

Individual Differences of Functional Brain Networks from Resting-state fMRI and Delay Discount Rate*

Wi Hoon Jung[†]

Department of Psychology, Daegu University

Though many investigations have reported associations between brain and behavioral phenotypes (e.g., delay discount as a measure of impulsive choice), our current understanding of such associations in terms of functional connectivity (FC) is limited due to the limiting factors of the most commonly used mass univariate approach. Here, we thus examine the association between impulsive choice and resting-state FC using a recently introduced, data-driven multivariate analysis (multivariate distance-based matrix regression) in 142 young healthy adults. This connectome-wide analysis identified regions associated with delay discount rates based on multifocal FC patterns, including medial temporal lobe, precuneus, premotor cortex, and ventromedial prefrontal cortex (VMPFC). Follow-up seed-based and network-level analyses revealed that high impulsivity was associated with greater inter-network connectivity between default mode and attention networks, correlated respectively with VMPFC and premotor cortex. These results provide novel insights for functional connectivities and networks associated with impulsive choice and target regions for its intervention. These results suggest an important role of large-scale brain network balance in impulsive choice.

Keywords: delay discounting rate, functional connectivity, impulsivity, intertemporal choice task, resting-state fMRI

1차원고접수 20.04.24; 수정본접수: 20.11.13; 최종게재결정 20.11.16

뇌와 표현형 간의 연합(brain-phenotype association)에 대한 개인차 연구는 오래전부터 큰 관심을 받고 있는 연구 주제이다. 그러나 지난 수십 년간 발표된 개인차 연구들은 개별 뇌영역이 활성화되는 반응과 개인의 표현형 변인들(예: 성격 및 인지능력) 간의 관계를 조사한 연구들이 대부분이다. 최근 뇌영상 분석 기술의 발전으로 인해 개별 뇌영역의 반응이 아니라 특정한 뇌 영역들 사이의 기능적 연결성(functional connectivity, FC) 또는 대규모 기능적 네트워크들(large-scale functional networks)의 네트워크 간 기능적 연결성(inter-network FC)과 개인의 표현형 변인들 간의 관계를 규명하는 연구에 대한 관심이 점차 증가하고 있다

(Bressler and Menon, 2010).

이런 상황에서, 휴지기 상태에서 촬영한 기능적 자기공명 영상(resting-state fMRI)의 기능적 연결성을 기반으로 정의된 휴지기 뇌 네트워크들의 네트워크 간 연결성이 다양한 개인의 표현형 변인들(예: 성격, 인지 기능, 행동 및 정신적 특성 등)과 연합되어 있음이 여러 연구들을 통해 보고되었다(Vaidya and Gordon, 2013). 그러나 이러한 연구의 대부분은 seed-based FC 분석[특정한 하나의 뇌 영역(seed)과 다른 모든 복셀의 시계열들(time-series) 간의 상관계수를 계산하는 분석기법] 또는 독립성분분석(Independent Component Analysis, ICA)을 통해 생성된 기능적 연결성 맵(FC map)에

* 본 연구 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구이다(과제번호 NRF-2019R1G1A1098972; to Jung, W.H.). 또한 본 연구는 미국 국립암연구소로부터 지원받았다(This study was also supported by National Cancer Institute Grants R01CA170297 (to Kable, J.W. and Lerman, C.)). 본 연구에 사용된 자료를 수집하고 공유해준 Dr. Joseph Kable과 KABLE LAB 연구원들에게 감사드립니다(The author thanks Dr. Joseph Kable and KABLE LAB members for collecting and sharing data).

† 교신저자: 정위훈, 대구대학교 사회과학대학 심리학과, (38453) 경상북도 경산시 진량읍 대구대로 201, E-mail: jwhnavy@gmail.com

다중-단변량 통계적 접근법(mass-univariate statistical approach)을 적용했다는 한계를 지니고 있다. 즉 통계분석 시 한번에 하나의 기능적 연결성 값과 표현형 변수 간의 연관성만을 조사한 것이다. 이처럼 단변량 분석은 사전에 정한 뇌 네트워크만을 탐색할 수 있으며 또한 기능적 연결성 계산 시 여러 영역들의 동시 기여를 무시하기 때문에 우리의 사전 지식을 넘어 표현형 변수와 연합된 기능적 네트워크를 식별 하는데 한계가 있다(Cole et al., 2010; Shehzad et al., 2014). 따라서 뇌-표현형 연합 연구를 하기 위해서는 기능적 연결성의 다변량 패턴(multivariate pattern of FC)과 표현형의 연관성을 조사하는 데이터 중심 접근법(data-driven approach)이 중요하다.

최근 뇌의 기능적 연결성과 표현형의 연합에 대한 연구(connectome-wide association study, CWAS)를 위해서 다변량 거리 기반 행렬 회귀(multivariate distance-based matrix regression, MDMR)에 기반한 MDMR-based CWAS라는 분석기법이 개발되었다(Shehzad et al., 2014). MDMR-based CWAS는 복셀 수준에서 뇌 전체 connectome에 대한 뇌-표현형 연합을 탐색하는 데이터 중심 다변량 접근법이다(Figure 1). 다른 다변량 분석기법과 달리 MDMR-based CWAS는 공변량(예: 나이, 성별 및 머리 움직임 등)을 통제하면서 기능적 연결성과 표현형 변수 간의 연관성을 조사할 수 있다. 최근 MDMR-based CWAS를 이용하여 휴지기 기능적 연결성의 다변량 패턴과 정상인의 IQ와의 연관성(Shehzad et al., 2014) 및 정신질환자의 기능적 장애와의 연관성을 관찰한 연구들이 발표되었다(Satterthwaite et al., 2015; Satterthwaite et al., 2016; Sharma et al., 2017).

사람들은 미래에 받게 되는 보상의 가치를 할인(discounting)하는 경향이 있기 때문에 미래에 받을 보상 보다는 즉각적인 보상을 선호하는 경향이 있다. 이러한 현상을 '지연 할인(delay discounting, DD)'이라고 한다. 이 같은 지연할인[지연할인율(delay discount rate)로 정량화됨]은 충동적 선택(충동적 행동)에 대한 지표로 사용되며 각 개인의 지연할인율은 '시점 간 선택과제[intertemporal choice task, 또는 지연할인과제(delay discounting task)라고도 함]'를 사용하여 측정할 수 있다. 시점 간 선택과제를 하는 동안 참가자들은 작지만 즉각적인 보상(smaller-but-immediate reward)과 크지만 지연된 보상(large-but-delayed reward)이라는 두 개의 옵션 중에서 선호하는 하나를 선택해야만 한다(Kable and Glimcher, 2007). 이전 연구들에서 시점 간 선택과제에서 측정된 개인의 지연할인율은 교육 성과(Kirby et al.,

2005), 비만(Fields et al., 2013), 그리고 다양한 정신질환(예: 중독, 주의력결핍 과잉행동장애, 우울증, 양극성장애, 조현병 등; Ahn et al., 2011; Mukherjee and Kable, 2014; Story et al., 2016) 등 다양한 유형의 실제 생활 및 임상적 건강 상태와 연합되어 있었다. 따라서, 지연할인의 개인차에 대한 신경 메커니즘을 탐색하는 것은 향후 충동적이고 중독적인 행동에 대한 예측 마커의 개발 및 그러한 행동과 증상을 감소시키기 위한 효과적인 중재기법을 개발하는데 도움을 줄지도 모른다. 이런 관점에서, 시점 간 선택과제를 수행하는 동안 획득한 기능적 자기공명영상 자료를 분석한 선행 연구들은 옵션의 가치평가(valuation)에 관여하는 영역들[복내측 전전두피질(ventromedial prefrontal cortex, VMPFC), 후대상피질/설전부(posterior cingulate cortex/precuneus), 복측 선조체(ventral striatum), 그리고 내측 측두엽(medial temporal lobule)과 옵션을 선택(choice)하는데 관여하는 영역들[외측 전전두피질(lateral prefrontal cortex)과 외측 두정엽(lateral parietal cortex)]을 각각 규명하였다(Kable and Glimcher, 2007; Peters and Büchel, 2010; 2011). 더 나아가 최근 몇몇 연구들은 휴지기 상태에서 획득한 기능적 자기공명영상자료에 앞서 기술했던 선행 연구들에서 규명한 영역들을 seed로 사용하여 휴지기 상태에서의 seed-based FC 강도와 지연할인율 간의 관계를 정상인 집단(Li et al., 2013; Calluso et al., 2015; Wang et al., 2016) 및 임상환자 집단(Camchong et al., 2011; Costa Dias et al., 2013)에서 조사함으로써 가치평가와 선택에 관여하는 영역들의 기능적 연결성이 개인의 지연할인율과 연합되어있음을 관찰하였다. 그러나 지연할인율과 뇌의 연관성에 대한 개인차 연구의 중요성과 그러한 연관성을 규명하고자 하는 이전의 노력에도 불구하고, 다변량 방식으로 뇌와 지연할인율의 연관성을 탐색한 연구는 아직 존재하지 않는다.

그러므로 본 연구에서는 시점 간 선택과제를 통해 측정된 개인의 지연할인율과 휴지기 기능적 연결성 간의 연관성을 이전보다 개선된 방식으로 조사하고자 MDMR-based CWAS를 적용하였다. 즉, MDMR-based CWAS을 통해 기능적 연결성의 다변량 패턴과 지연할인율 간의 연관성을 보이는 영역을 규명하고자 하였다. MDMR-based CWAS 분석은 지연할인율의 개인차와 관련된 핵심 영역을 규명해주지만 두 변수 간의 연관성의 방향 및 어떤 기능적 연결성이 개인의 지연할인율에 큰 영향을 주었는지에 대한 정보는 제공하지 않기에 MDMR-based CWAS의 결과를 논의하는데 도움이 될 수 있는 다음과 같은 추가적인 post-hoc 분석을 진행하였다: MDMR-based CWAS에서 규명된 영역들을

seed로 한 seed-based FC맵을 생성한 후 이 맵들과 지연할 인을 간의 연관성을 조사하였다. 또한 충동적 선택을 이끌어내는 특정한 기능적 네트워크에 대한 우리의 지식을 보완하고 확장하기 위해서 잘 알려져 있는 4개의 기능적 네트워크들[default mode network (DMN), ventral attention network (VAN), dorsal attention network (DAN), and frontoparietal control network (FPCN); Yeo et al., 2011]에 대한 네트워크 간 기능적 연결성과 지연할인율 간의 연관성을 평가하였다. 본 연구의 결과는 시점 간 선택과제를 수행하는 동안 활성화된다고 알려진 영역들 중에서 특정한 몇몇 영역의 휴지기 상태에서의 다변량 기능적 연결성 패턴이 개인의 지연할인율과 연합되어있다는 새로운 증거를 제공한다.

방 법

참가자

총 166명의 젊고 건강한 성인이 본 연구에 포함되었다. 이들은 '암 위험 행동의 재훈련 신경인지메커니즘 연구(the Retraining Neurocognitive Mechanisms of Cancer Risk Behavior, RNMCRB)'의 일환으로 모집되었다. 참가자들은 인지훈련을 받기 전과 후에 다양한 인지기능검사를 받았고 또한 그들의 기능적 그리고 구조적 뇌영상이 스캔되었다. RNMCRB연구에 대한 자세한 설명과 주요 결과는 Kable et al.(2017)에 발표되었다. RNMCRB연구 자료의 일부를 분석해 위험 내성에 대한 신경마커를 관찰한 연구도 최근 발표되었다(Jung et al., 2018). 본 연구에서는 참가자들이 실험실에 첫 방문 시(baseline) 얻은 지연할인율과 휴지기 상태의 기능적 뇌영상을 사용하였다. 현 연구의 모든 절차는 펜실베니아대학의 기관검토위원회에 의해 승인되었고, 모든 참가자는 실험에 참가하기에 앞서 서면동의서를 제공받았다.

전체 참가자들의 지연할인율에 대한 그룹 평균과 표준편차를 계산한 후, 평균에서 3배의 표준편차보다 크거나 작은 값을 지닌 사람을 이상치(outlier; $n = 9$)로 정의하였다. 휴지기 기능적 뇌영상의 품질은 머리움직임에 취약하므로 휴지기 기능적 뇌영상의 머리움직임 지표인 Frame-wise Displacement FD; Power et al., 2012)값에 대한 그룹 평균과 표준편차를 계산한 후, 평균에서 2배의 표준편차보다 크거나 작은 값을 지닌 사람 또는 x, y, z축 중 어느 축이라도 2.5mm 또는 2.5° 보다 큰 움직임을 이상치(outlier; $n = 15$)로 정의하였다. 이 기준에 따라 총 166명 중에서 24명이 이상치로 분석에서 제외되었다. 그러므로 총 142명(85/57 남

성/여성; 나이 [mean±SD], 24.40 ± 4.47 years; IQ, 110.84 ± 6.84)의 자료가 최종 분석을 위해 사용되었다.

선행 연구에 따르면 휴지기 기능적 연결성(Guo et al., 2012; Birn et al., 2013; Blautzik et al., 2013; Patriat et al., 2013)과 지연할인율(Baker et al., 2003; Kirby, 2009; Smits et al., 2013; Anokhin et al., 2015; Ahn et al., 2020)의 신뢰도가 둘 다 60% 이상으로 두 변수 간 유사한 값을 보고하였기에 아래에 기술한 방법들을 적용하여 두 측정치 간의 관계를 추정하는 분석을 진행하였다.

과제

참가자들은 시점 간 선택과제(the intertemporal choice task)를 수행하였다. 과제를 수행하는 동안 참가자들은 작지만 즉각적인 보상(\$20로 고정됨)과 지연되지만 더 큰 보상(\$21~\$85; 1일~180일)을 받는 두 옵션들 중에서 선호하는 하나의 옵션을 선택하도록 요구받았다. 과제는 총 120 시행(trials)으로 구성되었다.

지연할인율(k)은 개인의 결정은 두 옵션들 사이의 주관적 가치(subjective value, SV)의 차이에 대한 확률함수(stochastic function)라고 가정하는 로지스틱 회귀분석을 통해 추정되었다. 즉, 매 시행마다 두 가지 선택 옵션들 각각에 대한 주관적 가치(SV)를 옵션들을 선택할 확률로 변환하기 위해서 다음의 로지스틱 함수를 사용하였다.

$$P_1 = \frac{1}{1 + e^{-\beta(SV_1 - SV_2)}}, P_2 = 1 - P_1$$

여기서 P_1 는 참가자가 지연된 옵션을 선택한 확률을 나타내고, P_2 는 참가자가 즉각적인 옵션을 선택한 확률을 나타낸다. SV_1 와 SV_2 는 각각 지연 옵션과 즉각적인 옵션에 대한 참가자의 주관적인 가치의 추정치를 나타낸다. β 는 스케일 팩터로 사용되었고 각 참가자에 적합(fitting)되어졌다. 이전 연구결과(Mazur, 1987; Kable and Glimcher, 2007; Kable and Glimcher, 2010)에 기초하여, 주관적 가치(SV)는 보상 금액(A)과 지연(D)의 쌍곡선 함수(hyperbolic function)라고 가정하였다: $SV = A/(1+kD)$, 여기서 k 는 참가자의 지연할인율이다. k 가 클수록 미래의 보상이 더 급속히 할인됨을 나타낸다. 분석을 진행하기에 앞서 획득한 k 의 분포를 정규화하기 위해서 k 값을 로그 변환하였다. 최종 분석에 포함된 참가자들의 로그 변환된 지연할인율의 평균은 -1.754 (SD 0.367)이었다.

영상 자료 획득 및 전처리

모든 자기공명영상은 Siemens 3T Trio scanner(Siemens, Erlangen, Germany)로부터 획득하였다. 고해상도 T1강조영상은 magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence로 얻었다[반복시간(TR)/에코시간(TE) = 1630/3.11 ms, voxel size = 0.94 × 0.94 × 1.0 mm³, 160 axial slices]. 휴지기 기능적 뇌영상은 echo planar imaging (EPI) sequence를 사용하여 수집하였다(TR/TE = 3000/25 ms; voxel size = 3 × 3 × 3 mm³; 53 interleaved axial slices with no gaps; 8분 6초 동안 160 volumes 촬영). 휴지기 기능적 뇌영상 촬영 동안 참가자들은 눈을 뜬 상태로 편안히 휴식을 취하도록 요청받았다.

휴지기 기능적 뇌영상에 대해 DPABI (<http://rfmri.org/dpabi>; Yan et al., 2016)와 SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 분석도구를 사용하여 전처리를 수행하였다. 처음 얻어진 4개의 스캔을 제거한 후, 획득 시간 및 머리 움직임 보정(slice timing and motion correction), 방해 신호 보정(nuisance signal correction), MNI 템플릿에 대한 공간 정규화(spatial normalization) 과정을 거쳤다. 방해 신호 보정을 위해서 다음의 변수들이 일반 선형 모델 내에 회귀변수로 포함되었다; 머리 움직임 변수들, CompCor방법(Behzadi et al., 2007)을 이용해 백질과 뇌척수액 영역으로부터 추출된 5개 주요성분들(principal components), 그리고 선형 추세 변수 값(linear trend term). 보정된 자료에 대해서 공간 평

편화(FWHM kernel: 6mm)와 temporal band-pass filtering (0.01 - 0.1 Hz)을 수행하였다. 이전 연구들과 마찬가지로 계산을 용이하게 하기 위해서 4-mm isotropic voxels로 다운 샘플링 되었다(Shehzad et al. 2014; Satterthwaite et al., 2015).

영상 자료 분석

전처리된 영상 자료에 대해서 다음의 분석들을 진행하였다.

MDMR-based CWAS 분석. MDMR-based CWAS 분석기법은 이전 여러 논문들에 자세히 기술되어져 있다 (Shehzad et al., 2014; Satterthwaite et al., 2015). 간략히 소개한다면, MDMR-based CWAS 분석은 Connectir 패키지(<http://czarrar.github.io/connectir/>; Figure 1)를 이용하여 3 단계로 수행되었다(Figure 1). 첫째, 전처리가 완료된 자료를 사용하여 회백질 마스크 내의 각 복셀의 시계열(time series)과 다른 모든 복셀의 시계열 간에 피어슨 상관 계수(Pearson correlation coefficient)를 계산하였다. 즉 각 참가자에 대해서 각 복셀에 대한 기능적 연결성 맵을 생산하였다. 둘째, 모든 참가자들 간의 기능적 연결성 맵의 distance metric를 계산하여 이를 각 복셀에 대한 기능적 연결성의 전체 다변량 패턴으로 정의하였다. 각 복셀에 대한 두 사람 사이의 기능적 연결성 맵의 distance metric은 두 기능적 연결성 맵에 대한 피어슨 상관계수(r)를 $\sqrt{2*(1-r)}$ 에 입력해

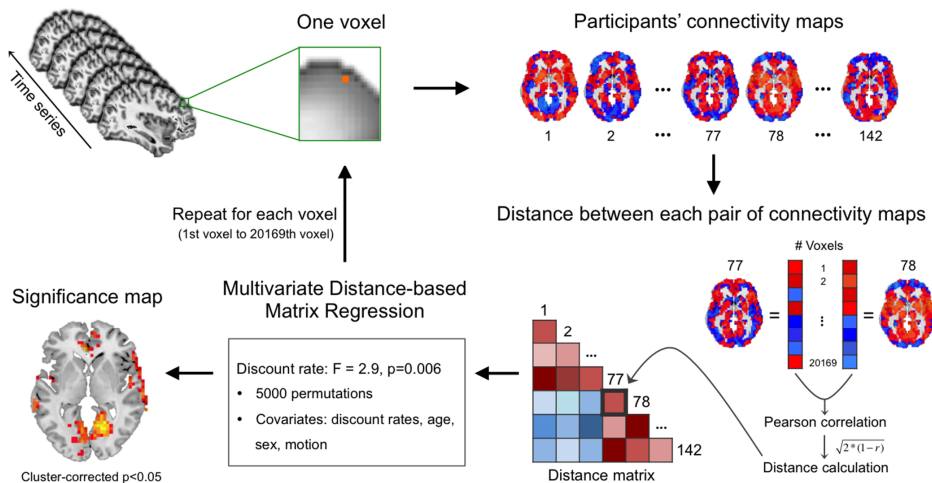


Figure 1. MDMR-based CWAS analysis flowchart. For each gray matter voxel and each participant, a connectivity map was generated by temporal correlations between a given voxel and every other gray matter voxel. Next, the distance (e.g., one minus the correlation) between every pair of participants' connectivity maps was calculated. Then, MDMR applied for this distance matrix to evaluate the multivariate pattern of connectivity associated with discount rate across participants while controlling for age, sex, and head motion. This produced a pseudo-F statistic and an accompanying p-value was obtained by 5000 permutations. This procedure was repeated for each gray matter voxel to yield a whole-brain voxel-level significant map, which was finally thresholded at $z > 1.645$ and a corrected cluster probability of $p < 0.05$ using Monte Carlo simulations.

계산하였다. 셋째, 두 번째 단계에서 계산된 참가자들 간 연결 맵의 distance가 표현형 변수(즉, 지연할인율)를 얼마나 잘 설명하는지 MDMR을 통해 테스트하였다. 현 연구에서는 지연할인율과 다변량 기능적 연결성의 패턴 간의 연관성을 조사하였다. 나이, 성별, 그리고 머리 움직임(FD)은 교란변수(confounding variable)로 통제하였다. MDMR이 pseudo-F 통계량을 산출하였고 순열검정(5000회 반복)을 이용하여 유의미성(p-value)을 평가하였다. 위와 같은 과정을 모든 복셀에 대해서 반복하여 실행하였다. 이후 다중 비교 보정(multiple comparison correction)을 하기 위해서 p-value map를 z-value map으로 변환하였다. MDMR-based CWAS 분석기법을 개발한 Shehzad et al. (2014) 연구에 기초하여 몬테카를로 시뮬레이션을 사용해 voxel-height $z > 1.645$ 와 보정된 클러스터 확률 $p < 0.05$ 임계값(threshold)에 해당하는 영역을 유의미한 결과로 최종 보고하였다.

Seed에 기반한 기능적 연결성(seed-based FC) 분석. MDMR-based CWAS 분석은 뇌의 다변량 기능적 연결성 패턴에 기초하여 지연할인율의 개인차와 관련이 있는 영역을 규명해주지만 두 변수들 간의 연관성의 방향과 어떤 기능적 연결성이 지연할인율의 개인차에 큰 영향을 미쳤는지에 대한 정보를 제공하지는 않는다. 그러므로 본 연구와 동일한 MDMR-based CWAS 분석을 사용했던 선행 연구들(Shehzad et al., 2014; Satterthwaite et al., 2015; Sharma et al., 2017)은 표현형 변수(지연할인율)와 관련된 규명된 영역들의 기능적 연결성을 더욱 특성화하기 위해서 post-hoc 분석으로 seed-based FC, Region of interest (ROI)-to-ROI FC, 그리고 네트워크(network) 분석을 진행하였다. 현 연구에서도 마찬가지로 동일한 추가적인 분석들을 수행하였다.

우선 seed 기반 기능적 연결성 분석(seed-based FC)을 수행하였다. 이 분석에 사용된 seed 영역들은 MDMR 분석을 통해 식별된 영역들이므로 seed-based FC 분석은 특정한 가설을 검증하고자 수행된 것이 아니라 MDMR 결과를 이해하고 설명하기 위해 필요한 사후 검사임을 강조하고자 한다. Seed-based FC 맵은 seed영역의 시계열과 뇌의 다른 모든 복셀들의 시계열 간의 피어슨 상관 계수를 계산한 후 이 값들을 Fisher Z값으로 변환하여 생성하였다. 이렇게 만들어진 각 seed에 대한 기능적 연결성 맵과 지연할인율 사이의 연관성을 판별하고자 그룹 레벨 회귀분석을 진행하였다. 모델에 나이, 성별, 그리고 머리 움직임을 공변량으로 넣어 통제하였다. 통계적 유의성은 앞서 기술한 MDMR-based CWAS

분석과 동일한 임계값($z > 1.645$, $p < 0.05$)을 적용하였다. 각 seed에 대해 정적/부적 기능적 연결성(positive/negative FC)을 보이는 영역을 규명하고자 one-sample t-test도 수행하였다.

식별된 영역들에 대한 ROI-to-ROI 기능적 연결성 분석. 앞서 기술한 seed-based FC 분석을 통해 MDMR로 식별된 영역들의 seed-based FC 맵들이 지연할인율과 연합됨을 관찰하였다. 이 결과에 기초하여 우리는 MDMR로 식별된 4개 영역들 간의 기능적 연결성도 지연할인율과 연합되어 있는지를 더 조사해보았다. 분석을 위해 식별된 4개의 영역을 관심영역(ROI)으로 정의하였다. 4개의 영역들의 시계열 간의 피어슨 상관 계수를 계산한 후 Fisher Z값으로 변환(ROI-to-ROI 기능적 연결성)하였다. 변환된 Z값인 ROI-to-ROI FC 값과 지연할인율 간에 편상관분석(나이, 성별, 그리고 머리 움직임을 통제함)을 수행하였다($p < 0.05$, false discovery rate(FDR)-corrected).

네트워크 간 기능적 연결성(inter-network FC) 분석. 앞서 수행한 seed-based FC 분석의 결과의 공간적 패턴을 간주하였을 때, DMN과 인지통제네트워크들(cognitive control networks) 간의 상호작용이 지연할인율과 관련이 있을 거라는 추가적인 가설을 세울 수 있었다. 이 가설을 검증하고자 DMN과 인지통제네트워크들 간의 연결성 정도가 지연할인율과 연합되어 있는지 조사하였다. 분석을 위해서 Yeo et al. (2011)로부터 제공된 기능적 네트워크 아틀라스(https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation_Yeo2011)에 기초하여 DMN과 3개의 인지통제네트워크들(DAN, VAN, 그리고 FPCN)에 속하는 영역들을 식별하였다. 이후 각각의 네트워크 간 연결성(inter-network FC)을 계산하기 위해서 매번 두 개의 네트워크에 속하는 영역들 사이의 피어슨 상관계수를 계산하고 Fisher Z값으로 변환하였다. 그런 다음 inter-network FC와 지연할인율 간의 편상관분석(나이, 성별 및 머리움직임을 통제)을 수행하였다($p < 0.05$, FDR-corrected).

결 과

MDMR-based CWAS로 식별된 뇌 영역들

MDMR-based CWAS 분석을 통해 지연할인율의 개인차와 연관성을 보이는 다음 4개의 뇌 영역들이 식별되었다: 복내측 전전두피질(VMPFC), 내측 측두엽(medial temporal lobe,

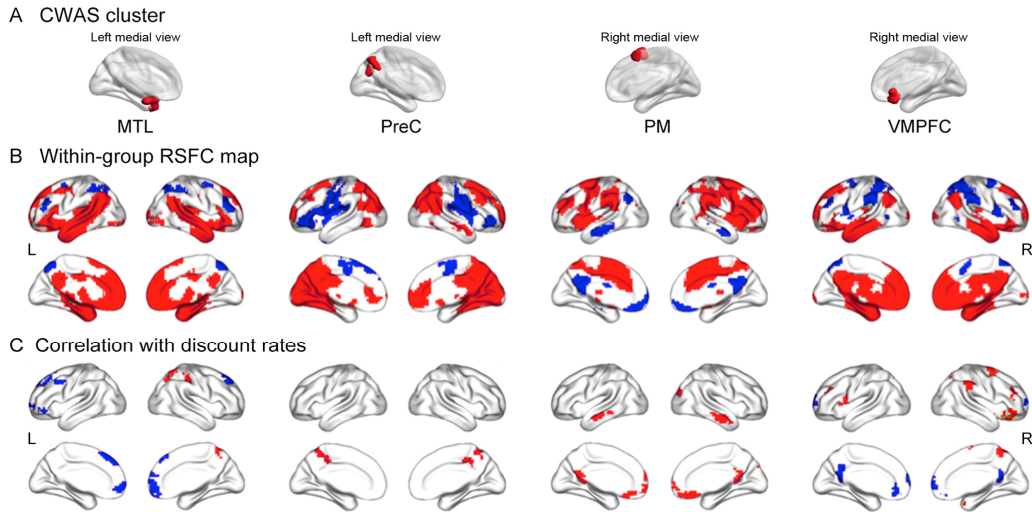


Figure 2. Results from MDMR-based CWAS and post-hoc seed-based connectivity analyses. (A) Each cluster identified by MDMR-based CWAS was used as a seed for post-hoc seed-based connectivity analysis to characterize what functional couplings between brain regions (i.e., specific connections and direction of observed association with discount rates) led to the significant association with discount rates. The identified clusters were rendered on the medial view of a translucent cortical surface. (B) The resulting maps from one-sample t-tests on connectivity maps for each seed cluster are displayed with $p < 0.05$ (voxel-level FWE-corrected). Red (blue) colors on brain surfaces indicate positive (negative) connectivity with each seed cluster. (C) Significant associations between discount rates and connectivity maps for each seed are displayed with $p < 0.05$ (cluster-corrected). Red (blue) colors on brain surfaces indicate positive (negative) associations between discount rate and connectivity maps for each seed cluster.

MTL), 설전부(precuneus, PreC), 그리고 배외측 전운동영역(dorsolateral premotor area)과 전-보조운동영역(pre-supplementary motor area)을 포함하는 전운동피질(premotor area, PM) (Figure 2A).

MDMR로 식별된 영역에 대한 seed-based FC 맵과 지연할인율의 연합

MDMR은 지연할인율과 기능적 연결성 사이에 연관성이 있는 영역만을 식별해줄 뿐 관찰된 연관성의 방향과 식별된 뇌 영역과 연결성을 보이는 영역들에 대한 구체적인 정보를 제공해주지는 못한다(Shehzad et al., 2014). 그러기에 규명된 영역들과 지연할인율 간의 연관성의 방향과 어느 기능적 연결성이 큰 영향을 미치는지 더 특성화 하고자 MDMR로부터 식별된 뇌 영역들을 seed로 사용하여 post-hoc seed-based FC 분석을 진행하였다. 우선 MDMR로 식별된 뇌영역들(VMPFC, MTL, PreC, 그리고 PM)을 seed로 해서 각각의 seed-based FC 맵을 생성하고 이 FC맵들을 관찰하였다(Figure 2B). VMPFC, MTL, 그리고 PreC 영역들은 DMN에 속하는 뇌 영역들과 정적으로 연합되어 있는 반면에 PM 영역은 인지통제네트워크들(DAN, VAN, 그리고 FPCN)과 정적으로 연합되어 있었다. 예를 들면, PM영역은 인지통제네트워크에 속하는 영역들[전측 대상 피질(anterior

cingulate cortex), 전측 뇌섬엽(anterior insula), 측두-전두 접합부(temporo-parietal junction), 복외측 전전두 및 전운동피질(dorsolateral prefrontal and premotor cortex), 그리고 내두정피질(intraparietal cortex)]과는 정적인 연결성을 보이는 반면에 DMN에 속하는 영역들[VMPFC, 후대상피질 (posterior cingulate cortex, PCC), 각회(angular gyrus), 외측 측두피질(lateral temporal cortex, LTC)]과는 부적적인 연결성을 보였다. 이와는 반대로, VMPFC, MTL, 그리고 PreC 영역들은 DMN 영역들과는 정적 연결성을 보이는 반면에 인지통제네트워크 영역들과는 부적 연결성을 보였다.

각각의 seed-based FC 맵과 지연할인율 간의 회귀분석을 진행하였다(Figure 2C). 개인의 지연할인율은 PM의 seed-based FC 맵에서 DMN에 속하는 영역들(VMPFC, PreC/PCC, LTC)과 정적 상관을 보였다. 또한 지연할인율은 VMPFC 및 MTL에 대한 seed-based FC 맵에서 인지통제 네트워크에 속하는 영역들(외측 전전두피질과 외측 두정엽)과 정적 상관을 보였고, DMN에 속하는 영역들(VMPFC와 PreC/PCC)과는 부적 상관을 보였다. 종합해보자면, 지연할인율이 높을수록 seed-based FC 맵에서 일반적으로 관찰되는 정적 연결성의 강도는 약한 반면에 경쟁적인 네트워크들 사이의 네트워크 간 연결성(inter-network FC)은 강했다.

MDMR로 식별된 영역들의 ROI-to-ROI 연결성과 지연 할인율의 연관

MDMR로 식별된 4개의 영역들 사이의 ROI-to-ROI FC를 분석하였을 때 이전 연구들에서 관찰된 것과 유사한 패턴의 연결성을 관찰하였다(Figure 3). 즉, DMN에 속하는 VMPFC

은 MTL과 서로 정적인 기능적 연결성을 보인 반면에 인지 통제네트워크에 속하는 PM과는 부적인 기능적 연결성을 보였다. 또한 MTL은 PreC와 부적인 기능적 연결성을 보였다 (Figure 3A).

ROI-to-ROI FC 정도와 지연할인율 간의 편상관분석을

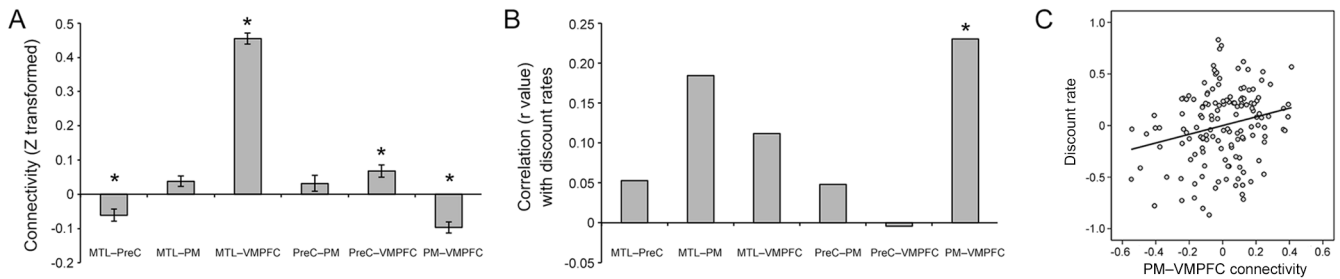


Figure 3. Results from connectivity between clusters identified by MDMR. (A) The strength of ROI-to-ROI connectivity between clusters identified by MDMR was computed by temporal correlation between time series in these clusters. Error bars represent standard error from the mean. (B) Partial correlation analysis between the ROI-to-ROI connectivity and discount rates was performed, while controlling for age, sex, and head motion. Discount rate was associated with PM - VMPFC connectivity. (C) Partial correlation scatterplot between discount rate and PM - VMPFC connectivity. For illustration purpose only, this scatterplot was generated by performing Pearson correlation analysis between residuals after regressing out age, sex, and head motion. * $p < 0.05$ FDR-corrected.

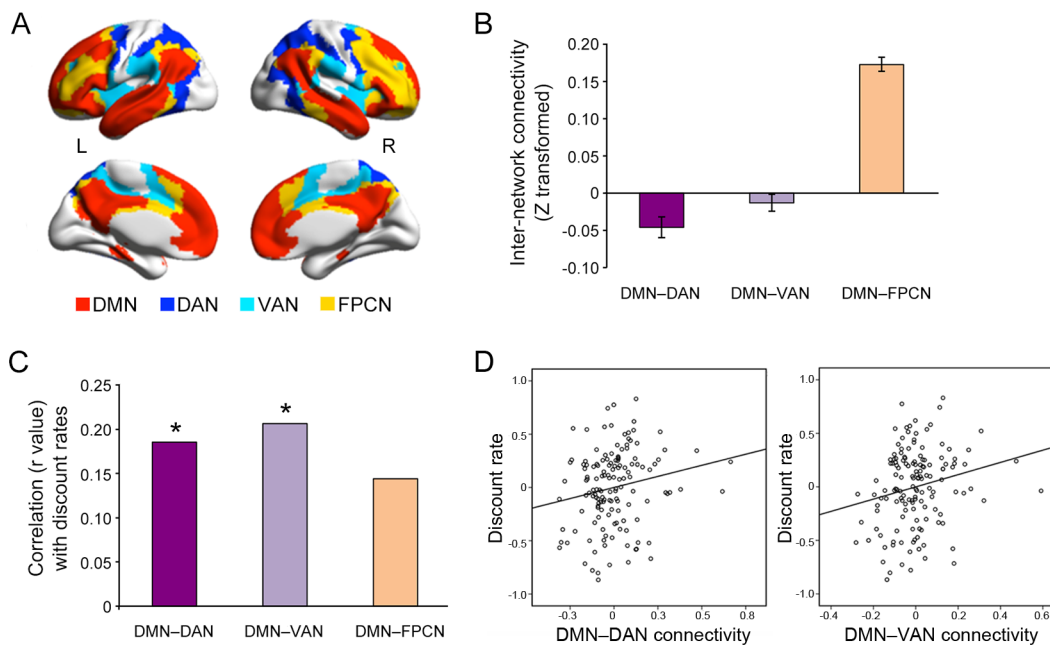


Figure 4. Results from network connectivity analysis. (A) Four functional networks (default mode network, DMN; dorsal attention network, DAN; ventral attention network, VAN; and frontoparietal control network, FPCN) were identified using the cortical parcellation template by Yeo et al. (2011). (B) Inter-network connectivity between these DMN and other cognitive networks was computed. Error bars represent standard error from the mean. (C) Partial correlation analysis between the inter-network connectivity and discount rates was performed, while controlling for age, sex, and head motion. Discount rate was associated with inter-network connectivity between DMN and two attention networks. * $p < 0.05$ FDR-corrected. (D) Partial correlation scatterplots between discount rate and DMN - DAN connectivity and between discount rate and DMN - VAN connectivity. For illustration purpose only, these scatterplots were generated by performing Pearson correlation analyses between residuals after regressing out age, sex, and head motion.

통해 개인의 지연할인율이 PM과 VMPFC 사이의 기능적 연결성과 정적인 상관을 보임을 관찰하였다 (r - p -value = 0.230/0.006); 즉, 지연할인율이 높을수록 PM과 VMPFC 간의 기능적 연결성이 증가(두 영역의 기능적 연결성이 부적 연결성에서 정적 연결성 방향으로 값이 커짐)되었다(Figure 3B and 3C).

네트워크 간 기능적 연결성과 지연할인율의 연합

앞서 관찰한 VMPFC(DMN과 정적으로 연합된 영역)와 PM(인지통제네트워크와 정적으로 연합된 영역)의 기능적 연결성과 지연할인율의 정적 상관의 결과에 기초하여, 지연할인율이 높을수록 DMN과 인지통제네트워크들 간의 연결성이 증가되어 있을 거라는 가설을 세웠다. 이 가설을 입증하고자 본 연구 자료가 아니라 독립된 자료(Yeo et al., 2011; Figure 4A)에서 제공하는 기능적 네트워크의 아틀라스를 사용하여 DMN과 DAN, VAN, 그리고 FPCN를 정의한 후, 네트워크 간 기능적 연결성(두 네트워크에 속하는 영역들 간의 기능적 연결성, inter-network FC; Figure 4B)을 계산하였다. 그리고 나서 네트워크 간 기능적 연결성과 지연할인율 간의 편상관분석을 수행하였다. 분석을 통해 DMN과 DAN의 네트워크 간 연결성(r - p -value = 0.185/0.029) 및 DMN과 VAN의 네트워크 간 연결성(r - p -value = 0.212/0.012)이 지연할인율과 정적 상관을 보임을 관찰하였다 (Figure 4C and 4D).

논 의

본 연구에서는 대규모의 건강하고 젊은 성인들($n=142$)을 대상으로 다변량 접근법을 사용하여 휴지기 상태에서 뇌의 다변량 기능적 연결성의 개인차가 충동적 선택(지연할인율)의 개인차와 관련이 있는지를 조사하였다. 특별히 MDMR-based CWAS 분석을 적용하여 VMPFC, MTL, PreC, 그리고 PM 영역이 지연할인율의 개인차와 관련이 있음을 발견하였다. 또한 추가적인 분석으로 수행한 seed-based FC, ROI-to-ROI FC, 그리고 네트워크 분석을 통해 VMPFC와 PM 간의 기능적 연결성 및 이 영역들과 연합되어 있는 DMN과 인지통제네트워크들 간의 상호작용이 지연할인율과 연합되어 있음을 관찰하였다(Figure 5).

인간의 복잡한 인지 기능과 행동들은 단지 하나의 특정한 뇌 영역으로부터 일어나는 것이 아니라 특정한 프로세스에 특화된 네트워크를 구성하는 영역들의 상호작용 또는 다양한 네트워크들 간의 상호작용을 통해 일어난다(Kelly, et al.

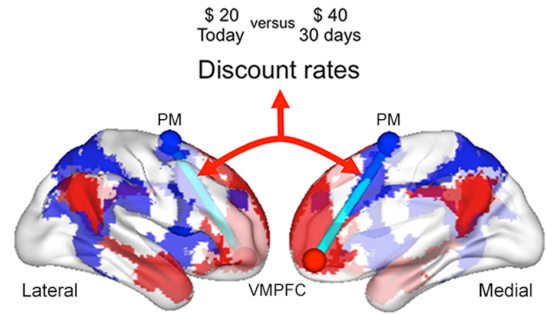


Figure 5. Schematic figure illustrating the relationship among discount rate, the PM - VMPFC cluster connectivity, and inter-network connectivity between default mode and attention networks. Red and blue colors on brain surfaces indicate default mode and attention networks positively linked to VMPFC (red ball) and PM seeds (blue ball), respectively. The light blue line between PM and VMPFC seeds indicates negative functional connectivity between time series of these two regions and red line indicates the positive association between this PM - VMPFC negative connectivity and discount rate.

2008; Hampson et al., 2010). 그러므로, 표현형 변수에 다변량 접근방식을 적용하여 기능적 연결성의 동시 기여를 평가하는 것은 뇌와 표현형 사이의 관계를 더 정확하게 관찰할 수 있도록 해준다. 또한 다변량 접근방식을 사용하면 표현형과 뇌 전체 connectome 간의 관계를 평가하는 횡수를 줄여 주기 때문에 다중 비교 문제[multiple comparison issue; 예: 오탐 (false positive) 및 미탐(false negative)]를 완화할 수 있다(Shehzad et al., 2014). 다른 다변량 접근방식과 달리, 현 연구에서 사용한 MDMR-based CWAS 분석은 회귀 분석과 유사한 모델에서 공변량(예: 나이, 성별 및 머리 움직임 등)을 제어하면서 표현형 변수(현 연구에서는 지연할인율)와 관련된 뇌 영역을 식별해준다. 이 분석기법으로 식별된 영역들에 대해 seed-based FC 분석을 적용하면 표현형과 기능적 연결성 간의 관계를 더 특성화(연합의 방향 및 관련된 뇌 영역들을 규명) 할 수 있다(Shehzad et al., 2014). 그러므로 현 연구는 MDMR-based CWAS와 함께 seed-based FC 및 네트워크 분석을 적용함으로써 충동적 선택의 지표인 지연할인율의 신경적 기초에 대한 우리의 지식을 한 층 더 확장시켰으며 또한 향후 충동 및 중독적인 행동에 대한 예측 마커를 제공해주었다.

현 연구에서 MDMR-based CWAS를 통해 VMPFC, MTL, PreC, 그리고 PM의 다변량 기능적 연결성이 지연할인율과 연합되어 있음을 관찰하였다. 이 영역들은 시점 간 선택과제 또는 의사결정 과제를 수행하는 동안 활성화되는 영역이라고 이전 연구들에서 반복적으로 보고되었던 영역들

이다. 예를 들면, VMPFC와 PreC의 활성화는 시점 간 선택과제를 수행하는 동안 화면에 주어진 보상에 대한 주관적 가치평가를 하는데 기여하였다(Kable and Glimcher, 2007; Weber and Huettel, 2008; Vanyukov et al., 2016); 편도체와 해마체 영역을 포함하는 MTL은 향후 받을 보상을 상상하는 전향적인 사고(prospective thought)에 관여하였다(Peters and Büchel, 2010; Lebreton et al., 2013); 그리고 PM의 활성화는 주어진 보상들에 대한 주관적인 가치의 절대 차이와 연합되어 있었다(Hare et al., 2011; Wunderlich et al., 2009). 특별히, 현 연구에서 시점 간 선택과제를 수행하는 동안의 활성화 패턴이 아니라 단지 8분 동안 휴지기 상태에서 촬영된 뇌의 다변량 기능적 연결성 패턴에 기초했다는 점을 고려한다면, 현 결과는 지연할인율과 관련이 있다고 알려진 영역들의 역할에 대한 우리의 이해를 확장해준다. 즉, 시점 간 선택과제를 수행하는 동안 지연할인율과 관련이 있다고 보고된 영역들의 휴지기 기능적 연결성이 지연할인율의 개인차와 관련이 있음을 시사해준다.

선행 연구에서 일관되게 VMPFC 및 PreC와 더불어 복측 선조체가 가치평가에 중요한 역할을 한다고 보고되었음에도 불구하고 현 연구에서는 개인의 지연할인율과 복측 선조체 간에 유의미한 연합이 관찰되지 않았다(Kable & Glimcher, 2007). 현 연구에 사용된 자료가 휴지기 상태에서의 뇌 영상 자료라는 점을 고려하였을 때, 복측 선조체는 시점 간 선택과제를 실제로 수행할 때 화면에 제공된 옵션에 대한 기대와 그 옵션에 대한 가치평가에 관여하고 있기 때문에 휴지기 상태의 뇌영상을 이용한 현 연구에서는 관찰되지 않은 것으로 생각되어진다. 이같은 견해를 입증하기 위해서는 향후 시점 간 선택과제를 수행하는 동안 획득한 뇌영상과 MDMR-based CWAS 접근을 결합한 연구가 필요하겠다.

많은 수의 이전 연구들을 통해 휴지기 뇌 네트워크들 [resting-state networks, 또는 내재된 연결성 네트워크 (intrinsic connectivity networks)]의 공간적 패턴이 특정한 인지과제들을 하는 수행하는 동안에 관찰되는 뇌의 활성화 패턴과 유사함이 규명되었다(Biswal et al., 1995; Fox et al., 2005; Jung et al., 2012). 그리고 이와 같은 휴지기 뇌 네트워크들의 개인차가 다양한 표현형 변수들과 연합되어 있음이 보고 되었다(Vaidya and Gordon, 2013). 현 연구에서 MDMR로부터 규명된 영역들로 구성된 네트워크도 시점 간 선택과제를 할 때 활성화되는 영역들의 공간적 패턴과 유사하였다. 휴지기 네트워크들 중에서 DMN의 뇌 영역들은 인지통제네트워크들에 속하는 영역들과 부적상관을 지녔다고 알려져 있다(Fox et al., 2005; Buckner et al., 2008; Deng

et al., 2016). 현 연구에서도 seed-based FC 분석을 통해 이 같은 이전 연구들과 동일한 결과를 확인하였다. 예를 들면, MDMR로 식별된 DMN에 속하는 VMPFC, MTL, 그리고 PreC영역의 시계열은 인지통제네트워크에 속하는 영역들의 시계열과 부적 연결성(상관)을 보인 반면에 PM영역은 이와 반대로 DMN영역들의 시계열과 부적 연결성을 보였다.

현 연구에서 seed-based FC 분석 결과는 DMN 영역들과 인지통제네트워크 영역들의 부적 기능적 연결성의 정도가 지연할인율의 개인차와 관련이 있음을 드러냈다. 유사한 결과가 이전 연구들에서 보고되었다(Laird et al., 2011; Avsar et al., 2013; Li et al., 2013; Smallwood, et al., 2013). 특별히 현 연구에서는 seed-based FC 맵과 지연할인율 간의 회귀분석을 통해 지연할인율이 높을수록 각 seed에 대한 정적 연결성이 약해져 있고 네트워크 간 연결성은 강해져 있는 것이 관찰되었다. 예를 들면, VMPFC 및 MTL영역과 정적 기능적 연결성을 보이는 영역들은 지연할인율과 부적인 상관을 보인 반면에 이들 영역들과 부적 기능적 연결성을 보이는 영역들은 지연할인율과 정적인 상관을 보였다. 이전 연구들로부터 축적된 증거에 의하면 DMN은 특수한 인지 기능(예: 사회 인지, 의미적 처리, 자서전적 사고, 기억 인출, 정서적 가치평가, 그리고 자기참조적 처리 등)에 관여하는 여러 개의 하위 네트워크로 나뉘질 수 있다고 한다(Andrews-Hanna et al., 2014). 그러나 DMN의 하위 네트워크에 대한 정의는 연구들 간에 일치하지 않는다(Andrews-Hanna et al., 2010; Huang et al., 2015; Xu et al., 2016). 학자들은 DMN와 관련된 일화적 미래 사고(episodic future thinking; Peters and Büchel, 2010), 정서적 정보의 가치평가(Kable and Glimcher, 2007; Andrews-Hanna, 2012), 자기참조적 사고(Bernhardt et al., 2014) 등의 기능을 통해 지연할인율을 조종할 수 있다고 제안한다. 그러므로, 현 연구결과는 지연할인율과 관련된 특수한 인지 기능과 관련되는 영역들의 기능적 연결성과 지연할인율의 연합을 반영할지도 모른다. 비록 VMPFC, MTL 및 PreC영역의 seed-based FC 맵들의 공간적 패턴이 모두 DMN의 패턴과 유사한 듯 하나 각 맵들의 모습은 서로 조금씩 차이를 보인다. 특별히 PreC영역은 VMPFC와 MTL영역보다 더 많은 뇌의 후방부(두정엽과 후두엽)영역들과 정적 연결성을 보였다. 최근 휴지기 기능적 연결성 및 확산텐서영상에 대한 구조적 연결성의 연구들은 내측 후방부 영역들(PreC 그리고 PCC)에 따라 나뉜 DMN를 제안하였다(Margulies et al., 2009; Bzdok et al., 2015; Zhang et al., 2012; Zhang et al., 2014; Yang et al., 2016). 종합해본다

면, 현 결과는 지연할인율과 관련하여 독특한 역할을 담당하는 각각의 네트워크들을 반영하고 있는지도 모른다. 현 연구에서 식별된 뇌 영역들이 지연할인율에 어떤 특별한 역할들을 하는지를 명백히 하기 위해서 향후 시점 간 선택과제에 대한 뇌영상과 MDMR-based CWAS 접근을 결합한 연구가 필요하겠다.

Seed-based FC 분석에서 VMPFC의 seed-based FC 맵은 MTL의 맵과 가장 유사한 공간적 패턴을 보였으며, PM의 맵과는 정반대의 패턴을 보였다. 이 결과에 기초하여 ROI-to-ROI FC 분석에 앞서 VMPFC와 MTL은 가장 큰 정적 연결성을 보일 것이고, VMPFC와 PM은 부적 연결성을 보일 것으로 예상하였다. ROI-to-ROI FC 분석 결과 기대했던 것과 일치하게 VMPFC는 MTL과는 강한 정적 연결성을 PM과는 부적 연결성을 보였다. 또한 PreC영역은 MTL과 부적 연결성을 보여주었다. 이는 PreC은 VMPFC 및 MTL 영역과는 독립된 네트워크라고 추정할 수 있다. ROI-to-ROI FC 정도와 지연할인율 간의 상관분석을 통해 VMPFC-PM 기능적 연결성의 강도와 지연할인율의 개인차 간에 정적 상관을 지니고 있음을 관찰하였다. 다시 말해, 지연할인율이 높을수록 VMPFC-PM 간의 기능적 연결성이 부적 연결성에서 정적 연결성 방향으로 증가되었다. 이 결과는 지연할인율에 있어 VMPFC와 PM의 상호작용이 중요한 역할을 함을 시사해준다.

지연할인율과 네트워크 간 기능적 연결성(inter-network FC) 간의 편상관분석을 통해 DMN과 주의 네트워크들(attention networks) 사이의 네트워크 간 기능적 연결성이 지연할인율과 정적 상관이 있음을 관찰하였다. 이는 앞서 설명한 ROI-to-ROI FC에 대한 결과에 일치한다. 현 연구결과와 유사하게 뇌 네트워크들이 지연할인율과 연합되어 있다고 보고한 최근 연구들이 있다(Li et al., 2013; Calluso et al., 2015). Li et al.(2013)에서는 시점 간 선택과제를 수행하는 동안 화면에 주어진 옵션의 가치 평가(valuation) 및 옵션을 선택(choice)할 때 활성화된 영역들에 기초해 네트워크를 생성한 후, 네트워크 간 연결성을 계산하였다. 이렇게 생성한 네트워크들에 대한 네트워크 간 연결성은 지연할인율과 연관성이 있었다.

종합해보자면, 비록 선행 연구에서 사용한 seed 또는 네트워크 아틀라스가 현 연구에서 사용한 것과 완벽히 일치하지는 않지만, 선행 연구와 현 연구의 결과는 기능적 네트워크들 간 상호작용의 정도(the degree of interaction between functional networks)가 개인의 지연할인율에 중요한 역할을 함을 시사해준다. 특별히 VMPFC와 MTL(MDMR로부터

규명된 영역들)를 포함하는 가치평가에 관여하는 네트워크와 PM, 외측전두엽 및 두정엽을 포함하는 인지통제네트워크 사이의 네트워크 간 연결성이 지연할인율에 중요한 공헌을 하는 것으로 보인다(Kable and Glimcher, 2009; Figure 5). 비정상 또는 임상환자를 대상으로 휴지기 상태에서의 DMN과 인지통제네트워크 간의 경쟁적인 상호작용이 충동적 경향과 관련이 있음을 보고했던 선행 연구들이 위와 같은 해석을 지지해주는 증거라 하겠다(Shannon et al., 2011; Zhu et al., 2017). 예를 들면, 청소년 범죄자들을 대상으로 한 연구에서 그들의 충동적 점수[the youth version of the Hare Psychopathy Checklist(PCL-YV; Forth et al., 2003)의 factor2로 측정됨]가 DMN과 외측 전운동피질 영역의 기능적 연결성과 정적 상관을 보였다(Shannon et al., 2011). 다시 말해서, 일반 청소년 및 덜 충동적인 청소년 범죄자들은 외측 전운동피질 영역(현 연구에서 식별된 PM에 근접한 영역)이 인지통제네트워크와 강한 정적 연결성을 보인 반면에 충동성이 강한 청소년 범죄자들은 이 영역이 DMN 영역들과 강한 정적 연결성을 보였다. 알코올 중독자들 대상으로 한 연구에서는 독립성분분석을 통해 정의된 DMN과 인지통제네트워크 사이의 네트워크 간 연결성이 지연할인율과 정적 상관관계를 가지고 있었다(Zhu et al., 2017). 이 같은 이전 연구들은 충동적인 행동에 있어 기능적 네트워크들 간의 연결성의 경쟁적인 균형이 중요한 역할을 함을 시사해준다. 현 결과는 또한 충동적이고 중독적인 행동들에 대한 예견과 치료에 있어 뇌영상 연구결과의 실용적 활용의 가능성을 지지해준다. 이런 관점에서 현 연구에서 MDMR로 식별된 영역들은 충동 및 중독과 관련된 질환들의 치료를 위한 타겟일지 모른다.

결론적으로 현 연구는 지연할인율과 연합된 뇌의 기능적 특성을 MDMR-based CWAS를 이용하여 휴지기 기능적 연결성의 다변량 패턴에 기초하여 규명하였다. 특별히 현 연구의 결과들은 대규모 네트워크들 중에서도 DMN과 주의네트워크들 간의 경쟁적 상호작용이 지연할인율에 중요한 역할을 함을 제안한다. 이는 지연할인율의 개인차에 대한 신경메커니즘에 대한 우리의 이해와 지식을 넓혀줄 뿐만 아니라 휴지기 기능적 네트워크와 충동적 선택의 연합에 대한 새로운 통찰력을 제공해준다.

References

Ahn, W. Y., Rass, O., Fridberg, D. J., Bishara, A. J., Forsyth, J. K., Breier, A., Busemeyer, J. R., Hetrick, W. P.,

- Bolbecker, A. R., & O'Donnell, B. F. (2011). Temporal discounting of rewards in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 120*(4), 911-921.
- Ahn, W. Y., Gu, H., Shen, Y., Haines, N., Hahn, H. A., Teater, J. E., Myung, J. I., Pitt, M.A. (2020). Rapid, precise, and reliable measurement of delay discounting using a Bayesian learning algorithm. *Sci Rep, 10*(1), 12091.
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron, 65*(4), 550-562.
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1316*, 29-52.
- Andrews-Hanna, J. R. (2012). The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist, 18*(3), 251-270.
- Anokhin, A. P., Golosheykin, S., Mulligan, R. C. (2015). Long-term test-retest reliability of delayed reward discounting in adolescents. *Behav Processes, 111*, 55-59.
- Avsar, K. B., Weller, R. E., Cox, J. E., Reid, M. A., White, D. M., & Lahti, A. C. (2013). An fMRI investigation of delay discounting in patients with schizophrenia. *Brain and Behavior, 3*(4), 384-401.
- Baker, F., Johnson, M. W., Bickel, W. K. (2003). Delay discounting in current and never-before cigarette smokers: similarities and differences across commodity, sign, and magnitude. *J Abnorm Psychol, 112*(3), 382-392.
- Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage, 37*(1), 90-101.
- Bernhardt, B. C., Smallwood, J., Tusche, A., Ruby, F. J., Engen, H. G., Steinbeis, N., & Singer, T. (2014). Medial prefrontal and anterior cingulate cortical thickness predicts shared individual differences in self-generated thought and temporal discounting. *Neuroimage, 90*, 290-297.
- Birn, R. M., Molloy, E. K., Patriat, R., Parker, T., Meier, T. B., Kirk, G. R., Nair, V. A., Meyerand, M. E., Prabhakaran, V. (2013). The effect of scan length on the reliability of resting state fMRI connectivity estimates. *Neuroimage, 83*, 550-558.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine, 34*(4), 537-541.
- Blautzik, J., Keeser, D., Berman, A., Paolini, M., Kirsch, V., Mueller, S., Coates, U., Reiser, M., Teipel, S. J., Meindl, T. (2013). Long-term test-retest reliability of resting-state networks in healthy elderly subjects and with amnesic mild cognitive impairment patients. *J Alzheimers Dis, 34*(3), 741-754.
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences, 14*(6), 277-290.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1124*, 1-38.
- Bzdok, D., Heeger, A., Langner, R., Laird, A. R., Fox, P. T., Palomero-Gallagher, N., Vogt, B.A., Zilles, K., & Eickhoff, S. B. (2015). Subspecialization in the human posterior medial cortex. *Neuroimage, 106*, 55-71.
- Calluso, C., Tosoni, A., Pezzulo, G., Spadone, S., & Committeri, G. (2015). Interindividual variability in functional connectivity as long-term correlate of temporal discounting. *PLoS One, 10*(3), e0119710.
- Camchong, J., MacDonald, A. W. 3rd., Nelson, B., Bell, C., Mueller, B. A., Specker, S., & Lim, K. O. (2011). Frontal hyperconnectivity related to discounting and reversal learning in cocaine subjects. *Biological Psychiatry, 69*(11), 1117-1123.
- Cole, D. M., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Frontiers in Systems Neuroscience, 4*, 8.
- Costa Dias, T. G., Wilson, V. B., Bathula, D. R., Iyer, S. P., Mills, K. L., Thurlow, B. L., Stevens, C. A., Musser, E. D., Carpenter, S. D., Grayson, D.S., Mitchell, S. H., Nigg, J. T., & Fair, D. A. (2013). Reward circuit connectivity relates to delay discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology, 23*(1), 33-45.
- Deng, Z., Chandrasekaran, B., Wang, S., & Wong, P. C. (2016). Resting-state low-frequency fluctuations reflect individual differences in spoken language learning. *Cortex, 76*, 63-78.
- Fields, S. A., Sabet, M., & Reynolds, B. (2013). Dimensions of

- impulsive behavior in obese, overweight, and healthy-weight adolescents. *Appetite*, *70*, 60-66.
- Forth, A. E., Kosson, D. S., & Hare, R. D. (2003). *Hare Psychopathy Checklist: Youth Version*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems. pp. 1-52.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(27), 9673-9678.
- Guo, C. C., Kurth, F., Zhou, J., Mayer, E. A., Eickhoff, S. B., Kramer, J. H., Seeley, W. W. (2012). One year test-retest reliability of intrinsic connectivity network fMRI in older adults. *Neuroimage*, *61*, 1471-1483.
- Hampson, M., Driesen, N., Roth, J. K., Gore, J. C., & Constable, R. T. (2010). Functional connectivity between task-positive and task-negative brain areas and its relation to working memory performance. *Magnetic Resonance Imaging*, *28*(8), 1051-1057.
- Hare, T. A., Schultz, W., Camerer, C. F., O'Doherty, J. P., & Rangel, A. (2011). Transformation of stimulus value signals into motor commands during simple choice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(44), 18120-18125.
- Huang, C. C., Hsieh, W. J., Lee, P. L., Peng, L. N., Liu, L. K., Lee, W. J., Huang, J. K., Chen, L. K., & Lin, C. P. (2015). Age-related changes in resting-state networks of a large sample size of healthy elderly. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *21*(10), 817-825.
- Jung, W. H., Jang, J. H., Shin, N. Y., Kim, S. N., Choi, C. H., An, S. K., & Kwon, J. S. (2012). Regional brain atrophy and functional disconnection in Broca's area in individuals at ultra-high risk for psychosis and schizophrenia. *PLoS One*, *7*(12), e51975.
- Jung, W. H., Lee, S., Lerman, C., & Kable, J. W., (2018). Amygdala functional and structural connectivity predicts individual risk tolerance. *Neuron*, *98*(2), 394-404.e4.
- Kable, J. W., & Glimcher, P. W. (2007). The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nature Neuroscience*, *10*(12), 1625-1633.
- Kable, J. W., & Glimcher, P. W. (2009). The neurobiology of decision: consensus and controversy. *Neuron*, *63*(6), 733-745.
- Kable, J. W., Caulfield M. K., Falcone, M., McConnell, M., Bernardo, L., Parthasarathi, T., Cooper, N., Ashare, R., Audrain-McGovern, J., Hornik, R., Diefenbarch, P., Lee, F.J., & Lerman, C. (2017). No effect of commercial cognitive training on brain activity, choice behavior, or cognitive performance. *Journal of Neuroscience*, *37*(31), 7390-7402.
- Kelly, A. M., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2008). Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage*, *39*(1), 527-537.
- Kirby, K. N., Winston, G. C., & Santiesteban, M. (2005). Impatience and grades: delay-discount rates correlate negatively with college GPA. *Learning and Individual Differences*, *15*, 213-222.
- Kirby, K. N. (2009). One-year temporal stability of delay-discount rates. *Psychon Bull Rev*, *16*(3), 457-462.
- Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., Glahn, D. C., Beckmann, C. F., Smith, S. M., & Fox, P. T. (2011). Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(12), 4022-4037.
- Lebreton, M., Bertoux, M., Boutet, C., Lehericy, S., Dubois, B., Fossati, P., & Pessiglione, M. (2013). A critical role for the hippocampus in the valuation of imagined outcomes. *PLoS Biology*, *11*(10), e1001684.
- Li, N., Ma, N., Liu, Y., He, X. S., Sun, D. L., Fu, X. M., Zhang, X., Han, S., & Zhang, D. R. (2013). Resting-state functional connectivity predicts impulsivity in economic decision-making. *Journal of Neuroscience*, *33*(11), 4886-4895.
- Margulies, D. S., Vincent, J. L., Kelly, C., Lohmann, G., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Villringer, A., Castellanos, F.X., Milham, M. P., & Petrides, M. (2009). Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(47), 20069-20074.
- Mukherjee, D., & Kable, J. W. (2014). Value-based decision making in mental illness: A meta-analysis. *Clinical Psychological Science*, *2*, 767-782.
- Patriat, R., Molloy, E. K., Meier, T. B., Kirk, G. R., Nair, V. A., Meyerand, M. E., Prabhakaran, V., Birn, R. M. (2013). The effect of resting condition on resting state fMRI reliability and consistency: A comparison between resting with eyes open, closed, and fixated. *Neuroimage*, *78*,

- 463-473.
- Peters, J., & Büchel, C. (2011). The neural mechanisms of inter-temporal decision-making: understanding variability. *Trends Cogn Sci*, *15*(5), 227-139.
- Peters, J., & Büchel, C. (2010). Episodic future thinking reduces reward delay discounting through an enhancement of prefrontal-mediotemporal interactions. *Neuron*, *66*(1), 138-148.
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*, *59*(3), 2142-2154.
- Satterthwaite, T. D., Cook, P. A., Bruce, S. E., Conway, C., Mikkelsen, E., Satchell, E., Vandekar, S. N., Durbin, T., Shinohara, R. T., & Sheline, Y.I. (2016). Dimensional depression severity in women with major depression and post-traumatic stress disorder correlates with fronto-amygdalar hypoconnectivity. *Molecular Psychiatry*, *21*(7), 894-902.
- Satterthwaite, T. D., Vandekar, S. N., Wolf, D. H., Bassett, D. S., Ruparel, K., Shehzad, Z., Craddock, R. C., Shinohara, R. T., Moore, T. M., Gennatas, E. D., Jackson, C., Roalf, D. R., Milham, M. P., Calkins, M. E., Hakonarson, H., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2015). Connectome-wide network analysis of youth with Psychosis-Spectrum symptoms. *Molecular Psychiatry*, *20*(12), 1508-1515.
- Shannon, B. J., Raichle, M. E., Snyder, A. Z., Fair, D. A., Mills, K. L., Zhang, D., Bache, K., Calhoun, V. D., Nigg, J. T., Nagel, B. J., Stevens, A. A., & Kiehl, K. A. (2011). Premotor functional connectivity predicts impulsivity in juvenile offenders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(27), 11241-11245.
- Sharma, A., Wolf, D. H., Ciric, R., Kable, J. W., Moore, T. M., Vandekar, S. N., Katchmar, N., Daldal, A., Ruparel, K., Davatzikos, C., Elliott, M. A., Calkins, M. E., Shinohara, R.T., Bassett, D. S., Satterthwaite, T. D. (2017). Common Dimensional Reward Deficits Across Mood and Psychotic Disorders: A Connectome-Wide Association Study. *Am J Psychiatry*, *174*(7), 657-666.
- Shehzad, Z., Kelly, C., Reiss, P. T., Cameron Craddock, R., Emerson, J. W., McMahon, K., Copland, D. A., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2014). A multivariate distance-based analytic framework for connectome-wide association studies. *Neuroimage*, *93* Pt 1, 74-94.
- Smallwood, J., Ruby, F. J., & Singer, T. (2013). Letting go of the present: mind-wandering is associated with reduced delay discounting. *Consciousness and Cognition*, *22*(1), 1-7.
- Smits, R. R., Stein, J. S., Johnson, P. S., Odum, A.L., Madden, G. J. (2013). Test-retest reliability and construct validity of the Experiential Discounting Task. *Exp Clin Psychopharmacol*, *21*(2), 155-163.
- Story, G. W., Moutoussis, M., & Dolan, R. J. (2016). A Computational Analysis of Aberrant Delay Discounting in Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychology*, *6*, 1948.
- Vaidya, C. J., & Gordon, E. M. (2013). Phenotypic variability in resting-state functional connectivity: current status. *Brain Connectivity*, *3*(2), 99-120.
- Vanyukov, P. M., Szanto, K., Hallquist, M. N., Siegle, G. J., Reynolds, C. F. 3rd., Forman, S. D., Aizenstein, H. J., & Dombrovski, A. Y. (2016). Paralimbic and lateral prefrontal encoding of reward value during intertemporal choice in attempted suicide. *Psychological Medicine*, *46*(2), 381-391.
- Wang, Q., Chen, C., Cai, Y., Li, S., Zhao, X., Zheng, L., Zhang, H., Liu, J., Chen, C., & Xue, G.. (2016). Dissociated neural substrates underlying impulsive choice and impulsive action. *Neuroimage*, *134*, 540-549.
- Weber, B. J., & Huettel, S. A. (2008). The neural substrates of probabilistic and intertemporal decision making. *Brain Research*, *1234*, 104-115.
- Wunderlich, K., Rangel, A., & O'Doherty, J. P. (2009). Neural computations underlying action-based decision making in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(40), 17199-17204.
- Xu, X., Yuan, H., & Lei, X. (2016). Activation and Connectivity within the Default Mode Network Contribute Independently to Future-Oriented Thought. *Scientific Reports*, *6*, 21001.
- Yan, C. G., Wang, X. D., Zuo, X. N., & Zang, Y. F. (2016). DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. *Neuroinformatics*, *14*(3), 339-351.
- Yang, Z., Zuo, X. N., McMahon, K. L., Craddock, R. C., Kelly, C., de Zubicaray, G. I., Hickie, I., Bandettini, P. A., Castellanos, F. X., Milham, M. P., & Wright, M. J. (2016). Genetic and Environmental Contributions to Functional Connectivity Architecture of the Human Brain. *Cerebral Cortex*, *26*(5), 2341-2352.

- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125-1165.
- Zhang, S., & Li, C. S. (2012). Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *Neuroimage*, *59*(4), 3548-3562.
- Zhang, Y., Fan, L., Zhang, Y., Wang, J., Zhu, M., Zhang, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2014). Connectivity-based parcellation of the human posteromedial cortex. *Cerebral Cortex*, *24*(3), 719-727.
- Zhu, X., Cortes, C. R., Mathur, K., Tomasi, D., & Momenan, R. (2017). Model-free functional connectivity and impulsivity correlates of alcohol dependence: a resting-state study. *Addiction Biology*, *22*(1), 206-217.

휴지기 두뇌의 기능적 네트워크와 지연할인율의 개인차

정위훈

대구대학교 심리학과

이전 여러 연구들이 뇌의 기능적 연결성과 행동적 표현형(예: 충동적 행동의 지표인 지연할인율) 간의 연관성을 보고하였다. 그럼에도 불구하고 대부분의 연구들이 사용한 다중-단변량 접근법(mass-univariate approach)으로 인해 이러한 연관성에 대한 우리의 지식 및 이해는 여전히 제한되어 있다. 본 연구에서는 최근 개발된 자료 기반 다변량 분석기법을 사용하여 142명의 젊고 건강한 성인의 지연할인율과 휴지기 기능적 연결성 간의 연관성을 조사하였다. 분석을 통해 내측 측두엽, 설전부(precuneus), 전운동피질, 복내측 전전두피질의 다변량 기능적 연결성 패턴이 지연할인율과 연합되어 있음을 발견하였다. 또한 seed 기반 기능적 연결성(seed-based functional connectivity) 분석과 네트워크 분석을 통해 지연할인율과 네트워크 간 연결성 사이의 정적 상관을 관찰하였다. 특별히 내측 전전두피질과 연합된 디폴트 모드 네트워크와 전운동피질과 연합된 주의네트워크들 사이의 네트워크 간 연결성이 지연할인율과 연관성을 보였다. 현 결과는 충동적인 선택에 연합된 특정한 기능적 연결성 및 네트워크에 대한 우리의 지식을 확장시켜준다. 특별히 충동적인 선택에 있어 뇌 네트워크들 간 연결성의 균형이 중요한 역할을 함을 제안한다. 또한 현 결과는 충동적 행동의 중재와 관련하여 새로운 통찰을 제공해준다.

주제어: 지연할인율, 기능적 연결성, 충동성, 시점 간 선택과제, 휴지기 기능적 자기공명영상