASSO 프레임 워크(Himberg 등 2004)를 FastICA(Hyvarinen 1999)에 적용하였다. FastICA를 무작위 초기값으로 30회 계산하였고 ICASSO를 이용하여 각 계산에서 생성된 독립성분 집합체에서 계층적 클러스터링을 계산하여 클러스터 중심을 찾았다. 이렇게 집단 단위의 신뢰성 있는 독립성분이 형성되고 나서(ICASSO의 재현성 계수 > 0.8), 시각적으로 검토하여 잡음과 관련된 성분을 제거하고 68개의 뇌 활동 독립 성분을 선정하였다. 마지막으로 이중 회귀 접근법(Zuo 등 2010)을 사용하여 각 개인에게 있어서 해당되는 성분의 시계열 자료를 얻게 되었다. 독립성분은 뇌의 공간적으로 구획화된 형태로 나타나기 때문에 본 연구에서는 관심 뇌 구획 영역(Region of interest, ROI)라고 지칭하고 네트워크 분석에서는 노드라고 지칭하겠다. 본 연구에서는 특히 수면과 관련된 노드로 구성된 뇌심부 네트워크의 램프 수면과 비램프 수면의 차이를 살펴보고자 하였다.

구획된 뇌 영역 간의 기능적 연결망을 추정하기 위해, 각 개인의 구획 영역에 해당하는 ICA 시계열을 사용하였다(Rubinov와 Sporns 2010). 각 개인별 구획 영역의 활성화에 해당

하는 시계열 자료를 수면 단계(1, 2, 3단계 수면 및 렘수면)와 각성 상태로 분리하여 시간축으로 붙여서 같은 수면 단계마다 하나의 시계열 데이터를 형성하였다(Smith 등 2012). 기능성 연결망의 추정은 전체 뇌 영역의 모든 영역 간 피어슨(Pearson) 상관 계수를 이용하여 계산하였다. 상관 계수 r_{ij} 는 다음과 같이 주어진다.

$$r_{ij}(s) = \text{corr}[x_i^s(t), x_j^s(t)]$$

여기서 x_i 와 x_j 는 i 번째와 j 번째 노드의 시계열이며, s 는 수면과 각성에 해당하는 뇌 상태를 나타낸다. 상관 계수 r_{ij} 는 분산의 제곱근을 $1/\sqrt{n-3}$ 으로 나누어서 피셔의 r -to- z 변환하였다. 여기서 n 은 각 뇌 상태에 대한 샘플수이다. 램프 비램프의 기능 연결성의 비교는 피셔의 z -변환을 이용하여 뇌심부 수면 관련 영역을 대상으로 수행하였는데 본페로니 보정된 $p < 0.05$ 를 유의한 차이라고 설정하였다.

결 과

Figure 1는 fMRI와 동기화되어 측정된 뇌파에 발생한 잡음을 제거하는 과정을 예시로 보여 준 것이다. Figure 2에서는 두 피험자에게서 수면다원검사를 기준으로 평가된 수면 단계 맵 결과를 나타낸다. Figure 3은 수면 fMRI 데이터에서 형성한 뇌 구획 지도간의 연결망을 표시한 것으로 각 수면 단계별 뇌연결망 평균치를 제시한 것이다.

Figure 4A는 전체 뇌연결망에서 각성과 수면 단계별 연

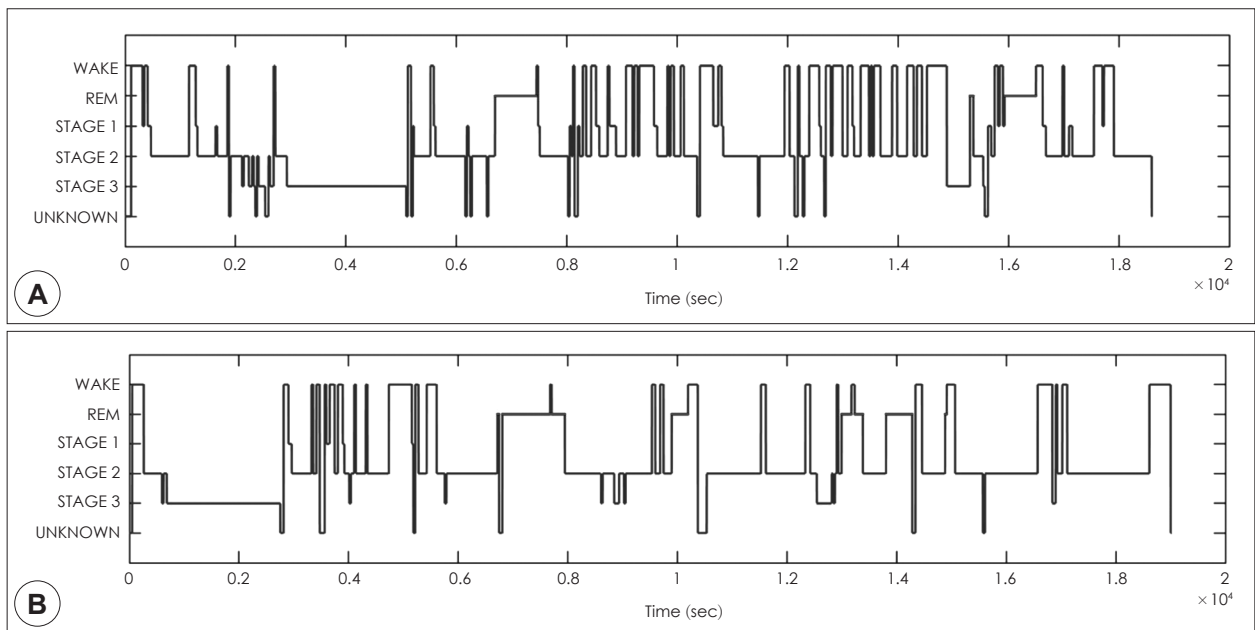


Figure 2. Two examples of hypnogram for EEG-fMRI sleep study.

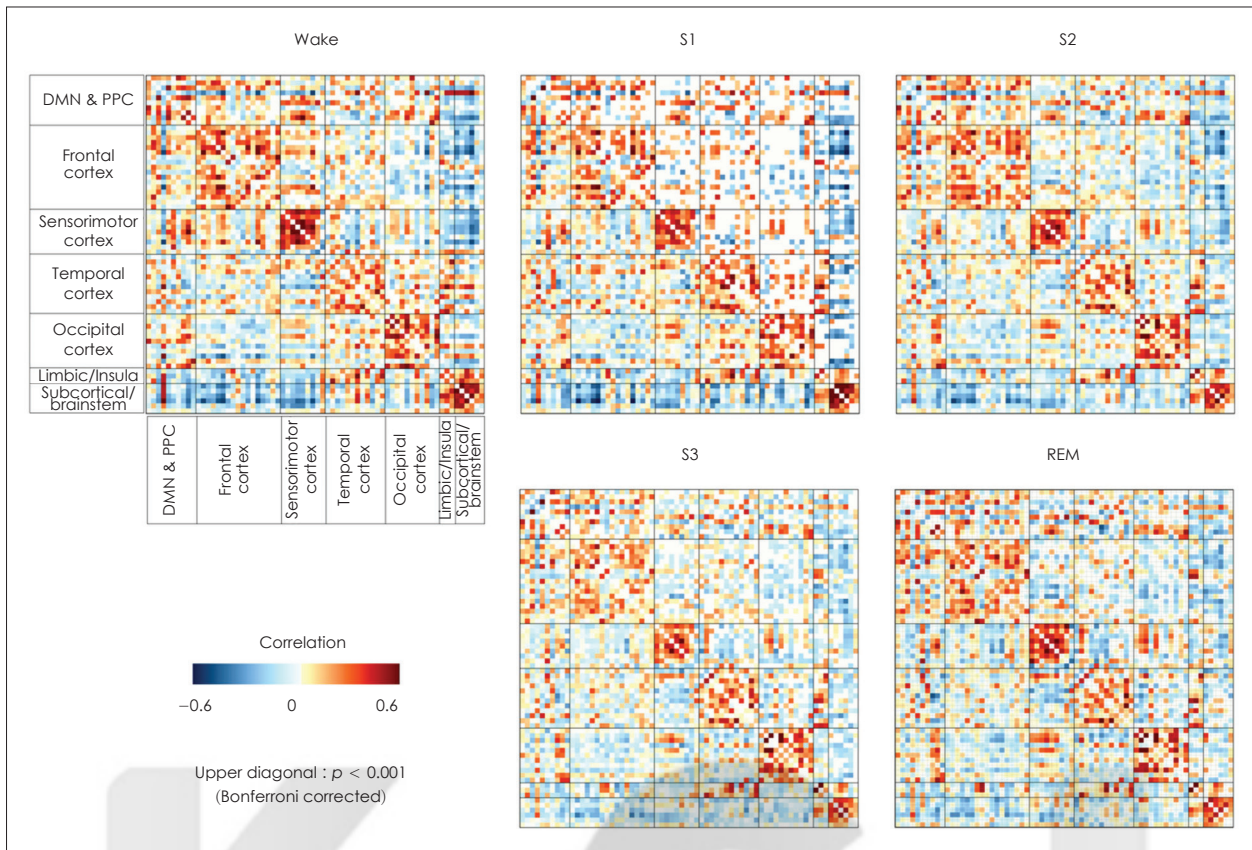
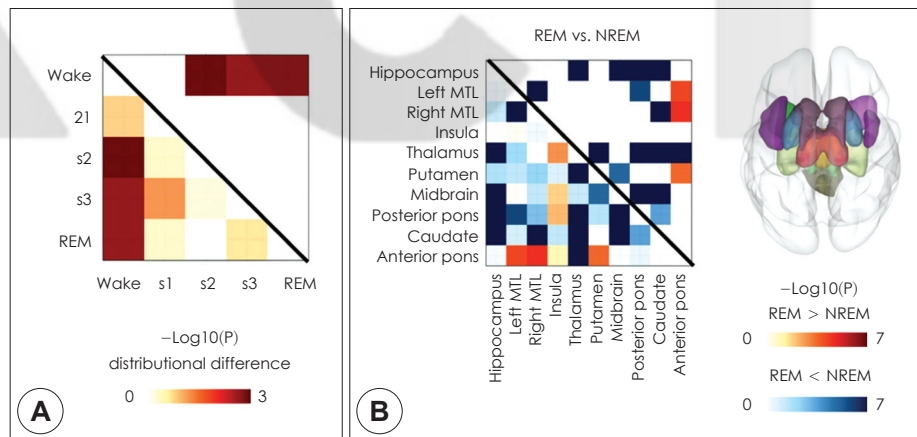


Figure 3. Sleep stage dependent connectivity matrices. S1 : stage 1, S2 : stage 2, S3 : stage 3. REM : rapid eye movement state, DMN : default mode network, PPC : posterior parietal cortex.

Figure 4. Connectivity difference between Wake and Sleep and between REM and NREM among sleep related subcortical regions. Upper triangle of (A) and (B) display the connectivity that passed a criterion of Bonferroni corrected $p < 0.05$. The right panel of (B) displays subcortical brain regions parceled by ICA of sleep. MTL : medial temporal lobe.



결성 분포의 차이에 대한 Kolmogorov-Smirnov 검사 결과이다. Kolmogorov-Smirnov 검사 결과 각성 단계의 뇌기능 연결망 분포는 다른 수면 단계들의 뇌기능 연결망 분포와 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$, Bonferroni corrected). 전반적으로 뇌기능 연결망 강도가 각성단계에 비해서 수면단계에서 떨어졌다. Figure 4B는 뇌심부 영역에서 렘수면과 비렘수면의 연결성 차이에 대한 통계 결과를 나타낸다. 렘과 비렘 연결성에 대한 통계적 비교 결과 비렘 수면에서 뇌심부 연결

성이 일반적으로 강하게 나타났다. 해마영역은 시상(thalamus), 중뇌, 후 뇌교(posterior pons), 꼬리핵(caudate) 영역과의 연결성이 렘수면에 비해 비렘수면에서 증가하였으며, 시상 영역과 조가비핵(putamen), 꼬리핵, 전후 뇌교 영역과의 연결성이 비렘수면에서 증가하였다. 중뇌 영역 역시 조가비핵과 해마와의 연결성이 비렘수면에서 증가하였다. 렘수면 단계에서 연결성이 강하게 증가한 영역은 전 뇌교 영역은 좌우 내측 측두엽 영역들과 조가비핵 영역과의 연결성이었다.

고 찰

인간 수면 연구는 다면적 뇌기능 영상 획득 및 분석 기법의 도입으로 활발해 지고 있다. 특히, 뇌파와 자기공명영상을 동시에 활용한 측정 및 분석 기법은 뇌심부 및 대뇌 활성 변화를 관찰함으로써, 수면 중에 발생하는 뇌 조절 작용이나 수면 질환과 같은 수면 기전을 연구할 수 있게 한다. 본 연구는 전체 수면 주기에서 각 수면 상태에서 뇌 신경 활성 및 기능적 연결성이 어떤 변화를 하는지 연구하기 위한 일환으로 동기화된 EEG-fMRI를 장시간 수면에 적용하기 위해 발생하는 제반 문제와 그에 따른 해결 방안을 살펴 보고 수면 전체 구간에 대한 뇌연결성 연구가 가능함을 제시하였다. 데이터 수집 과정에서 각 측정 장비의 특성과 피험자의 움직임에 의한 인공 산물이 발생되는데, 본 연구에서는 뇌파에서 평균 잡음 제거 기법과 fMRI에서 부분 볼륨 활용법을 통해 데이터에 산재된 인공 산물을 제거할 수 있었다. 그 결과 fMRI 환경에서 측정된 뇌파 데이터를 이용하여 국제 표준에 따라 숙련된 수면 판독자가 수면 단계를 분류할 수 있었다. 전처리 된 기능적 자기공명영상 데이터는 네트워크 분석을 위해 독립성분분석으로 뇌영역 68개 영역으로 나누어 연결망의 노드로 정의하였고, 각 노드 간 상관관계 기법을 이용하여 수면 단계별 대뇌 기능적 연결망을 형성하였다. 뇌파와 기능적 자기공명영상을 동시에 활용하는 융합 기법을 통해 MRI 공간에서 피험자가 장시간의 수면을 취하는 동안 데이터를 획득할 수 있었으며, 각성 및 수면 단계별 대뇌의 신경활성 및 연결성 연구가 가능함을 보였다.

동기화된 EEG-fMRI 측정 방법은 수면 단계별 뇌 활동과 뇌 연결성 연구를 가능하게 하여 수면 조절과 같은 수면의 생리 메커니즘 검증에 위한 중요한 도구로 등장하였다(Christoph Mulert 2010 ; Maquet 2010 ; Mascetti 등 2011 ; Musso 등 2010). 하지만 EEG-fMRI의 수면 연구에 많은 도전이 있다. 먼저 피험자가 좁은 공간에 수면을 취해야 하기 때문에 첫날 효과 뿐만 아니라 강한 소음 효과로 인해 수면이 방해 받는 환경이다. 본 연구에서는 수면 설문 등 피험자 선별에 신경을 기하였고 검사 전 일주일간의 수면 모니터링을 통해서 피험자의 일상 수면을 조절하도록 유도하였다. 마지막으로 수면을 유도하기 위해 검사 직전 가능한 24시간 수면을 취하지 않도록 요구하였다. 이러한 노력은 피험자들이 전체 수면을 취할 수 있게 하는데 도움을 줄 수 있었다. 실제 Figure 2에서 제시한 바와 같이 전체 수면이 어느 정도 진행되는 것을 볼 수 있었다. 다만 피험자가 자주 깨는 현상을 관찰할 수 있게 되는데 수면에 적절하지 않은 환경적 요소에 기인한다. 하지만 fMRI에서 수면 뇌파와 다른 생리적

신호에 잡음 제거가 성공적이지 못하여서 전문의 판독을 어렵게 하였을 가능성도 배제할 수 없다. Figure 2에서 보듯이 상당 구간은 판독이 어려운 UNKNOWN 구간이 나타나는 것도 그러한 이유일 가능성이 높다.

수면 중 뇌파는 크게 MRI 경사 자장의 반복적인 변화에 의해 전극에 패러데이 전류가 발생하여 큰 폭의 잡음을 만들게 된다. 또한 고자장에서는 심장의 펄스와 동기화 되어 미세 움직임이 발생하여 전극에 미동을 가한 잡음이 생성된다. 잡음 제거의 기본 원리는 MRI 펄스나 심장의 펄스에 동기화된 잡음 파형을 평균화 과정을 통해서 추정하고 이를 원 측정 데이터에서 제거하는 방식이다. 본 연구에서 전문의가 판독을 하기에 큰 무리가 없는 수준에서 잡음이 제거되어 뇌파를 판독할 수 있음을 확인하였다. 다만 일부 구간은 여전히 판독하기 어려운 부분이 있었고 그러한 부분에 대해서는 추후 방법론 개발이 필요하다.

fMRI 내에서 EEG 측정은 EEG 신호에만 영향을 주는 것이 아니다. fMRI 영상 자체가 EEG 전극에 영향을 받지 않아야 하는 것이 중요한데 본 연구를 통해서 MRI 호환 뇌파 전극의 경우에는 그 영향이 최소화 되어 있음을 확인하였다. 한편, 장시간 fMRI 스캔 시간으로 발생한 움직임은 fMRI 볼륨 내에서 미치는 영향과 fMRI 볼륨 간에 미치는 영향으로 구분할 수 있다. 본 연구에서는 수면 중 움직임이 fMRI 볼륨 간보다 fMRI 볼륨 내에서 발생하는 경우 영상 처리에 더 문제가 되기 때문에 그 해결 방안을 제시하였다. 전통적으로 fMRI 볼륨간 움직임은 영상 정합 기법을 통해서 해결하였다. 반면 본 연구에서는 fMRI 볼륨 내의 움직임 보정을 위해서 DTI 등에서 사용되었던 부분 볼륨 활용법을 통해 보정하였다(Nam과 Park, 2011). 이 방법은, 움직임 잡음을 부분 볼륨 단위로 감지하고 손상되지 않은 부분 볼륨에서 전체 볼륨을 구성하는 방식이다. 다만 이러한 부분볼륨활용법은 fMRI 측정에 있어서 보간 기법으로 슬라이스를 얻는 경우에 한정이 된다.

본 연구에서 수면 뇌연결망을 구성하기 위해서 뇌활동의 기본이 되는 노드를 정의하기 위해 기능적 뇌영역 구획 기법을 사용하여 68개의 독립 뇌 영역을 추출하였다. 전통적으로 뇌영역을 구획하는 방식은 T1강조 MRI를 이용하여 이랑과 골의 형태적 위치적 이정표를 근거로 나누어 왔다. 무위 기능 자기공명영상이 도입되고 나서는 기능적 구획이 활발하게 진행되고 있다. 하지만 그러한 대부분의 연구는 각성중에 측정된 데이터를 기반으로 구획이 이루어지기 때문에 수면 관련 영역을 나누는 것에는 한계가 있다. 본 연구에서는 수면 연구에 적합한 뇌 구획을 위해 수면 데이터 자체를 사용하여 같은 활동을 수행하는 복셀들을 한 영역으로 할당하

는 독립성분분석을 사용하였다. 그 결과 전통적으로 알려진 수면 관련 뇌 심부를 비롯하여 대뇌 전체를 효과적으로 구획하는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 수면 기반 지도는 뇌 연결망 연구를 진행하는 기반이 되었다.

본 연구를 통해서 무위 뇌기능 자기공명영상은 수면 연구에 있어서 중요한 도구임을 다시 확인할 수 있었다(Horovitz 등 2009 ; Larson-Prior 등 2011 ; Larson-Prior 등 2009 ; Samann 등 2010). Kaufmann과 동료들은 비렘수면 중 뇌 활동이 각성과 비교하여 여러 뇌 영역에서 유의하게 감소되거나 비활성화됨을 발견했다(Kaufmann 등 2006). 다른 연구자들은 수면 단계와 수면 사이의 기본상태신경망의 변화를 보고하고, 서파 수면에 들어갈 수록 뇌 연결성이 현저히 감소함을 보고하였다(Horovitz 등 2009 ; Larson-Prior 등 2011 ; Picchioni 등 2014). 본 연구 Kolmogorov-Smirnov 검사에서 수면이 각성 상태에 비해서 전반적으로 뇌 기능 연결성이 저하됨을 관찰할 수 있었다. 한편 수면 관련 뇌심부 회로의 기능적 연결성을 기반으로 렘수면과 비렘수면을 비교 하였을 때 렘수면에서 현저하게 감소하는 기능적 연결성이 두드러지게 나타났다. 다만 반면에 전뇌교(anterior pons) 영역은 좌우 내측 측두엽 영역, 조가비핵(putamen) 영역과의 연결성이 렘수면일 때 증가하였다. 이러한 현상은 해마와 해마곶이랑(parahippocampus)을 포함한 내측 측두엽 부분의 연결성 활성화가 기억과 관련된 활동이나 꿈꾸는 과정과 관련되어 있을 것으로 추측해 볼 수 있으며, 렘수면시 심혈관계의 변화가 증가되고, 뇌파의 활성도가 증가하며, 근 긴장도의 저하가 관찰되는 것이 특징인데, 이는 본 연구에서 관찰된 렘수면 단계에서의 뇌심부 기능 연결성의 저하가 이를 설명할 수 있을 것이다. 즉, 비렘수면에서는 뇌심부 뇌 기능 연결성이 증가된 것이 관찰되지만, 렘수면에서는 이러한 뇌 기능 연결성이 전체적으로 감소되어 근이완 등의 현상을 보이는 것으로 추정할 수 있다. 그러므로, 렘수면 관련 질환 즉, 기면병, 렘수면행동장애 등에서의 전반적 뇌심부 회로의 연결성 관찰 등의 추후 연구가 필요하다.

본 연구는 장시간 수면중 EEG-fMRI 연구의 가능성을 보기 위해 시작한 것으로서 현단계에서 몇가지 제한점이 있다. 첫째는 피험자 수가 제한되어 있다는 점이다. 대략 30여명 이상의 피험자가 참여하였으나 대부분 첫번째 수면 주기를 다 채우지 못하고 중도에 중단을 하였다. 따라서 5명의 데이터로 수면 뇌 연결망을 결론짓기에는 개인간 변수를 고려하면 한계가 있다. 추가적인 데이터 확보를 통한 분석은 본 연구 결과의 신뢰성을 높일 것으로 판단된다. 뇌연결망과 관련하여 추가적인 제한점은 첫날효과와 같은 요인을 배제할 수 없다. 다만 전체 수면 구조를 보는 것이 아니라 각

수면단계별로 뇌연결성 특성을 평가한다는 측면에서는 그 제한 요인이 상대적으로 크지 않을 것이다.

추후에 진행할 연구로는 수면 관련 뇌 구획화 지도가 각성에 기반한 전통적인 뇌 구획화 지도에 비해서 수면 연구에 어떠한 유용성이 있는지를 평가하고, 부분볼륨활용과 같은 전처리 기법의 성능 평가, 뇌파 잡음 제거가 수면 단계 평가에 어떠한 영향을 미치는 가에 대한 통계적 평가등을 들 수 있다. 이러한 연구들은 보다 신뢰성 있는 장시간 수면 뇌 연구에 중요한 기여를 할 것으로 본다. 한편 기능적 연결성의 변화는 수면 단계와 같은 뇌 상태에 따라 네트워크 위상 변화를 유도 한다고 보고되고 있다(Larson-Prior 등 2011). 그래프 이론 분석에 기초한 다른 기능적 연결성 연구는 뇌의 기능이 뇌의 지역 지역에서 다양한 단위 기능의 통합과 분리에 의해 기술될 수 있음을 보여 주었다(Sporns 2013 ; Tagliazucchi 등 2013 ; Uehara 등 2013). 깨어 있는 동안 뇌 인지 기능은 단위 기능의 통합 과정에 의해 정의되기 때문에 (Park과 Friston 2013 ; Turk-Browne 2013), 단위 기능이 수면 중에 국부적으로 분포되었다고 가정되고 있다. 이러한 네트워크 토폴로지 특성 측정을 사용하여 전뇌에 대한 네트워크 분석을 통해 수면 단계별 또는 수면 주기별 뇌 네트워크의 이러한 조직적 변화를 연구하는 것도 추가적으로 진행되어야 할 사항이다. 한편, fMRI 소리 자극이 수면 중 뇌파에 영향을 줄 가능성이 크며 그 영향의 정도가 수면 단계별 다르게 나타날 것으로 기대된다. 이와 관련한 추가적 연구들은 수면 중 뇌 활동을 이해하는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 방법론적인 측면에서는 수면 중 fMRI에 의한 뇌파에 미치는 잡음을 제거하기 위해 현재 보편적으로 사용하는 감산 기법을 사용하였으나 ICA와 같은 잡음 제거 기법을 추후에 사용하여 최적의 방법론을 확립할 필요가 있다.

본 연구에서는 수면과 각성시의 기능적 뇌 네트워크의 변화를 알아보기 위해 뇌파와 fMRI를 동시에 사용하여 데이터를 수집하고 기능적 뇌연결망을 구성하기 위한 지도를 기반으로 뇌연결망을 구성할 수 있음을 보였다. 예비적 결과에 의하면 기능적 뇌 네트워크가 수면과 각성과 같은 여러 가지 의식 상태에 따른 역동적인 변화를 반영하는 것으로 나타났다. 따라서 EEG-fMRI 기반 수면 연구는 수면의 신경생리학적 기전을 이해하고 환자와의 비교를 통해 임상적 의미를 찾기 위한 연구에 적용할 수 있음을 제시한다.

요 약

목 적 : 본 연구는 전 수면 주기 동안 수면단계에 따른 전체 뇌 영역과 수면 관련 뇌 영역들의 뇌기능 연결망의 변화

를 살펴보기 위해 동기화된 뇌파(EEG)-자기기능공명영상(fMRI)를 전 수면 주기 동안 측정하고 신호처리 기법을 사용함으로 수면 단계에 따른 뇌 연결망의 탐구가 가능함을 살펴보기 위해 수행되었다.

방 법 : 정상 성인 피험자 5인을 대상으로 6~7시간의 수면동안 MRI 기계 안에서 안전도, 심전도, 근전도와 EEG-fMRI를 측정하였고 EEG에 발생한 MRI 자장 변화 잡음과 심박관련 잡음을 제거하였다. fMRI에서는 피험자의 움직임에 의해 발생하는 영상 왜곡을 보정하는 부분볼륨활용기법을 제안하여 사용하였다. 잡음이 제거된 수면중 fMRI에 독립성분분석기법을 적용하여 뇌 전체를 68 영역으로 구획하여 수면 연구에 적합한 뇌 구획 지도를 만들고 이를 바탕으로 각 구획들간의 연결성을 계산하였다. 수면관련 뇌심부 영역을 선택하여 연결망 분석을 수행하였다.

결 과 : 뇌파를 비롯한 수면 생리적 신호들은 잡음 제거의 방법을 이용하게 되면 수면단계설정에서 문제가 없으며 수면 단계별 뇌 연결망 연구가 가능함을 보여 주었다. 뇌연결망 분석에서 수면 관련 뇌심부 연결망은 렘과 비렘수면에 따라 다른 특성이 나타나는데 비렘수면에서 전반적으로 높은 연결성을 보였다. 대뇌를 포함한 전체 뇌 연결망의 경우 각성에 비해서 수면 중에 뇌 연결성이 떨어지는 양상을 보였다(Kolmogorov-Smirnov 검정 ; $p < 0.05$, Bonferroni corrected).

결 론 : 본 연구를 통해서 장시간 수면 EEG-fMRI 측정과 수면단계설정이 가능하고 신호처리 기법을 통해서 보정하게 되면 뇌기능 연결망을 이용한 전체 수면 뇌 연구가 가능함을 시사한다.

중심 단어 : 수면 · 뇌파 · 무위 기능자기공명영상 · 뇌연결망 · 뇌파-기능자기공명영상 · 기능적 상호연결.

REFERENCES

Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 2000;12:230-239.

Allen PJ, Polizzi G, Krakow K, Fish DR, Lemieux L. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage* 1998;8:229-239.

Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echoplanar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-541.

Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-198.

Bullmore ET, Bassett DS. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:113-140.

Christoph Mulert LL. EEG-fMRI. In: Christoph Mulert LL (Ed), *Physiological Basis, Technique, and Applications*. Springer Ber-

lin Heidelberg;2010.

Czisch M, Wehrle R, Kaufmann C, Wetter TC, Holsboer F, Pollmacher T, et al. Functional MRI during sleep: BOLD signal decreases and their electrophysiological correlates. *Eur J Neurosci* 2004;20:566-574.

Duyn JH. EEG-fMRI Methods for the study of brain networks during Sleep. *Front Neurol* 2012;3:100.

Gvilia I. Underlying brain mechanisms that regulate sleep-wakefulness cycles. *Int Rev Neurobiol* 2010;93:1-21.

Himberg J, Hyvarinen A, Esposito F. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage* 2004;22:1214-1222.

Horovitz SG, Braun AR, Carr WS, Picchioni D, Balkin TJ, Fukunaga M, et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:11376-11381.

Hyvarinen A. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. *IEEE Trans Neural Netw* 1999;10:626-634.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. 1st ed. Wenchester, Minois: American Academy of Sleep Medicine;2007.

Kaufmann C, Wehrle R, Wetter TC, Holsboer F, Auer DP, Pollmacher T, et al. Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study. *Brain* 2006;129:655-667.

Kim DJ, Park B, Park HJ. Functional connectivity-based identification of subdivisions of the basal ganglia and thalamus using multilevel independent component analysis of resting state fMRI. *Hum Brain Mapp* 2013;34:1371-1385.

Larson-Prior LJ, Power JD, Vincent JL, Nolan TS, Coalson RS, Zempel J, et al. Modulation of the brain's functional network architecture in the transition from wake to sleep. *Prog Brain Res* 2011;193:277-294.

Larson-Prior LJ, Zempel JM, Nolan TS, Prior FW, Snyder AZ, Raichle ME. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4489-4494.

Maquet P. Understanding non rapid eye movement sleep through neuroimaging. *World J Biol Psychiatry* 2010;11 Suppl 1:9-15.

Mascetti L, Foret A, Bourdieu AS, Muto V, Kusse C, Jaspar M, et al. Spontaneous neural activity during human non-rapid eye movement sleep. *Prog Brain Res* 2011;193:111-118.

Musso F, Brinkmeyer J, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G. Spontaneous brain activity and EEG microstates. A novel EEG/fMRI analysis approach to explore resting-state networks. *Neuroimage* 2010;52:1149-1161.

Nam H, Park HJ. Distortion correction of high b-valued and high angular resolution diffusion images using iterative simulated images. *Neuroimage* 2011;57:968-978.

Park HJ, Friston K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science* 2013;342:1238411.

Picchioni D, Duyn JH, Horovitz SG. Sleep and the functional connectome. *Neuroimage* 2013;80:387-396.

Picchioni D, Horovitz SG, Fukunaga M, Carr WS, Meltzer JA, Balkin TJ, et al. Infraslow EEG oscillations organize large-scale cortical-subcortical interactions during sleep: a combined EEG/fMRI study. *Brain Res* 2011;1374:63-72.

Picchioni D, Pixa ML, Fukunaga M, Carr WS, Horovitz SG, Braun AR, et al. Decreased Connectivity between the Thalamus and the Neocortex during Human Nonrapid Eye Movement Sleep. *Sleep* 2014;37:387-397.

- 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.
- Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, Los Angeles;1968.
- Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 2010;52:1059-1069.
- Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Med Rev* 2005;9:231-241.
- Samann PG, Tully C, Spoormaker VI, Wetter TC, Holsboer F, Wehrle R, et al. Increased sleep pressure reduces resting state functional connectivity. *MAGMA* 2010;23:375-389.
- Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol* 2005a;493:92-98.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005b;437:1257-1263.
- Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, Baletau E, Boly M, Carrier J, et al. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13164-13169.
- Sejnowski TJ, Destexhe A. Why do we sleep? *Brain Res* 2000;886:208-223.
- Smith SM, Miller KL, Moeller S, Xu J, Auerbach EJ, Woolrich MW, et al. Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:3131-3136.
- Spoormaker VI, Gleiser PM, Czisch M. Frontoparietal Connectivity and Hierarchical Structure of the Brain's Functional Network during Sleep. *Front Neurol* 2012;3:80.
- Spoormaker VI, Schroter MS, Gleiser PM, Andrade KC, Dresler M, Wehrle R, et al. Development of a large-scale functional brain network during human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci* 2010;30:11379-11387.
- Sporns O. The human connectome: a complex network. *Ann N Y Acad Sci*;2011.
- Sporns O. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:162-171.
- Tagliazucchi E, von Wegner F, Morzelewski A, Brodbeck V, Borisov S, Jahnke K, et al. Large-scale brain functional modularity is reflected in slow electroencephalographic rhythms across the human non-rapid eye movement sleep cycle. *Neuroimage* 2013;70:327-339.
- Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006;10:49-62.
- Turk-Browne NB. Functional interactions as big data in the human brain. *Science* 2013;342:580-584.
- Uehara T, Yamasaki T, Okamoto T, Koike T, Kan S, Miyauchi S, et al. Efficiency of a "Small-World" Brain Network Depends on Consciousness Level: A Resting-State fMRI Study. *Cereb Cortex* 2014;24:1529-1539.

