

휴지 상태 fMRI(rs-fMRI) 분석 기법과 해석

정 호 진

강 은 주[†]

강원대학교 심리학과

특정 과제를 기반으로 하는 과제 기반 fMRI(functional magnetic resonance imaging)와 달리, 휴지 상태 fMRI(resting-state fMRI, rs-fMRI)는 참가자들이 쉬는 동안 자료를 수집하며 영상 획득 시간(약 10분)이 상대적으로 짧다. 이러한 이점을 기반으로 rs-fMRI는 과제와 관련 없는 개인차를 연구할 때나 다양한 집단(임상집단 혹은 정상인)을 대상으로 자료를 수집하는데 유용하다. 본 개괄에서, rs-fMRI 자료들을 분석하는 몇몇 기법들을 소개할 것이다. 이 기법은 휴지기 두뇌에서 나타나는 특정 두뇌 영역과 기능적 연결성을 보이는 두뇌 영역들을 규명하거나(seed-기반 기능적 연결성 분석, 독립 성분 분석), 다수의 두뇌 영역, 즉 노드들로 구성된 네트워크의 특징을 이해하거나(그래프 기반 네트워크 분석), 또는 자발적 활동 패턴을 이해하는 것(국소적 동질성, 저-주파수 진동 분석, Hurst 지수 분석)을 가능하게 만들었다. 본 논문은 또한 이 방법을 응용하여 휴지기 동안 두뇌 활동 양상의 차이가 정상인의 특정 개인차(예, 성격 특질) 또는 우울증, 알츠하이머, 자폐증과 같은 임상적 장애를 연구한 예들을 소개하고자 하였다. 분석 방법론의 충분한 이해를 통하여 인간의 두뇌와 마음의 관계를 조사하는 경험적 연구의 연구 물음에 가장 적절한 rs-fMRI 분석법을 선택하는 것이 가능해질 수 있을 것이다.

주제어: 휴지 상태 fMRI, 분석 기법, 기능적 연결성, 두뇌 신경망, 개인차

[†] 교신저자 : 강은주, 강원대학교 심리학과, (200-701) 강원도 춘천시 강원대학길 1
E-mail : ekang@kangwon.ac.kr

인간의 마음(mind)과 행동(behavior)의 기저에는 두뇌의 활동이 많은 부분을 차지한다. 복잡한 인간 행동에 내재한 생물학적 기제를 찾기 위해 많이 활용되는 도구가 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)이다. fMRI는 MRI 기계를 통해 신경활동에 의해 소모되는 산소의 변화량을 추적하는 혈류산소수준(blood oxygen-level dependent, BOLD) 신호를 측정하며, 비침습적이고 다른 기능 뇌영상 도구(예, PET)보다 공간적 해상도가 높다는 이점을 기반으로 인지신경과학(cognitive neuroscience) 분야에서 활발하게 활용되어 왔다. fMRI가 어떤 원리로 측정되는 것이며 어떤 단점과 한계가 있는지는 본 논문에서는 생략하기로 한다(see, Kang, 2002). 단, 대부분의 fMRI 연구들은 특정 과제를 수행하는 동안 어느 두뇌 영역이 활성화하는지를 관찰함으로써, 기억(Kang et al., 2005; Park, Park, & Kim, 2008), 학습(Kim, Kim, & Kang, 2015), 집행기능(Horn, Dolan, Elliott, Deakin, & Woodruff, 2003), 사회 인지(Kim, Kim, Wilson, & Wilkinson, 2004) 등 다양한 인지 처리에 관여하는 두뇌 신경망을 국재화(localization)하는데 목적을 둔다. 다른 한편, 특정 과제 수행이나, 인지 정보처리 과정 중에 두뇌의 기능적 통합(integration)을 알아보기 위해서, 공간적으로 떨어져 있는 두뇌 영역들이 얼마나 긴밀하게 연결되어 있는지, 즉 기능적 연결성(functional connectivity)을 밝히려는 시도가 있다(Friston, Frith, Liddle, & Frackowiak, 1993; Kang et al., 2002). 그러나 아무것도 하지 않고 쉬는 동안 여러 두뇌 영역들에서 관찰되는 자발적 활동 시계열 자료들 간 시간적 관련성을 활용하여

기능적 연결성을 조사할 수 있다는 것도 두뇌 연결성 연구에 중요한 시발점이 되었다(Biswal, Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995; Kang et al., 2002).

본 논문은 휴지 상태 fMRI(resting state fMRI, rs-fMRI)를 이용한 접근법, 즉 특정 과제를 수행하지 않는 휴지기(resting period) 동안의 fMRI 신호를 이용한 연구법에 대해 논의하고자 한다. 가장 처음으로 논의할 분석법은 두뇌의 기능적 연결성을 연구하는 방법으로, 최초의 rs-fMRI 연구 접근법인 seed 기반 기능적 연결성 분석과 독립 성분 분석(independent component analysis, ICA)을 소개할 것이다. 이어서 휴지기 자발적 활동 패턴을 개별 두뇌 영역별로 확인하는 연구하는 분석방법인 국소적 동질성(regional homogeneity, ReHo) 분석(Zang, Jiang, Lu, He, & Tian, 2004), 개별 두뇌 영역의 자발적 활동 수준을 추정하는 저-주파수 파동(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF) 분석(Zang et al., 2007; Zou et al., 2008), Hurst 지수 분석 등 새로운 rs-fMRI 자료 분석 방법들도 소개될 것이다. 마지막으로 총체적인 관점에서 두뇌 네트워크와 마음의 관계를 조사하는 방법 중의 하나인 그래프 이론 기반 네트워크 분석법(Stam & Reijneveld, 2007)을 논의할 것이다. 위에 언급한 이러한 다양한 분석 방법론들과 각 방법의 장단점에 대해서는 rs-fMRI 실험의 절차와 전처리 과정에 대해 설명한 후에 본 개괄 논문에서 상세히 다룰 것이다.

휴지 상태 fMRI(rs-fMRI) 신호의 타당성과 장점

오랫동안 두뇌의 자발적인 신경 활동은 과제와는 무관하기 때문에 잡음으로 여겨졌고, 그 중요성이 간과되었다. 그러나 두뇌가 체중에서 차지하는 비율(약 2%) 대비 소모되는 기초대사량 에너지의 비율(약 20%)이 높다는 것 과(Raichle & Mintun, 2006), 몇몇 연구 결과로부터 휴지기 두뇌 활동이 여러 신경 기제와 관련이 있다는 것이 밝혀지면서(Biswal et al., 1995; Zou et al., 2013), 자발적 신경활동을 조사하는 rs-fMRI가 관심 받기 시작했다. 그리고 rs-fMRI 신호를 통해 나타나는 두뇌의 자발적 활동 패턴이 glucose 대사량과 밀접한 관련이 있다는 것이 PET/MRI 스캐너를 이용한 연구를 통해 발견되었으며(Aiello et al., 2015), 휴지기 기능적 네트워크 구조가 여러 과제를 수행하는 동안 나타나는 기능적 네트워크와 매우 유사한 특성을 공유하고 있다는 것($r > .75$)이 확인되면서(Cole, Bassett, Power, Braver, & Petersen, 2014), rs-fMRI 신호를 분석하는 것의 타당성이 인정받고 있다.

rs-fMRI 연구는 두뇌 영역들 간 상호 교류적 관계를 의미하는 기능적 연결성(functional connectivity)을 이해하는데 처음으로 사용되었다. 기능적 연결성은 해부학적으로 구분된 뇌 영역들에서 동기화된(synchronized) 활동을 보이는 것으로 정의된다(Friston et al., 1993). 즉 공간적으로 떨어져 있지만 시간적으로 유사한 활동 패턴을 나타내는 두뇌 영역들은 기능적으로 연결되어 있을 것이라 여겨진다. 기능적 연결성을 조사하는데 rs-fMRI가 사용될 수 있

다는 것을 보여준 최초의 연구는 Biswal 등 (1995)에 의해 이뤄졌다. 이 연구에서 참가자들은 어떠한 인지, 언어, 운동 과제를 수행하지 않도록 지시 받았지만, 몇몇 구획(block)에서는 손가락 두드리기 과제를 수행하였다. 이 과제에서 활성화된 좌반구 체감각 피질은 씨앗(seed) 영역으로 설정되어 휴지 상태 fMRI 자료 분석에 사용되었다. 연구자들은 설정된 seed(좌반구 체감각 피질)의 BOLD 신호와 시간적으로 유사한 패턴을 보이는 두뇌 영역들을 조사하였고, 그 결과 참가자들이 쉬고 있는 동안 좌반구 체감각 피질의 BOLD 신호가 우반구 체감각 피질의 BOLD 신호와 높은 상관성을 보인다는 것을 발견하였다. 이들은 이 연구 결과를 유사한 역할을 담당하는 좌/우반구 체감각 피질 간 기능적 연결성을 휴지 상태 fMRI를 통해 조사할 수 있다는 것을 보여주는 것이라 해석하였으며, 이 기법을 이용하여 두뇌에 분포되어 있는 기능적 네트워크들을 조사하는데 활용될 수 있다고 제안하였다.

rs-fMRI에 대한 관심이 폭발적으로 증가하게 된 계기는 기본 상태 네트워크(default mode network, DMN)의 발견과 밀접한 관련이 있다(Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003). '기본 상태'는 두뇌 활동의 기저선을, 즉 아무런 인지 활동을 하지 않을 때에도 활성화된다는 것을 의미한다. 처음에는 인지 과제의 종류나 난이도와 무관하게 과제를 수행하는 동안에 비하여, 오히려 통제 조건(또는 휴지 조건)에서 활성화가 증가하는 두뇌 영역들이 관찰되었을 뿐이었다(Shulman et al., 1997). Raichle 등 (2001)은 이런 영역들인 설전부, 내측 전전두 피질과 같은 두뇌 영역들이 눈을 감고 쉬는

동안 산소의 소비가 활발하다는 것을 증명함으로써, 이런 영역들이 쉬고 있을 때 작동하는 일련의 두뇌 영역들이라는 것이 확인되었다. 이후 rs-fMRI를 이용한 기능적 연결성 분석을 통해 이런 영역들이 모두 기능적으로 연결된 것이 처음으로 확인되면서 ‘기본 상태 네트워크(DMN)’라는 개념이 확립되는 계기가 되었다(Greicius et al., 2003). 이렇게 휴식기 동안 발견되는 DMN 영역들의 활성화 증가는 인지 통제에 관여한다고 알려진 두뇌 영역들(‘인지 통제 네트워크’, 또는 ‘주의 통제 네트워크’)의 활성화 감소와도 함께 관련이 있다는 것, 즉 반-상관 관계(anti-correlation)도 보고되었다(Fox et al., 2005). DMN과 인지 통제 네트워크 활동들 간의 반-상관 관계는 DMN의 활성화 증가가 과제와 관련된 인지 활동과 공존할 수 없는 어떤 정보 처리 과정을 반영할 가능성을 시사한다. 이런 정보처리의 성격에 대한 설명 중 하나로 DMN의 활성화가 내부에 주의를 기울이는 것 혹은 자기 참조 처리와 관련이 있다는 것을 예로 들 수 있다(Gusnard, Akbudak, Shulman, & Raichle, 2001; Spreng, 2012). 외부에 주의를 기울이는데 결함을 보이는 정신 병리(예, 자폐증, 우울증)를 보이는 환자에게서 DMN 활동/연결성 등의 이상이 관찰(Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008)됨에 따라 이러한 주장은 계속 지지되고 있다.

일차 체감각 네트워크가 발견된 이후(Biswal et al., 1995), 기본 상태 네트워크(Raichle et al., 2001) 외에도 다른 기능적 네트워크들도 보고되기 시작했다. 일차 및 고차 시각 네트워크(Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005; Damoiseaux et al., 2006), 청각 네트워크(Smith et

al., 2009), Broca 영역과 Wernicke 영역을 포함하는 언어 네트워크(Tomasi & Volkow, 2012), 집행 통제 네트워크(executive control network)(Cole & Schneider, 2007), 보상 네트워크(reward network)(Camara, Rodriguez-Fornells, Ye, & Münte, 2009) 등이 그런 예들인데, 이런 여러 기능적 역할과 관련 있는 신경망 연구에 rs-fMRI 분석이 기여하였다는 것에 주목해야 할 것이다.

이렇게 특정 과제 처리가 이뤄지는 동안의 활성화 변화가 아닌, 휴지기 두뇌의 자발적 활동에서 나타나는 기능적 연결성을 분석한 연구들은 성격(Adelstein et al., 2011), 지능(Song et al., 2008)과 같은 개인차이의 행동 특성과 관련된 두뇌 특성은 물론, 치매(He, Chen, & Evans, 2008)나 실조증, 조현병(van den Heuvel, Mandl, Stam, Kahn, & Pol 2010)등과 같은 다양한 임상집단의 특성을 발견하는데 기여하였다. 최근에는 임상 우울증 집단의 항치료제의 효과(Wang et al., 2015) 등을 확인하는 도구로도 쓰이는 예가 있을 정도다.

rs-fMRI의 신뢰도

rs-fMRI 자료의 신뢰도는 비교적 높은 것으로 여겨진다(Braun et al., 2012; Chou, Panych, Dickey, Petrella, & Chen, 2012; Guo et al., 2012; Zuo, Di Martino et al., 2010; Zuo, Kelly et al., 2010). 6명의 정상인들을 대상으로 1년 동안 9번에 걸쳐 rs-fMRI를 촬영해 신뢰도를 연구했을 때, 70% 이상의 기능적 네트워크에 대해서 검사-재검사 재현성이 60%가 넘었다는 보고가 있다(Chou et al., 2012).

rs-fMRI 연구의 공통된 실험 절차

rs-fMRI 실험은 과제 기반 fMRI와 달리 특별한 실험 자극이나 도구가 필요 없다는 점에서 간편하다. 이 실험에서 참가자는 MRI스캐너 안에서 긴장을 푼 상태로 눈을 감고 특별한 생각을 하지 않도록 지시를 받는다. 다만, 참가자들이 뇌영상 촬영 도중 수면 상태에 빠지는 것을 방지해야 한다. 이를 위해 영상 촬영 도중에 잠들지 않도록 부탁하고, 스캐너 안의 카메라나 가능하다면 뇌파 동시 측정을 통하여 이를 확인하는 것이 중요하다. 영상의 획득 시간은 연구 목적이나 실험자의 성향에 따라 달라질 수 있으나, 일반적으로 5~8분 동안 뇌영상을 획득하는 프로토콜을 사용한다.

rs-fMRI를 이용한 연구의 대표적인 장점은 다음과 같다. 첫째, 특정 과제에 국한되지 않는 두뇌 활동에 대한 영상을 짧은 촬영시간(10여분)으로도 획득할 수 있다는 것은 대규모의 참여자를 기반으로 한 연구가 수월하다는 장점이 된다. 고 해상도의 해부학적 영상(MRI)를 찍는 시간을 고려하여도 30분 내외로 전체 영상획득 시간이 짧은 편이라 환자군 참가자의 피로도를 덜 고려해도 된다. 둘째, 특정 과제 수행을 요구하지 않는다는 것은 연구 대상의 확장에도 유리하다. 왜냐하면, 기본적인 사항 이외에는 참여자의 인지 과제 수행과 같은 강도 높은 협조를 요구할 필요가 없기 때문에 연구 대상자의 범위를 저하된 인지기능을 보이는 개인들에게도 확장시킬 수 있다(노인, 치매, 장애인 등)(Zhang et al., 2015; Zhang et al., 2012). 마지막으로 이렇게 단순한 촬영 모수를 공유하면 다수의 연구 센터가 함께 영상 자료

를 모아 대형 database를 구축하고 연구하는 것도 용이하게 한다. 실제로, 미국 국립보건원(National Institutes of Health)의 인간 커넥톰 프로젝트(human connectome project)의 웹사이트에는 약 1,200명의 rs-fMRI를 포함하는 뇌영상 및 행동 자료로 구성된 database가 구축되어 있다.

rs-fMRI의 자료 분석

이렇게 얻어진 rs-fMRI 영상자료에 대한 통계적 검증을 위해서는 일련의 전처리 과정들을 거쳐야 한다. 전처리 과정은 rs-fMRI 실험에서 발생하는 인공 잡음(artifact) 혹은 잡음(noise)들을 제거하고, 집단 분석을 실시할 수 있도록 참가자들의 뇌 모양들을 맞추는 과정과 시계열 자료인 BOLD 신호를 하나의 생리적 지표로 바꾸는 절차들을 포함한다는 점에서 과제-기반 fMRI와 크게 다르지는 않다. 그러나 아직까지 뇌영상 분석에서 황금률(golden rule)은 알려져 있지 않다. 따라서 연구 목적, 분석 방법, 혹은 연구자들의 개인적인 선호도에 따라 분석 절차 및 방법에 있어서 차이가 있을 수 있음을 명심해야 한다.

현재 시중에는 fMRI 자료의 전처리 및 통계 분석, 그리고 결과의 시각화(visualization)를 도와주는 다양한 도구들이 모여 있는 toolbox들이 유·무료로 배포되고 있다. 뇌영상 분석에서 흔히 사용되는 toolbox에는 SPM(www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), FSL(www.fmrib.ox.ac.uk/fsl), AFNI(<https://afni.nimh.nih.gov/afni>) 등이 있으며, 이들 toolbox의 분석 절차나 수학적 계산 알고리즘에는 약간의 차이가 있다. 가령 SPM은 개인

분석을 실시하기 전에 참가자들의 두뇌를 표준화하는 절차를 거치지만, FSL이나 AFNI와 같은 프로그램은 개인 분석을 실시한 후 공간 표준화를 실시한다. 그러나 toolbox에 따라 결과 값에 큰 차이가 발생하지 않기 때문에 (Morgan, Dawant, Li, & Pickens, 2007; Oakes et al., 2005), 어떤 toolbox를 사용할지 결정하는 것은 연구자 개인의 선택에 달려 있다.

이에 더해, rs-fMRI 자료 분석 절차를 더 간단하게 해주는 추가적인 toolbox들도 보급되고 있다(예, DPABI(rfmri.org/dpabi), conn(<https://www.nitrc.org/projects/conn/>) 등). 이런 종류의 프로그램은 뇌영상 분석을 처음 시작하는 사람들이 사용하는 데는 무리가 따르지만, 어느 정도 숙련된 후에 사용하면 자료 분석에 필요한 시간을 단축시키는데 도움이 된다.

전처리 과정¹⁾ 일반적으로 MRI 기계에서 획득한 BOLD 신호에는 많은 비(非)신경 잡음들이 존재하기 때문에 전처리 과정을 거쳐 자료를 정제한 후 이를 분석에 사용해야 한다. 아래에 대한 설명은 과제-기반 fMRI 전 처리와 차이가 없지만, 일반적인 절차를 소개하면 다음과 같다.

MRI 스캐너로 인한 인공 잡음이 없다는 가정 하에, 자료 분석을 어렵게 하는 대표적인 비신경 잡음은 머리 움직임 잡음이다. 뇌영상 촬영 도중 참가자가 머리를 움직이게 되면 여러 시계열에 걸쳐져 얻어진 부피영상들에서

머리 위치가 서로 일치하지 않고 차이가 생기게 되고, 이러한 차이는 분석 결과에 큰 영향을 미칠 수 있기 때문이다(특히, 뇌실 주변부). 특히, 최근 들어 움직임 잡음이 rs-fMRI 자료에 미치는 영향이 재조명됨에 따라, 머리 움직임의 정도를 확인하고, 그 영향력을 최소화하기 위한 절차들이 개발되고 있다(Power, Schlaggar, & Petersen, 2015). 전처리 과정에서 흔히 사용하는 움직임 잡음 보정 절차는 주로 머리 위치의 수직 이동(translation)이나 회전(rotation)만을 고려하여 신호값들을 보정하는 강체 교정(rigid-body registration)이다. 강체 교정을 통해 계산된 움직임 모수(parameter)는 가외 변인을 제거하기 위한 회귀 분석에서 사용된다. 다만 이 보정만으로는 움직임과 관련된 모든 결함(artifact)을 교정하지 못하며, 만약 참가자가 머리를 1 voxel(부피소: 3-D영상을 구성하는 단위 화소, 일반적으로 한 voxel은 한 면은 2-3 mm 정도의 해상도를 가진다) 단위 이상 움직였거나 회전했다면 해당 참가자의 자료는 사용하지 않는 것이 권장된다. 머리 움직임의 정도를 확인하기 위한 최신 방법으로 부피영상(volume)마다 머리의 움직임을 계산하거나(Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012), MRI 신호 강도의 변화를 계산하는 방법(Smyser et al., 2010) 등이 제안되었다(움직임 잡음을 확인하고 제거하는 방법들은 Power (2014)에 소개되어 있다). 움직임 잡음 외에도, 각 부피영상 마다 단면들의 획득 시간 차이 또한 전처리 과정에서 고려되어야 한다. 두뇌 영상 단면을 연속적으로 획득하지 않는 Interleaved 방식을 제외한 MRI 촬영 방식에서는 뇌 영상의 단면이 얻어지는 방향에 따라,

1) 본 논문에서는 SPM의 절차에 따라 전처리 과정들을 나열했다. 전처리 과정에 대한 보다 자세한 설명은 Poldrack, Mumford와 Nichols (2011, 김초복(2015) 역)을 참고하라.

위에서 아래로(descending), 혹은 아래에서 위로(ascending) 순차적으로 획득되기 때문에, 두뇌 전체 부피에 대한 한 3차원 영상을 구성하는 여러 단면들의 획득 시점이 서로 일치하지 않는다는 문제가 있다는 것은 잘 알려져 있다. 이런 영상 획득 시간에 따른 단면들 간 BOLD 신호의 차이를 보정해주는 과정을 부피 영상의 시간 보정(slice timing correction, STC)이라 부른다. 이 방법은 단면들마다 신호에 대한 통계적 조정을 통해 강도를 조절함으로써 마치 모든 단면들이 같은 시점에서 획득된 것처럼 만든다.

시간 보정을 마친 후에는 집단 분석을 위해 참가자들의 뇌의 크기와 위치를 맞추는 과정인 공간 정규화(spatial normalization) 작업이 요구된다. 이 단계에서는 개인의 뇌를 하나의 표준화된 형판(예, MNI, Talairach 형판)에 맞추고 voxel들을 재표집하는 일련의 수학적 계산이 이뤄진다. 이때, 보다 정교한 공간 정규화를 위해 rs-fMRI 영상획득 전후로 해부학 영상(MRI 구조 영상)을 함께 획득하고, 이 영상을 기능 영상(fMRI 영상)에 맞추어 상호정합(coregister)하고 두뇌 형판에 맞추는 방법을 사용할 수 있다. 공간 정규화를 마친 영상에 대해 공간 평편화(spatial smoothing)를 적용하는데, 이 절차는 voxel마다 일정 간격의 반치전폭(full width at half maximum: FWHM)의 가우시안(Gaussian) 필터를 합성곱(convolution)함으로써 한 voxel의 신호를 이웃 voxel들의 신호들과 유사하도록 조정해주는 것이다. 이를 통해 비신경 신호를 제거하고 신호 대 잡음비(signal-to-noise ratio)를 향상시킬 수 있다.

앞서 언급한 절차들은 거의 모든 fMRI 자료

분석에 요구되는 전처리 과정이다(물론 예외도 있다). 그러나 서론에서 언급했듯이, rs-fMRI 연구는 저-주파수 대역(0.01~0.08 혹은 0.1Hz)의 BOLD 신호를 분석하는데 초점을 맞춘다. 이러한 신호를 분석하기 위해서는 앞서 나열한 전처리 외에 추가적인 자료 교정 과정이 요구된다. 여기에는 신경세포의 활동과 관련이 없지만 MRI 신호에 영향을 미치는 몇몇 개의 변인(nuisance variable; 예, 머리 움직임, 전반적 신호, 뇌실, 백질의 신호, 심장박동이나 호흡과 같은 생리적 신호)의 효과를 제거하기 위한 회귀 분석과 시계열 BOLD 신호의 선형 추세(linear trend)를 제거하기 위한 detrend라는 과정이 포함된다. Detrend는 장기간의 생리적 변화나 움직임 보정 이후에도 남아있는 잡음과 관련된 변인의 영향력을 제거하기 위해 수행된다. 선형 추세 제거를 마친 후, 주파수의 상한과 하한을 걸어주는 band-pass filtering 방법을 통하여 신경활동과 관련 있다고 생각되는 특정 범위의 저-주파수 신호(0.01~0.08 혹은 0.1 Hz)(Cordes et al., 2001)만 선택적으로 추출하여 추후 분석에 사용한다.

전처리 과정의 순서에 따라 결과에 약간의 차이가 생긴다는 논의도 있다. 예를 들어, 신경 신호와 관련이 없는 개의 변인의 효과를 추정하여 제거한 잔여 신호(residual signal)를 계산한 후 band-pass filtering을 적용하는 것이 band-pass filtering을 적용한 후 개의 변인을 제거하는 것 보다 기능적으로 유사한 두뇌 영역들의 BOLD 신호 간 관련성을 더 민감하게 탐지하였다는 보고가 있다(Weissenbacher et al., 2009). 그리고 두뇌 전체에서 얻는 신호강도의 평균인 전반적 신호(global signal)의 크기를 뇌

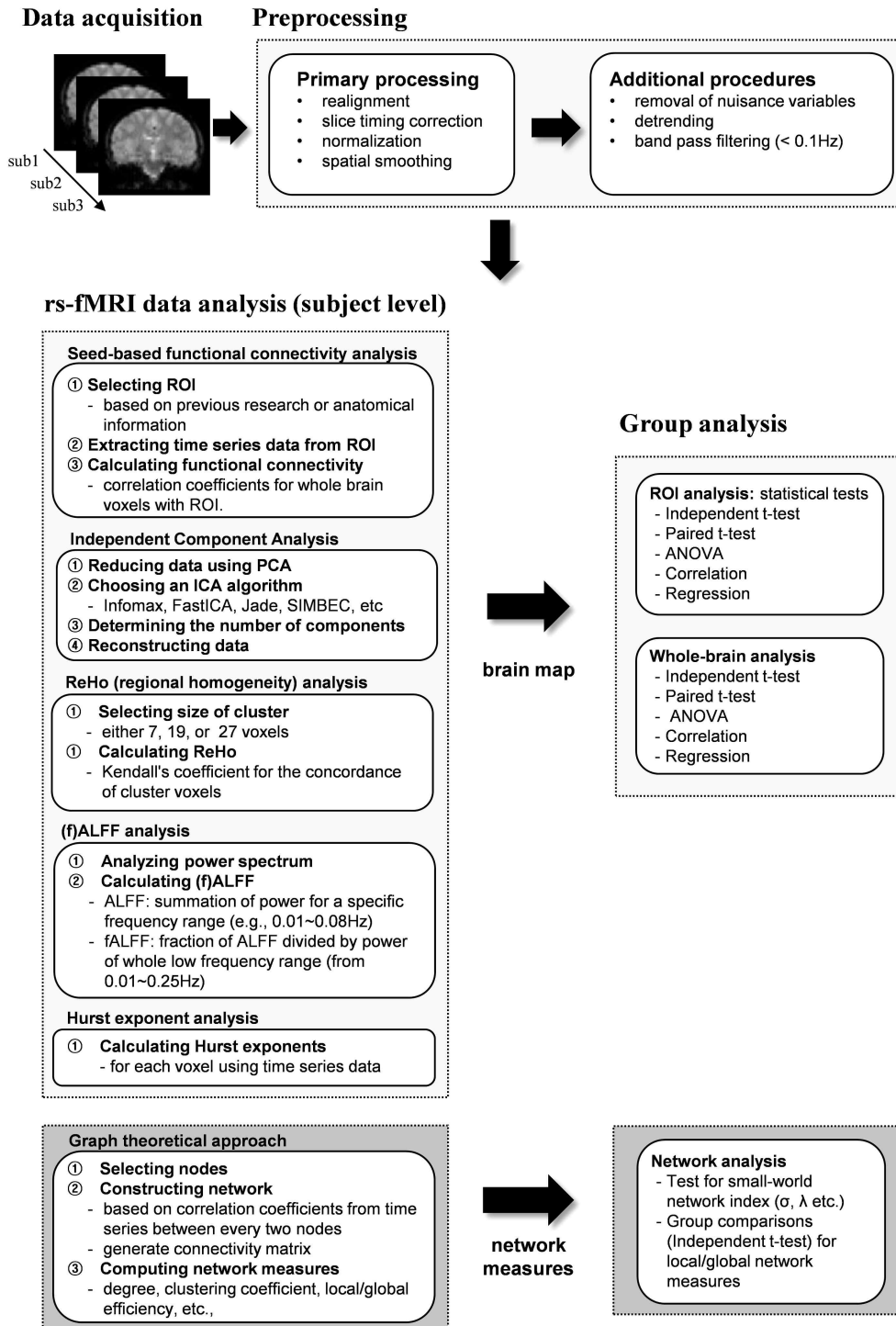


Figure 1. Examples and procedures of the methods for rs-fMRI data analysis

Table 1. Examples of toolboxes available for rs-fMRI data analysis

Toolbox	Reference	Preproc-essing	Seed-based	ICA	ReHo	(f)ALFF	Hurst	Graph-based
DPABI	Chao-Gan & Yu-Feng (2010)	O	O	X	O	O	X	X
REST	Song et al., (2011)	X	O	X	O	O	X	X
Conn	Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon (2012)	O	O	O	X	X	X	O
BCT	Rubinov & Sporns, (2010)	X	X	X	X	X	X	O
GRATNA	Wang et al., (2015)	O	X	X	X	X	X	O

신경 신호와 관련이 없는 가의 변인으로 고려해야 하는지에 대해서도 논쟁이 있다. 전반적 신호가 호흡이나 심장박동과 관련 있는 요소들을 포함하고 있지만(Weissenbacher et al., 2009), 이 신호의 효과를 제거하면 실제로 존재하지 않는 부적 상관이 나타날 수 있어 이를 권장하지 않는 연구자들이 있는 반면(Murphy, Birn, Handwerker, Jones, & Bandettini, 2009), 이러한 상관 값이 전반적 신호를 제거하지 않아도 나타나며(Fox, Zhang, Snyder, & Raichle, 2009), 뇌신경과 관련 없는 신호들을 제거하는 것이 두뇌 영역 간 역학적 관계를 더 민감하게 탐지할 수 있다는 점을 들어, 전반적 신호를 제거하는 것이 타당하다는 것을 지지하는 연구자들(Chang & Glover, 2009)도 있어 연구자의 신중한 판단이 필요하다.

rs-fMRI 자료의 다양한 분석 방법

기본적인 전처리를 마친 rs-fMRI 자료에는

아직까지 여러 시간대에 걸쳐진 BOLD 신호에 대한 정보가 혼재하고 있다. 이 자료들을 통계 분석하기 위해서는 시계열 자료들을 신경 활동을 반영하는 하나의 지표(index)로 계산하는 과정이 요구되는데, 연구자는 자신의 연구 물음에 따라 시계열 자료들을 어떻게 처리할지를 결정해야 한다.

rs-fMRI 자료를 분석하는 방법은 본 논문에서 소개할 방법 외에도 무수히 많지만, 본 개관 논문은 기능적 연결성을 보는 방법(seed-기반 기능적 연결성 분석, 독립 성분 분석), 휴지기 두뇌의 자발적 활동을 살펴보는 방법(국소적 동질성 분석, 저-주파수 진동 분석, Hurst 지수 분석), 그리고 네트워크 분석(그래프-이론 기반 네트워크 분석)으로 나누어 살펴보고자 하였다. 먼저 분석 원리 및 절차와 개인차 및 임상 연구에서의 활용 사례를 간략하게 소개한 후, 각각의 방법이 갖고 있는 장/단점에 대해 논의할 것이다.

앞서 언급한 SPM, FSL AFNI toolbox들은 이

과정에서 자료를 정제하기 위한 특정한 계산식들을 제공해주지 않을 때가 있으며, 이 경우 직접 계산식을 적용하거나 DPABI(rfmri.org/dpabi), REST(http://restfmri.net/forum/REST_V1.8), conn(<https://www.nitrc.org/projects/conn>) 같은 추가적인 toolbox의 도움을 받아야 한다. Figure 1에 본 논문에서 소개할 분석 방법에 대한 간략한 개요가 rs-fMRI 자료 분석 절차와 함께 제시되어 있으며, 각 분석 방법을 적용하는데 도움을 주는 toolbox들의 정보가 Table 1에 정리되어 있다.

기능적 연결성 분석 휴지기 동안 유사한 활동 패턴을 나타내는 두뇌 영역들은 ‘기능적으로’ 연결되어 있다고 간주된다(Friston et al., 1993). 여기서 논의할 방법(seed-기반 기능적 연결성 분석, 독립 성분 분석)은 관심 두뇌 영역의 신경망(neural network)을 조사하는 것 외에, 다양한 기능과 연관되어 있는 두뇌 회로들을 이해하는 것을 가능하게 했다. 예를 들어 이러한 신경망의 발달이 연령에 따라 어떻게 이뤄지는지(Supekar et al., 2010), 또 노화에 따른 신경망의 변화와 인지 기능 간의 관계를 밝히는데 기여하였다(Onoda, Ishihara, & Yamaguchi, 2012).

seed-기반 기능적 연결성 분석(seed-based functional connectivity analysis). 이 방법은 앞서 설명한 것과 같이 rs-fMRI 분석에서 최초로 사용된 방법으로(Biswal et al., 1995), 휴지기 동안 seed라고 명명된 관심 두뇌 영역과 시간적으로 유사한 BOLD 신호 변화 패턴을 보이는, 즉 높은 상관관계를 보이는 두뇌 영역들을 규명

하는데 초점을 맞춘다. 이 분석 방법은 전처리를 마친 fMRI 영상에서 연구의 관심영역으로 지정된 영역, 즉 seed 영역(씨앗 영역)의 BOLD 신호를 추출하고, 다른 두뇌 영역의 BOLD 신호 간 상관계수를 계산하는 절차를 거친다. 이러한 계산 절차를 다른 모든 두뇌 영역에 걸쳐 적용함으로써, 특정 두뇌 영역의 기능적 연결성 지도(map)가 만들어지며, 이를 통계 분석에 사용한다. 일반적으로, 기능적 연결성에 대한 통계분석을 할 때는 상관 계수(r)를 그대로 사용하는 것이 아니라, 이를 표준화한 z 값을 사용한다.

seed-기반 기능적 연결성 분석에서 중요한 고려사항 중 하나는 어떤 두뇌 영역을 seed로 선택할지 결정하는 것이다. 분석 방법에 거대한 계산과정이 포함되기에 모든 두뇌 영역마다 나머지 전체 두뇌 영역들 간의 관련성을 계산으로 구하는 것은 거의 무의미하고, 따라서 연구자는 관심영역을 연구 주제에 맞게 선택하고 분석을 실시해야 한다. 이는 자신의 과제-기반 연구에서 발견된 관심영역(Region of Interest, ROI)을 사용할 수 있으며(예, Biswal et al., 1995), 선행 연구에서 보고된 자료들을 참고하여 설정하거나(예, Guo et al., 2012), 기존에 알려진 해부학적 혹은 기능적 두뇌 지도(예, AAL atlas, Harvard-Oxford atlas, Dosenbach atlas, Brodmann area 등)를 활용하여 설정할 수 있다(예, Song et al., 2008).

이러한 기능적 연결성 분석 방법을 이용한 결과, 두뇌 영역들 간 기능적 연결성이 기억(Hampson, Driesen, Skudlarski, Gore, & Constable, 2006; Sheldon, Farb, Palombo, & Levine, 2016), 성격(Adelstein et al., 2011), 지능(Song et al.,

2008) 등의 개인차와도 관련이 있다는 것이 보고되었다. 가령 일화기억의 인출에 관여한다고 알려진 해마(hippocampus)와 설소엽의 기능적 연결성은 일화적 사건들의 기억 능력의 개인차와 상관이 유의미했으며(Sheldon et al., 2016), 집행 통제 네트워크에 속하는 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)과 두정엽 및 다른 전두 영역과의 기능적 연결성은 전체 지능 점수(performance-IQ)점수(full scale IQ core)를 유의미하게 예측하였다(Song et al., 2008).

임상 분야에서 seed-기반 기능적 연결성 분석을 활용한 연구들은 기능적 연결성의 변화 또는 차이가 우울증(Greicius et al., 2007; Sheline, Price, Yan, & Mintun, 2010), 중독(Kelly et al., 2011), 주의력 결핍/과잉 증후군(ADHD)(Tian et al., 2006), 자폐 스펙트럼 장애(Kennedy & Courchesne, 2008; Khan et al., 2015)와 같은 다양한 정신 장애와 관련이 있다는 것이 확인되었다. 우울증 환자 연구에서는 배내측 전전두피질(dorsomedial prefrontal cortex)과 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)(인지 통제 네트워크에 속함), 설전부(precuneus)(기본 네트워크에 속함), 그리고 정서 처리에 관여하는 전측과 후측 대상피질(cingulate cortex)의 기능적 연결성이 우울증 집단에서 증가된 것이 발견되어, 인지, 자기(self), 정서 처리에 관여하는 네트워크가 강하게 묶여있는 것(hot wiring)이 우울증 증상(예, 인지 과제 수행 결함, 과도한 자기-초점적 사고, 정서 조절의 어려움)과 관련이 있다는 것을 발견하였다(Sheline et al., 2010). 후속 연구에서 선택적 우울증 환자에게서 증가한 배내측 전전두피질과 전전두피질의

기능적 연결성이 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 투여 후 우울증 증세와 함께 감소한 것을 발견함으로써(Wang et al., 2015), SSRI의 작동 기제를 이해하는데 기여하였다.

Seed-기반 분석 방법의 장점은 적용 원리와 해석이 이해하기 쉽다는 것이다. 관심 영역, 즉 seed 영역만 정하면 그 두뇌 영역의 휴지기 BOLD 신호와 다른 두뇌 영역 BOLD 신호와의 상관 계수의 z 값을 해석하기만 하면 된다. 하지만, 관심 영역을 제외한 다른 네트워크를 조사하는 것이 불가능하다(van den Heuvel et al., 2010). 그런 점에서 아래에 소개하는 독립 성분 분석(ICA) 방법이 seed 영역과 무관하게 기능적 연결성을 연구할 수 있다는 장점이 있다.

독립 성분 분석(independent component analysis, ICA). 같은 종류의 시계열 패턴을 나타내는 독립적인 신경망으로 분리해 내는 기법 중의 하나로, 뇌영상 데이터의 변산을 설명할 수 있는 voxel들의 독립적인 공간적 패턴을 조사하는 방법이다. 유사한 방법으로 주성분 분석(principal component analysis, PCA)이 있으나, PCA는 서로 직교하는 성분들을 조사하는데 반해, ICA는 직교 여부와 관계없이 독립적인 성분들을 찾아내는데 그 목적이 있다. 일반적으로 ICA가 PCA보다 분석에서 요구하는 제약이 적고, 우수한 수행을 보여 많이 사용된다(Mutuhac & Van Hulle, 2004). 또한 이 방법은 seed-기반 연결성 분석과도 유사한 기능적 연결성 패턴을 산출한다는 것이 알려져(Rosazza, Minati, Ghielmetti, Mandelli, & Bruzzone, 2012), 유용성이 인정받고 있다. 집단 ICA의 분석 절

차는 대개 다음과 같은 절차로 수행된다 (Calhoun, Adali, Hansen, Larsen, & Pekar, 2003). 먼저, 집단별로 개인 참가자들의 fMRI 자료를 결합한 후(combine), 계산에 필요한 부담을 줄이기 위해 PCA를 수행한다. 이후 ICA 알고리즘(예, Infomax, FastICA)과 성분 개수(예, 21, 30개)를 설정한 후 분석을 실시한다. 마지막으로 개인마다 독립 성분의 공간적 분포와 시계열 자료를 역으로 계산한 후(back-reconstruction) 통계적 검증을 수행한다. 집단 ICA 분석을 수행하는데 유용한 toolbox로 GIFT(<http://mialab.mrn.org/software/gift/>)가 대표적이다.

이 기법은 여러 두뇌 네트워크의 공간적 분포를 조사하는데 사용되었다(Beckmann et al., 2005; Cole & Schneider, 2007; Damoiseaux et al., 2006; Tomasi & Volkow, 2012). 서론에서 언급한 다수의 두뇌 네트워크가 이 방법을 통해 확인되었다. 뿐만 아니라 임상 집단과 정상 집단의 기능적 연결성의 차이를 연구하는데도 사용되었다. 예를 들어, 조현병 환자들이 정상인과 달리, 휴지기 동안 DMN과 인지 통제 네트워크가 연결성을 보인다는 것이 이 방법으로 확인되어(Jafri, Pearlson, Stevens, & Calhoun, 2008), 정상인과 다른 조현병 환자의 기능적 네트워크 구조가 이들의 정보처리 결함과 관련이 있을 가능성을 시사하였다. 이 방법을 통해 사회적 정보처리의 결함을 보이는 자폐증 환자의 DMN 구조가 정상인과 구분되고, DMN에 속한 두뇌 영역 간 기능적 연결성의 정도가 증상 심각성과 상관을 보인다는 것이 확인되었다(Assaf et al., 2010).

ICA는 seed 영역을 지정할 필요 없고, 뇌 영역 전역에 걸쳐 존재하는 네트워크를 확인할

수 있다는 장점이 있다. 그러나 분석 결과로 나온 여러 독립 성분들 중 연구자가 직접 중요한 성분을 선택하고 잡음(noise)과 연관된 신호를 구분해야 한다는 점에서, 즉 결과를 해석하는데 연구자의 경험과 지식에 크게 의존한다는 단점이 있다. 각 공간적으로 분포된 독립 성분들의 기능적 역할을 유추하는 것은 개별 두뇌 영역의 기능을 유추하거나, 혹은 가설적인 seed 영역의 기능적 연결성 패턴을 해석하는 것보다 훨씬 복잡하기 때문이다. 그렇지만, ICA를 통해 단순한 움직임 잡음이나 심박 등에 의한 생리적 잡음을 분리하여 자료에서 제거할 수 있다는 장점이 있으며, 이 목적으로 ICA가 사용되는 경우도 많다(Kundu, Inati, Evans, Luh, & Bandettini, 2012). 최근에는 잡음 패턴을 학습시켜서 생리학적으로 의미 있는 신호 성분과 잡음 성분을 자동으로 구분하도록 하는 tool도 개발되었다(Salimi-Khorshidi et al., 2014; Tohka et al., 2008).

자발적 활동 분석 기능적 연결성 연구로는 특정 두뇌 영역의 휴지기 활동 수준 자체에 대한 정보, 즉 그 영역의 활동자체의 수준이 높은지, 낮은지에 대해서는 알려주지 못한다는 한계가 있다(Zou et al., 2008). 여기서 논할 접근법들은 기능적 연결성 분석의 한계에 대한 대안으로서, 개별 두뇌 영역의 자발적 활동 패턴 혹은 수준을 분석하고자 할 때 사용된다. 본 논문에서는 이러한 방법의 예로 한 두뇌 영역 내에 속한 voxel들의 동기화 수준을 조사함으로써 기능적인 연관성을 조사하는 국소적 동질성(ReHo) 분석, 두뇌 영역의 휴식기 활동 수준을 추정하는 저-주파수 진동

(amplitude of low frequency oscillation) 분석, 휴식기 동안 두뇌 활동의 복잡성을 추정할 수 있는 Hurst 지수(Hurst exponent) 분석을 다룬 것이다. 두뇌의 자발적 활동을 분석하는 접근법들은 두뇌 영역의 휴지기 활동 패턴과 과제 수행 시 두뇌 활성화의 관계를 이해하는 것 외에(Zou et al., 2013), 여러 인지 기능과 관련되어 있는 신경 기제들을 이해하는데 기여하였다(예, Wang et al., 2011).

국소적 동질성 분석(regional homogeneity analysis, ReHo). 기능적으로 유사한 특성을 가지는 부위는 BOLD 신호가 시간적으로 유사한 변동을 보일 것이라고 생각해 볼 수 있을 것이다. 즉, 시간에 따른 저-주파수 대역의 BOLD 신호 변동의 유사성 혹은 일관성을 측정하면, 기능적으로 동질적인 국소적 영역을 파악할 수 있다고 볼 수 있다(Zang et al., 2004). 물론 과제 중에도 그러한 특성을 보일 것이다. 국소적 동질성(regional homogeneity, ReHo) 분석은 기능적으로 동질적인 영역 내에 속한 voxel들의 혈액학적 특징이 유사할 것이라는 가정 하에 수행되는 분석이다. ReHo 분석은 원래 과제 기반 fMRI 자료를 분석하기 위해 제안된 방법이나, rs-fMRI 자료의 분석으로까지 그 범위가 확장되었다. 구체적으로, ReHo는 한 voxel과 이와 이웃한 voxel들의 시계열 신호의 유사성의 정도를 Kendall의 일치도 계수로 계산하며, 때문에 voxel 군집을 어떻게 설정하는지(면을 공유하는 경우 7개, 면 혹은 모서리를 공유하는 경우 19개, 면, 모서리, 혹은 모퉁이를 공유하는 경우 27개)에 따라 산출된 ReHo값이 다르다. rs-fMRI 연구에서의

ReHo의 강도는 기저선 상태에서의 두뇌 활동 중의 기능적 유사성을 반영한다고 본다(Wang, Song, Jiang, Zhang, & Yu, 2011; Wei et al., 2011).

ReHo 분석의 절차를 살펴보면, 전처리를 마친 일련의 영상들에 대해 개별 voxel마다 인접한 voxel들(7개, 19개, 혹은 27개)의 신호 값들의 상관관계를 계산하면 한 개인의 ReHo map이 생성되며, 이 map을 추후 통계 분석(집단 분석)에 사용한다. ReHo 분석을 실시하고자 할 때 주의해야 할 점은, 전처리 과정에서 사용한 공간적 평편화 실시 여부이다(Chao-Gan & Yu-Feng, 2010). 앞서 언급한 평편화 절차는 신호대 잡음비를 높이기 위해 한 voxel과 가까운 위치에 있는 voxel들을 고려하여 자료를 조정하는 절차이다. ReHo가 한 voxel과 인접한 voxel들의 상관 계수를 계산하는 것인데, 이 공간적 보정을 거치게 되면 이웃하는 voxel들의 BOLD 신호가 매우 유사해진다는 문제가 야기된다. 따라서 공간적 평편화 실시여부, 또는 평편화에 사용된 커널의 크기는 ReHo에 직접적으로 영향을 미치는 전처리 과정이 된다. 평편화 여부에 따라 동질성을 보이는 덩이소(cluster)의 크기가 다르게 나타날 가능성이 있기 때문에(Zang et al., 2004), 연구자의 각별한 주의가 필요하다(ReHo 분석에 대한 자세한 설명을 위해서는 Zang et al. (2004)를 참고하시오).

이런 방법론적인 논의를 뒤로 하고, ReHo 방법은 정상인 대상 연구에서 개인차이와 관련 있는 두뇌 영역을 규명하는데 기여하였다. 외향성과 신경증적 성향(Wei et al., 2011)이나, 행동 억제 체계(behavioral inhibition system)갈

은 기질적 성격 특질(Gray, 1982; Gray & McNaughton, 2000)의 개인차와 관련 있는 두뇌 영역이 ReHo 분석을 통해 보고되는가 하면 (Hahn, Dresler, Pyka, Notebaert, & Fallgatter, 2013), 지능(Wang et al., 2011)이 전두 영역의 ReHo와 관련이 있다는 것도 발견되었다. 예를 들어 DLPFC와 하두정회(inferior parietal gyrus)와 같이 집행통제 네트워크에 속한 두뇌 영역들의 ReHo는 전체지능지수(FSIQ)가 높을수록 높았는데, 이는 전체 지능 지수가 높은 개인일수록 집행통제 네트워크에 속한다고 알려진 두뇌 영역들 내의 voxel들이 서로 일관되게 공조한다는 것을 보여주는 것이며, 이 영역들이 기능적으로 높은 활동성을 보이고 있을 가능성을 시사한다(Wang et al., 2011). ReHo는 임상집단에서 영역에 따라 정상인에 비해 감소를 보일 수도 증가를 보일 수도 있다. 예를 들어, 자폐 스펙트럼 장애(ASD) 환자의 경우 우반구의 다수의 영역에서 측정된 ReHo가 정상인에 비하여 높거나(상 측두구, 도 등) 낮거나(소뇌와 시상 포함)하는 차이를 보이는 것이 보고되며, 이러한 차이가 ASD 환자들이 보이는 비정상적인 자극에 대한 반응이나 행동의 이상과 기능적으로 관련되었을 가능성이 시사되었다(Paakki et al., 2010). 우반구의 안와전두 피질을 포함하여 전두피질과 변연계 영역의 다수의 두뇌 영역에서 ReHo가 저하되어 있으나, 우울증 환자가 가지고 있는 다수의 증상들(불안, 인지적 결함, 무력감, 수면 등)의 심각성이 국소 영역들의 ReHo와 오히려 정적 상관관을 보이는 것이 보고되기도 하였다(Yao, Wang, Lu, Liu, & Teng, 2009). 이는 ReHo의 증가, 또는 감소만으로는 증세 자체를 설명하지

는 못하지만, 비정상성이 증세와 관련있음을 시사하는 결과이다. 이외에도 이런 ReHo의 비정상성을 알츠하이머 및 경도 인지 장애 환자군과 정상 통제 집단을 대상으로 실시한 연구에서는 정상 통제 집단(NC), 경도 인지 장애 환자 집단(MCI), 알츠하이머 환자(AD) 집단 간 ReHo의 차이가 내측 전전두 피질과 양측 설전 부에서 발견되었다. 이런 차이로 환자들을 약 70% 이상 정확하게 분류함으로써, 임상적 진단에 활용할 수 있는 표식(marker)으로서 ReHo의 활용가능성이 있음이 시사되었다(Zhang et al., 2012).

ReHo 분석 방법은 seed-기반 기능적 연결성 분석과 달리 seed가 필요하지 않아 해부학적 가설을 필요로 하지 않으며, 분석 절차가 비교적 간편하다는 이점이 있다. 또한 전반적인 휴지기 두뇌 활동에 대한 지표를 제공해준다는 것도 장점이라 생각된다. 그러나 ReHo 측정치도 기능적 연결성 분석과 유사하게 상관 계수를 계산하여 사용하기 때문에, 두뇌 영역들의 활동 수준에 대해서 알려주지 못한다고 생각되나, 이 측정치가 휴지기 두뇌의 glucose 대사량 및 다른 휴지기 두뇌 활동 수준 측정치(fALFF)와 관련 있다는 것이 최근의 PET/MRI 연구에서 발견되었다(Aiello et al., 2015).

저-주파수 진동 분석(low-frequency oscillation analysis). 지금까지 언급한 방법들은 두뇌 영역들 간 또는 영역의 덩이소(cluster) 내 voxel들의 기능적 유사성 수준을 이해하는데 도움을 주지만, 개별 두뇌 영역의 휴지기 활동 수준 자체에 대해서는 알려주지 못한다는 한계가 있었다. 이를 이해하기 위해서 제안된 방법이

저-주파수 진동(low-frequency oscillation)을 분석하여 해당 주파수 내의 신호 크기, 또는 상대적 크기를 측정하는 것이다. Zang 등(2007)은 휴지기 동안 얻어진 시간적 변화를 보이게 되는 BOLD 신호(다양한 주파수가 다른 신호의 혼재)에 공학적으로 잘 알려진 푸리에 변환(fourier transformation)을 실시하여 주파수 별로 신호의 크기를 산출한 파워 스펙트럼(power spectrum)을 계산 한 후, 저-주파수 대역(0.01 ~ 0.08 혹은 0.1Hz)의 파워값을 더함으로써 저-주파수 파동 크기(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)를 계산하는 방법을 제안하였다.

저-주파수 진동을 분석하는 방법은 구체적으로 다음과 같다. 전처리를 마친 fMRI 시계열 자료들을 주파수 영역으로 구분한 후 변환하는 과정인 푸리에 분석변환(Fourier transform)을 통해 파워 스펙트럼으로 변환한 값을 얻어낸다. 이후 관심 주파수 대역(예, 0.01 ~ 0.08Hz)에 해당하는 진폭의 파워를 더해서 ALFF가 계산되며, 이 값을 전체 주파수 대역의 진폭의 파워의 합으로 나누면 fALFF를 계산되고, 이 값들로 이루어진 map을 통계 분석에 이용할 수 있게 된다(저주파수 진동 분석에 대한 자세한 설명을 위해서는 Zou et al. (2008)을 참고하시오)

이러한 저-주파수 진동은 휴지기 동안 두뇌의 자발적 혹은 내재적 활동과 관련이 있다고 여겨진다. 한 연구에 의하면 휴지기 동안 측정된 ALFF가 그 두뇌 영역의 과제 중 활성화 정도를 의미미하게 예측하는 것으로 나타났다(Zou et al., 2013). 예를 들면, 이 분석 방법을 사용했을 때 앞서 휴지기에 활동량이 증가한

다고 알려진 DMN에 속하는 영역들인 설소엽과 내측 전전두엽에서 정적 크기의 ALFF를 관찰할 수 있었다(Zang et al., 2004). Zou 등(2008)은 각 voxel의 ALFF를 전체 주파수 대역(0.01 - 0.25Hz) 파워로 다시 나누는 비율적 저-주파수 파동 크기(fALFF; fractional ALFF)분석을 제시하였으며, 이 fALFF분석 역시 ALFF 분석과 더불어 휴지기 동안 개별 두뇌 영역의 활동 수준에 대한 신뢰롭고 타당한 결과를 도출해낼 수 있음을 보여주었다.

이 저-주파수 진동을 분석하는 방법들은 상대적으로 최근에 시도된 분석방법으로, 이 방법을 사용한 연구들은 두뇌의 자발적 활동 수준은 우울증(Liu et al., 2014), 자폐 스펙트럼 장애(Di Martino et al., 2014), 알츠하이머 장애(Liu et al., 2014) 등과 같은 정신병리와도 관련이 있다는 것을 보여주었다. 예를 들면, 정서 조절에 관여하는 내측 전전두 피질(medial prefrontal cortex), 전측 도(anterior insula)의 활성화 저하가 우울증 환자에게서 관찰되었으며(Liu et al., 2014), 행동의 통제 및 조절에 문제를 보이는 ADHD 아동들에게서 인지 통제에 관여하는 전전두 영역들의 휴지기 활동량이 감소해 있음도 이 방법으로 확인되었다(Zang et al., 2007). 또한 알츠하이머 장애를 갖고 있는 환자들 또한 기본 상태 네트워크에 포함되는 설전부, 해마, 하측 두정 피질을 포함한 광범위한 두뇌 영역에서 휴지기 활동량이 감소되어 있었다는 보고도 있다(Liu et al., 2014). 이 방법은 정상인들의 작업 기억(Zou et al., 2013), 반응 억제(Hu, Chao, Zhang, Ide, & Li, 2014)와 같은 인지 능력뿐만 아니라 성격 특질(Kunisato et al., 2011; Wei et al., 2014)의 개

인차와 관련된 두뇌 영역을 확인하는 데 쓰이기도 하였다. 몇몇 두뇌 영역의 자발적 활동 수준은 개인의 생활태도 및 정신 건강과 관련된 요소로 알려진 공감 능력(Cox et al., 2012), 삶에 대한 주관적 만족도(Kong, Hu, Wang, Song, & Liu, 2015)의 개인차를 유의미하게 예측하는 것으로도 나타났다.

저-주파수 진동을 분석하는 방법은 ReHo 분석과 마찬가지로 별도의 seed가 필요 없다는, 즉 별도의 해부학적 영역에 대한 가설을 요구하지 않는다는 장점이 있다. 또한 영상획득과 분석실시가 간편하기 때문에, 최근 들어 개인차 및 임상 연구에서 이 방법을 사용하는 연구들이 증가하고 있다(Cox et al., 2012; Liu et al., 2014; Zou et al., 2013). 그러나 (f)ALFF의 신경생리적 기제가 무엇인가는 아직도 불분명하다는 것이 이 연구 방법의 한계로 지목된다(Zuo, Di Martino et al., 2010). 특히 일반적으로 분석에 사용되는 저주파 대역 내의 하위 주파수들(예: slow5(0.01~0.027Hz), slow4(0.027~0.073Hz))을 별도의 신호로 보고 분석하는 경우가 흔하지만, 각 해당 주파수 대역 신호의 생리학적 기능은 이해하지 못하고 있다. 따라서 fMRI로 얻는 저 주파수대의 신호와 두뇌 활동과의 관계에 대한 이해를 위한 연구가 요구된다. PET과 fMRI 자료를 동시에 수집하는 PET-MRI 기계를 이용해 (f)ALFF의 생리학적 속성을 이해하려는 시도(Aiello et al., 2015)는 이러한 노력의 한 예이다. 조만간 좀 더 명확한 이해가 이루어질 것으로 보인다.

Hurst 지수(Hurst exponent). BOLD신호가 가지고 있는 저주파의 신호의 자발적 변화의 특

징을 연구하는 방법으로는 위에 언급한 방법들 외에도 다수의 다른 방법들이 존재한다. 그 중에서 Hurst 지수(Hurst exponent, H)도 주목할 만하다. Hurst 지수란 특정 voxel이나 두뇌 영역마다, 해당되는 부위에서 측정되는(휴지 상태 내내) BOLD신호의 신호의 변동(fluctuation)을 시계열 신호로 보고, 그 신호 체계가 가지는 신호로서의 복잡성의 정도를 수학적으로 표현하는 모수를 사용하는 방법이다. 예를 들어 어떤 시계열 자료(data)가 완전한 무선성(randomness)을 가진다면 $H = 0.5$ 가 되고, 완전한 유클리드 선(Euclidean line)이라면 $H = 1$ 이 된다(see, Hurst, 1951). 이 방법을 rs-fMRI에 이용하였을 경우 대략 두뇌에서는 Hurst 지수가 .7에서 .8정도로 보고되고 있다(Bullmore et al., 2004).

자폐 스펙트럼 장애 집단에 이 방법을 적용하여 보면 정상집단에 비해 이 Hurst 지수가 자폐와 관련되어 있다고 알려진 두뇌 영역들, 예를 들면 내측 피질 영역(대상회, 도, 편도체, 기저핵, 시상 등)에서 전반적으로 떨어지는 것을 보이며, ASD 증세의 심각성과 특정 두뇌 영역, 예를 들어 우측 도나 후측 대상회(팽배부, retrosplenial cortex)에서 관찰되는 Hurst 지수와 역관계를 보이는 것이 확인되었다. 이는 ASD 환자들이 문제가 있는 것으로 알려진 두뇌 영역의 자발적 신호도 무선성을 보인다는 결과로, 소규모의 국소 네트워크의 과도한 기능연결성과 장거리 연결성의 기능연결성 상실이 ASD와 관련이 있다고 보는 입장에도 일치하는 결과이다(Lai et al., 2010). 물론 알츠하이머 증세를 보이는 집단(Wink, Bernard, Salvador, Bullmore, & Suckling, 2006)이나 노인 집단

(Maxim et al., 2005)에서 다수의 두뇌 영역의 Hurst 지수가 비교집단보다 증가하는 현상이 관찰되는데, 이런 현상도 노화에 따라, 해마관련 회로가 신호로서의 복잡성을 상실하고 오히려 지나치게 예측 가능한 방향으로 변화하고 있다는 가설(Goldberger et al., 2002)과 일치하는 결과이다.

정상인을 대상으로 한 연구에서는, 보상을 추구하는 성격 특질도 휴지기 동안 보상관련 두뇌 영역들(예, 복측 선조체, 안와 전두 피질)에서 관찰된 Hurst 지수와 관련이 있음을 보여준다. 보상에 대한 접근 행동 및 긍정적 정서 반응과 관련 있는 행동 접근 체계(behavioral approach system) 민감성이 높은 개인일수록, 복측 선조체, 안와 전두 피질의 두뇌의 자발적 BOLD 신호에서 더 높은 무선성이, 다시 말해 자발적 신호의 복잡성이 더 높다는 것이 발견되었다(Hahn et al., 2012). 위의 두뇌 영역은 보상을 예측하는 시점에서 이런 특질의 개인에게서 높은 활성화가 나타나는 영역인 만큼(Hahn et al., 2011), 보상 처리에 관여하는 국소 영역의 휴지 기간 중 fluctuation의 무선성이 높다는 것이 과제 수행 시(보상 예측 시) 이 영역의 반응성이 높다는 기존의 발견(Hahn et al., 2011)과 어떤 관련이 있는지, 그리고 이런 특성들이 성격과 어떻게 연결되는지 그 기제는 흥미로운 연구거리이다. 다만, 다수의 rs-fMRI 뇌영상 분석 toolbox들이 이 분석법을 지원하지 않아, 대중화할 수단이 필요한 방법 중 하나이다.

네트워크 분석 네트워크 분석 접근법은 비교적 최근에 두뇌 연구에 적용되기 시작한 방법

론이다(Stam, 2010). 이 접근법은 두뇌를 여러 노드(node)와 이를 연결하는 엣지(edge)로 구성된 하나의 네트워크로 보고, 이 네트워크의 특징 혹은 네트워크를 구성하는 개별 노드의 특징들을 살펴보고자 한다. 이를 통해 중요한 역할을 담당하는 두뇌 노드(허브)를 이해하는 것뿐만 아니라, 특정 정신 장애와 기능적 네트워크 구조의 관련성을 이해하는데 기여하였다.

그래프-이론 네트워크 접근법(graph-theoretical network approach). rs-fMRI를 이용한 기능적 연결성을 규명하는 데 도입되는 다양한 방법들 중에서(Taylor et al., 2012), 주목할 만한 예로 그래프-이론 네트워크 접근법을 들 수 있다. 이 방법은 사회적 관계망(social network) 연구에서 제안된 그래프 이론을 두뇌 네트워크 분석에 적용하고자 하는 시도에서 비롯되었다. 인지신경과학 분야에서 이 방법은 다수의 두뇌 영역으로 구성된 네트워크의 전반적인 특징뿐만 아니라, 이 네트워크 안에서 개별 두뇌 영역(노드)들의 기능적 특징을 분석함으로써, 총체적인 관점에서 인간의 행동과 두뇌의 관계를 이해하는데 초점을 맞춘다. 이 분석 방법을 과제 관련 fMRI에도 적용할 수 있지만, 휴지기 동안 자발적인 fMRI 신호 분석을 이용하여 두뇌의 기능적 연결성을 본다는 점에서 특징과 분석 절차를 간략하게 논의하자면 다음과 같다. 이 방법은 두뇌를 하나의 작은 세상 네트워크(small-world network)로 보는데, 작은 세상 네트워크에서는 노드들 간 최단 경로가 짧고 효율적이며, 기능이 유사한 노드들은 서로 밀접한 관련성을 보인다. 이는

인간의 두뇌가 효율적이고 빠른 정보처리가 가능하도록 조직되어 있다고 가정함을 의미한다(Bullmore & Sporns, 2009). 이런 가정 하에, 두뇌 네트워크는 개별 두뇌 영역으로 정의되는 노드와 두뇌 영역들 간 연결을 의미하는 엷지로 구성된다고 개념화된다. rs-fMRI 자료에서 엷지는 seed-기반 기능적 연결성 분석에서와 같이, 노드들의 BOLD 신호 간 상관 계수로 계산된다. 두뇌 네트워크를 구성하기 위해서는 전체 노드들 간 상관 계수로 이루어진 연결성 행렬(connection matrix)을 만들어야 한다. 이후 네트워크를 어떤 방식으로 정의할지 결정하면(예, 정적 상관 계수만을 엷지로 고려할 것인지, 엷지를 이원화(binary)할 것인지 여부), 네트워크의 조직, 정보 전달의 효율성 등과 관련 있는 네트워크 지표(예, 작은 세상 네트워크 지표(σ), 차수, 군집 계수, 전반적 효율성 등)를 계산하여 네트워크의 특성을 살펴볼 수 있다(자세한 설명은 부록 참조).

이런 rs-fMRI 영상에 대한 그래프-이론 네트워크 분석은 뇌 구조의 변화가 수반되는 정신장애의 특징을 이해하는데 기여하고 있다. 예를 들면 조현병(schizophrenia)은 두뇌 네트워크의 기능적 결함이 수반된다고 알려진 대표적인 정신장애인데, 조현병 환자의 뇌의 기능적 네트워크 조직이 정상인과 다르다는 것이 전반적/국소적 네트워크 측정치의 분석을 통해 밝혀졌다(Lynall et al., 2010; van den Heuvel et al., 2010). 조현병 환자들은 정상인에 비해 작은 세상 네트워크 특성이 감소하였으며, 영역들의 연결성을 나타내는 지수(예, 차수(degree))와 군집화 정도를 나타내는 지수(예, 군집 계수(clustering coefficient))가 감소한 것이 관찰되

어(Lynall et al., 2010), 조현병 환자들의 와해된 행동과 언행이 두뇌의 기능적 조직에서의 결함과 관련 있을 가능성이 시사되었다. 신경학적 변화가 수반되는 자폐스펙트럼 장애(Rudie et al., 2012)나 알츠하이머 환자(Zhao et al., 2012)들의 전반적 네트워크 조직 또한 정상인에 비해 저하된 상태라는 것도 이 방법을 통해 발견되었다. 이 외에도, 이 방법은 파킨슨병(Zhang et al., 2015), 도박중독(Tschernegg et al., 2013) 뿐만 아니라 비만(Marques-Iturria et al., 2015)과 같은 현상의 신경학적 기제를 이해하는데 적용되고 있다. 정상인들을 대상으로 실시한 연구에서는 두뇌 피질과 피질하 영역의 voxel들을 노드로 구성하여 네트워크 분석을 실시했을 때, 네트워크에 속한 노드들 간 평균 최단 거리가 짧을수록, 즉 네트워크의 조직이 효율적일수록 지능(IQ)이 높았다는 것이 관찰되었다(van den Heuvel, Stam, Kahn, & Pol, 2009).

그래프 이론 접근법은 선행 연구, 혹은 이론에 기반하여 ROI를 설정하는 것이 요구되는 seed-기반 기능적 연결성 분석과 달리, 이러한 가정 없이 전체 뇌 영역(혹은 노드들 간) 연결성을 살펴볼 수 있다는 이점이 있다. 뿐만 아니라, ICA와 같은 seed에서 자유롭게 기능적 연결성을 보는 분석과 달리, 그래프-이론 기반 네트워크 접근법은 두뇌 전반적 특징(예, 작은 세상 네트워크 속성, 특징적 경로 계수 등)과 함께, 국소적인 특징(차수, 국소적 효율성, 군집 계수 등)을 쉽게 이해할 수 있는 측정치들로 영역(노드)별로 제공해준다는 장점이 있다. 이런 장점은 해당 영역에 대해 이미 알려진 신경해부학적 지식에 더하여, 그 영역의 네트

워크 상의 속성을 통합하여 새롭게 이 영역을 이해할 수 있기에 신경과학적으로 대단히 유용하다고 볼 수 있다. 그리고 두뇌의 전반적, 국소적 네트워크의 특징을 파악하고, 더 나아가 이들 네트워크가 어떤 심리적 현상과 관련이 있는지 확인할 수 있다는 장점이 있다.

그러나 아직까지 네트워크 구성과 통계 분석에 있어 보편적인 기준이 확립되지 않았으며, 노드와 엣지의 구성 방식에 따라 결과가 달라진다는 점에서 연구자가 자신의 네트워크 구성을 정당화할 수 있도록 주의를 기울여야 한다는 단점이 있다. 그럼에도 불구하고 그래프-이론 기반 네트워크 접근법은 두뇌 전반적/국소적인 특징을 쉽게 이해할 수 있는 측정치들을 제공해준다는 장점 때문에, 사용 빈도가 증가하는 추세이다. 네트워크 분석에서 필요한 복잡한 계산을 도와주는 toolbox로 BCT(<https://sites.google.com/site/bctnet/>)나 GREYNA(<https://www.nitrc.org/projects/gretna/>) 등이 사용되고 있다.

과제 기반 fMRI와의 차이

이런 fMRI 방법론들을 이용할 때, 크게 과제의 사용 유무에 따라 과제-기반 fMRI와 휴지-상태 fMRI로 구분하여 연구 목적에 따라 적용할 수 있다. 전자는 fMRI를 인지 과제나 자극, 환경 사건을 정보처리하는 시점을 중심으로, 촬영된 fMRI를 분석하고(사건이나 과제 제시 시점에 시간을 동기화하여), 그 특정 정보처리를 야기한 사건 관련 두뇌 활성화의 증가나 감소를 보이는 영역을 찾아낼 수 있으며, 지금까지 심리학자들에게 가장 흔하게 널리

쓰이는 방법이다. 따라서 과제-기반 fMRI가 일시적인 인지처리에 관여하며, 그 인지 처리와 동기화 되어 활동이 변화는 영역을 발견하는데 유리하다. 다시 말하면, 이 방법은 특정 정보처리 관련 신경망들을 국재화(localization)하는데 초점을 맞춘 연구에 유용하게 사용된다(Kim et al., 2015).

반면, rs-fMRI의 경우는 참여자가 어떤 과제나 정보처리 과정에 관여하지 않은 동안에, 즉 휴지기 동안에 fMRI를 촬영한다. fMRI를 촬영하는 동안 참가자들은 눈을 감고 편안하게 있되, 잠들면 안 된다는 정도의 지시를 받지만, 어떤 잡념을 가지고 있는지는 연구자에 의해 통제되지 않는다. 이 경우 어느 특정 사건 시점과 시간적 관련성을 보이는 두뇌를 찾는 것은 불가능하며, 따라서 특정 정보처리 과정에 적극적으로 관여하는 두뇌 영역을 규명하는 데 사용될 수는 없다. 오히려 어떤 알 수 없는 이유로 해서 자발적 활동이 증가 혹은 감소하는 동안, 동시성을 보이는 두뇌 영역들이 기능적으로도 연결이 되어있을 가능성에 가정하고, 이렇게 휴지기 자발적 활동의 동기성을 보이는 두뇌 영역들을 기능적으로 연결된 신경망이라 추측하는 것이 가능할 뿐이다. 그리고 이렇게 발견한 신경망의 연결 강도가 사람에 따라, 혹은 질병유무에 따라 어떻게 다른지를 조사할 수 있다(Hampson et al., 2006; Wang et al., 2015). 가령 과제-기반 fMRI 연구는 기억의 부호화에 관여하는 신경실질들을 밝히는데 기여할 수 있지만(Kang et al., 2005; Park et al., 2008), 휴지 상태 fMRI 연구는 그 연구 물음에 답해줄 수 없으며, 대신 부호화를 잘 하는 사람들은 그렇지 않은 사람

들에 비해 어떤 신경 실질들간 기능적 연결성이 평소에도 강하게 또는 약하게 관찰되는지를 찾아내는 것에 초점을 맞추게 된다 (Hampson et al., 2006).

과제 기반 fMRI와 rs-fMRI는 분석의 초점이 되는 BOLD 신호를 분석하는 방법에서 구분된다. 과제 기반 fMRI는 일차적으로 과제와 관련된 자극을 처리하거나(Kim et al., 2004), 목표 반응을 수행할 때 예상되는 활성화 패턴(Han, Huettel, Raposo, Adcock, & Dobbins, 2010)을 보이는 BOLD 신호를 분석하는데 관심이 있다. 이런 과제 관련 BOLD 신호의 변화는 자극 제시 간격에 따라 다르지만, 일반적으로 0.1Hz(한 신호의 주기가 10초)보다 짧은 파장을 보이는 것으로 알려져 있다(Purdon & Weisskoff, 1988). 따라서 과제와 관련이 없는 신호들, 즉 0.1Hz보다 느린 파장을 보이는 신호들을 두뇌에서 자발적으로 발생하는 것으로 보았으며, 이 신호들의 영향력을 최소화하는 방법을 분석에 적용하고자 노력하였다(Thomas, Harshman, & Menon, 2002). 반면, rs-fMRI는 자발적으로 발생하는 저-주파수 대역인 0.01~0.08Hz, 즉 0.1Hz보다 낮은 주파수 대역의 BOLD 신호(다시 말해, 한 신호의 주기가 10초보다 긴 파장)를 분석하여 두뇌에 분포된 신경망들을 조사하는데 연구의 초점이 맞춰진다. 이러한 범위 대역의 신호는 심장 박동이나 호흡과 같은 잡음과 관련성이 적다는 것이 알려졌다기 때문에 보다 유용하게 사용된다(Cordes et al., 2001). 물론 이 방법은 인지처리에 적극적으로 관여하는 구체적인 신경망들을 조사할 수 없다는 것이 단점이다. 따라서 연구자는 연구 물음에 따라 어떤 fMRI 접근법을 사용할

지 결정하면 된다.

결 론

국내에서 fMRI를 이용한 심리학 연구들이 점점 증가하고 그 분야 또한 확대되고 있는 추세지만(Kim, Sung, & Kim, 2009; Lee, Yeon, Yoon, & Jung, 2004; Sung, Kim, Lee, Son, & Choi, 2008), 두뇌의 기능적 연결성을 조사하는 주요 영상 기법인 rs-fMRI 접근법은 국내 심리학 분야에서는 거의 활용되지 않았다. 본 논문에서는 rs-fMRI의 기원 및 특징, rs-fMRI 자료의 수집 방법 및 연구 시 고려사항, 그리고 분석 절차 및 방법론과 활용 예시들에 대해 다루었다. 특히 인지 영역뿐만 아니라, 다른 심리학 분야에서의 적용 사례들을 통해 이 영상법이 다양한 심리학 분야의 연구 물음에 어떤 과학적 대답을 할 수 있는지를 중점적으로 소개하였다.

rs-fMRI는 연구 대상자의 제약이 적고, 실험이 간편하고 소요 시간이 적을뿐더러, 분석 절차도 복잡하지 않다는 점에서 두뇌와 마음의 관계 이해에 기여하는 유용한 도구로 활용될 수 있는 잠재성을 갖고 있다. 다시 말해, rs-fMRI는 방법은 두뇌의 구조와 그 발달 과정, 그리고 이러한 구조가 인간 행동에 어떤 영향을 미치는지 이해하는 것을 가능케 하는 유용한 도구로서 사용될 수 있다. 이미 rs-fMRI는 비임상 장면에서는 개별 두뇌 영역 및 여러 두뇌 영역으로 구성된 네트워크의 기능 조사에 활용되고, 임상 장면에서 잠재적인 진단 및 예후적 활용을 위한 도구로서 그 가치를 증명하고 있다.

위에서 살펴본 것과 같이 rs-fMRI로 측정되는 BOLD 신호는 다양한 방법으로 분석될 수 있으며, 각각의 분석 방법에 따라 서로 다른 두뇌 생리적 지표들이 산출될 수 있다. 그 결과 동일한 연구 물음에 각기 다른 방법을 적용하여 결과를 제공하는 rs-fMRI 연구법들이 존재하게 된다. 예를 들어, 높은 자극 추구 성향 및 사회성 등과 관련 있는 외향성의 기저에 있는 신경 실질을 조사하기 위해 seed-기반 기능적 연결성 분석(seed 영역: 전측 대상 피질, 설전부)(Adelstein et al., 2011), 국소적 동질성 분석(Wei et al., 2011), 휴지기 자발적 활동 수준 분석(Kunisato et al., 2011; Wei et al., 2014) 연구들이 수행되었다. 그 결과 외향성은 보상 및 동기와 관련 있는 두뇌 영역(예, 복측 선조체) 외에 정서 처리에 관여하는 두뇌 영역(예, 도 피질)의 휴지기 활동과 상관을 보인다는 것을 발견함으로써, 심리적 구성개념인 성격이 두뇌 생리적 기제에 일부분 기인한다는 것을 확인하였다. 그러나 이러한 결과가 연구들에 걸쳐서 항상 반복 검증 되지 않는다는 것을 명심해야 한다. 심지어 정서와 사회 처리에 중요하다고 알려진 내측 전전두엽은 ReHo 분석법을 적용한 연구에서는 외향성과 부적 상관을, ALFF 분석법을 적용한 연구에서는 외향성과 정적 상관을 보이는, 상반되는 결과를 보고한 경우도 있다. 분석 방법에 따라 결과가 다르고, 때때로 상반된 결과가 나타나는 것은 참가자의 속성이나 각 방법이 측정하는 두뇌 생리학적 측정치의 속성이 다른 것에 기인하는 것으로 보이지만, 하나의 방법을 통해 심리적 현상과 두뇌의 관계를 규정하는 것의 위험성을 시사하는 것이다. 그럼에도

불구하고 여러 방법들을 적용하는 것은, 심리적 현상에 대한 통합된 이해를 돕는 것을 가능하게 한다. 예를 들어, 자폐 스펙트럼 장애의 신경학적 기제를 이해하기 위해 실시된 대규모 연구에서는 seed-기반 기능적 연결성 분석, ALFF 분석, ReHo 분석 등 다수의 분석 방법들이 사용되었고, 분석 방법과 무관하게 비교적 일관된 결과가 나타났다(Di Martino et al., 2014). 즉 자폐증이 두뇌 영역들 간 연결성의 저하뿐만 아니라 개별 두뇌 영역의 자발적 활동 수준에도 변화가 수반되는, 다시 말해 두뇌 성장(혹은 발달)에 광범위한 변화가 발생하는 신경학적 장애임이 나타난 것이다. 이것은 여러 분석 방법을 적용한 결과들을 통합함으로써 뇌와 마음의 관계에 대해 보다 폭넓은 이해를 할 수 있다는 것을 보여주는 좋은 예이다.

종합해보면, 국내에서도 이 기법을 이용하여 임상 및 개인차 연구주체인 특정 심리적 현상에 관여하는 신경생리적 특성을 밝히는 데 활발하게 사용될 수 있으리라 생각된다. 임상적 영역에서는 여러 환자군을 대상으로 이뤄진 분석 방법들의 결과를 비교함으로써, 문제 증상과 관련이 높은 생리적 현상을 이해할 수 있을 것이다. 그러나 rs-fMRI는 인지 과제 중의 신경 활동을 조사하는 것이 아니기 때문에, 다양한 휴지기 두뇌 활동 요소와 행동 간의 관련성을 보다 명확하게 이해하기 위해서는 휴지기 두뇌 활동 요소와 인지 과제 중 두뇌 활동과의 관련성 여부를 연구자들은 잘 이해하고 있어야 할 것이다. 마지막으로 저자들은 본 논문이 rs-fMRI를 이용한 실험에 대한 연구자들의 이해를 증진시키고, 이를 적

용한 경험적 연구를 수행하는데 기여하기를 기대한다.

참고문헌

- Adelstein, J. S., Shehzad, Z., Mennes, M., Deyoung, C. G., Zuo, X. N., Kelly, C., Margulies, D. S., Bloomfield, A., Gray, J. R., & Castellanos, F. X. Milham, M. P. (2011). Personality is reflected in the brain's intrinsic functional architecture. *PLoS ONE*, *6*(11), e27633.
- Aiello, M., Salvatore, E., Cachia, A., Pappatà, S., Cavaliere, C., Prinster, A., Nicolai, E., Salvatore, M., Baron, J. C., & Quarantelli, M. (2015). Relationship between simultaneously acquired resting-state regional cerebral glucose metabolism and functional MRI: A PET/MR hybrid scanner study. *Neuroimage*, *113*, 111-121.
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., O'Boyle, J. G., Schultz, R. T., & Pearlson, G. D. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage*, *53*(1), 247-256.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *360*(1457), 1001-1013.
- 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.
- Braun, U., Plichta, M. M., Esslinger, C., Sauer, C., Haddad, L., Grimm, O., Mier, D., Mohnke, S., Heinz, A., Erk, S., Walter, H., Seiferth, N., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2012). Test-retest reliability of resting-state connectivity network characteristics using fMRI and graph theoretical measures. *Neuroimage*, *59*(2), 1404-1412.
- 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.
- Bullmore, E., Fadili, J., Maxim, V., Sendur, L., Whitcher, B., Suckling, J., Brammer, M., & Breakspear, M. (2004). Wavelets and functional magnetic resonance imaging of the human brain. *Neuroimage*, *23*, S234-249.
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 186-198.
- Calhoun, V. D., Adali, T., Hansen, L. K., Larsen, J., & Pekar, J. J. (2003). ICA of functional MRI data: an overview. In *Proceedings of the ICA 2003*, Nara, Japan
- Camara, E., Rodriguez-Fornells, A., Ye, Z., & Münte, T. F. (2009). Reward networks in the brain as captured by connectivity measures.

- Frontiers in Neuroscience*, 3(3), 350-362.
- Chang, C., & Glover, G. H. (2009). Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations. *Neuroimage*, 47(4), 1448-1459.
- Chao-Gan, Y., & Yu-Feng, Z. (2010). DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 13.
- Chou, Y. H., Panych, L. P., Dickey, C. C., Petrella, J. R., & Chen, N. K. (2012). Investigation of long-term reproducibility of intrinsic connectivity network mapping: a resting-state fMRI study. *American Journal of Neuroradiology*, 33(5), 833-838.
- Cole, M. W., Bassett, D. S., Power, J. D., Braver, T. S., & Petersen, S. E. (2014). Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron*, 83(1), 238-251.
- Cole, M. W., & Schneider, W. (2007). The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. *Neuroimage*, 37(1), 343-360.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., & Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *American Journal of Neuroradiology*, 22(7), 1326-1333.
- Cox, C. L., Uddin, L. Q., Di Martino, A., Castellanos, F. X., Milham, M. P., & Kelly, C. (2012). The balance between feeling and knowing: affective and cognitive empathy are reflected in the brain's intrinsic functional dynamics. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(6), 727-737.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848-13853.
- Di Martino, A., Yan, C. G., Li, Q., Denio, E., Castellanos, F. X., Alaerts, K., Anderson, J. S., Assaf, M., Bookheimer, S. Y., Dapretto, M., Deen, B., Delmonte, S., Dinstein, I., Ertl-Wagner, B., Fair, D. A., Gallagher, L., Kennedy, D. P., Keown, C. L., Keyser, C., Lainhart, J. E., Lord, C., Luna, B., Menon, V., Minshew, N. J., Monk, C. S., Mueller, S., Muller, R. A., Nebel, M. B., Nigg, J. T., O'Hearn, K., Pelphrey, K. A., Peltier, S. J., Rudie, J. D., Sunaert, S., Thioux, M., Tyszka, J. M., Uddin, L. Q., Verhoeven, J. S., Wenderoth, N., Wiggins, J. L., Mostofsky, S. H., & Milham, M. P. (2014). The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Molecular Psychiatry*, 19(6), 659-667.
- 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 National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673-9678.
- Fox, M. D., Zhang, D., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2009). The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks. *The Journal of Neurophysiology*, 101(6), 3270-3283.
- Friston, K., Frith, C., Liddle, P., & Frackowiak, R. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13(1), 5-14.
- Goldberger, A. L., Amaral, L. A. N., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. C., Peng, C. K., & Stanley, H. E. (2002). Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (Supplement 1), 2466-2472.
- Gray, J. A. (1982). On mapping anxiety. *Behavioral and Brain Sciences*, 5(03), 506-534.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2000). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the function of the septo-hippocampal system*. New York: Oxford University Press.
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., Reiss, A. L., & Schlaggar, A. F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biological Psychiatry*, 62(5), 429-437.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253-258.
- 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(4), 1471-1483.
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4259-4264.
- Hahn, T., Dresler, T., Ehlis, A. C., Pyka, M., Dieler, A. C., Saathoff, C., Jakob, P. M., Lesch, K. P., & Fallgatter, A. J. (2012). Randomness of resting-state brain oscillations encodes Gray's personality trait. *Neuroimage*, 59(2), 1842-1845.
- Hahn, T., Dresler, T., Pyka, M., Notebaert, K., & Fallgatter, A. J. (2013). Local synchronization of resting-state dynamics encodes Gray's trait Anxiety. *PLoS ONE*, 8(3), e58336.
- Hahn, T., Heinzl, S., Dresler, T., Plichta, M. M., Renner, T. J., Markulin, F., Jakob, P. M., Lesch, K. P., & Fallgatter, A. J. (2011). Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype. *Human Brain Mapping*,

- 32(10), 1557-1565.
- Hampson, M., Driesen, N. R., Skudlarski, P., Gore, J. C., & Constable, R. T. (2006). Brain connectivity related to working memory performance. *The Journal of Neuroscience*, 26(51), 13338-13343.
- Han, S., Huettel, S. A., Raposo, A., Adcock, R. A., & Dobbins, I. G. (2010). Functional significance of striatal responses during episodic decisions: recovery or goal attainment?. *The Journal of Neuroscience*, 30(13), 4767-4775.
- He, Y., Chen, Z., & Evans, A. (2008). Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 28(18), 4756-4766.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F. W., & Woodruff, P. W. R. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1959-1966.
- Hu, S., Chao, H. H., Zhang, S., Ide, J. S., & Li, C. S. (2014). Changes in cerebral morphometry and amplitude of low-frequency fluctuations of BOLD signals during healthy aging: correlation with inhibitory control. *Brain Structure and Function*, 219(3), 983-994.
- Jafri, M. J., Pearlson, G. D., Stevens, M., & Calhoun, V. D. (2008). A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*, 39(4), 1666-1681.
- Kang, E. (2002). Functional neuroanatomy of associative memory in healthy normal and epilepsy patients: PET and fMRI studies. *The Korean Journal of Cognitive and Biological Psychology*, 14(4), 243-257.
- Kang, E., Kang, H., Lee, J. S., Hwang, C. H., Oh, S. H., Kim, J. S., Lee, D. S., Chung, J. K., & Lee, M. C. (2002). Functional connectivity of primary auditory regions in deaf children, deaf adults, and hearing adults: An F-18-FDG PET study. *Paper presented at the Journal of Nuclear Medicine*, 43(5), 150-151.
- Kang, H., Kang, E., Lee, J. M., Na, K. G., & Lee, D. S. (2005). Types of Associative Memory Task and Hippocampal Activations: an fMRI Study. *The Korean Journal of Cognitive and Biological Psychology*, 17(4), 477-498.
- Kelly, C., Zuo, X. N., Gotimer, K., Cox, C. L., Lynch, L., Brock, D., Imperati, D., Garavan, H., Rotrosen, J., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2011). Reduced interhemispheric resting state functional connectivity in cocaine addiction. *Biological Psychiatry*, 69(7), 684-692.
- Kennedy, D. P., & Courchesne, E. (2008). The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage*, 39(4), 1877-1885.
- Khan, A. J., Nair, A., Keown, C. L., Datko, M. C., Lincoln, A. J., & Muller, R. A. (2015). Cerebro-cerebellar Resting-State Functional Connectivity in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, 78(9), 625-634.

- Kim, J. H., Kim, C. B., Wilson, H. R. & Wilkinson, F. (2004). Selective activation of human brain areas to global contour-local feature information in face recognition: an fMRI study. *The Korean Journal of Cognitive and Biological Psychology*, 16(3), 337-352.
- Kim, S. H., Kim, J. H., & Kang, E. (2015). Dynamic changes in feedback processing as learning progresses. *The Korean Journal of Cognitive and Biological Psychology*, 27(3), 419-450.
- Kim, W. S., Sung, Y. S., & Kim, H. J. (2009). The effect of elements of humor formation and repetition on humor response. *The Korean Journal of Consumer and Advertising Psychology*, 10(4), 633-662.
- Kong, F., Hu, S., Wang, X., Song, Y., & Liu, J. (2015). Neural correlates of the happy life: the amplitude of spontaneous low frequency fluctuations predicts subjective well-being. *Neuroimage*, 107, 136-145.
- Kundu, P., Inati, S. J., Evans, J. W., Luh, W. M., & Bandettini, P. A. (2012). Differentiating BOLD and non-BOLD signals in fMRI time series using multi-echo EPI. *Neuroimage*, 60(3), 1759-1770.
- Kunisato, Y., Okamoto, Y., Okada, G., Aoyama, S., Nishiyama, Y., Onoda, K., & Yamawaki, S. (2011). Personality traits and the amplitude of spontaneous low-frequency oscillations during resting state. *Neuroscience Letters*, 492(2), 109-113.
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., Chakrabarti, B., Sadek, S. A., Pasco, G., Wheelwright, S. J., Bullmore, E. T., Baron-Cohen, S., & Suckling, J. (2010). A Shift to Randomness of Brain Oscillations in People with Autism. *Biological Psychiatry*, 68(12), 1092-1099.
- Lee, S. B., Yeon, E. K., Yoon, H. W., & Jung, K. J. (2004). Bilingual's Brain Activation and the Age of Acquisition: An fMRI Study. *The Korean Journal of Developmental Psychology*, 17(3), 117-135.
- Liu, J., Ren, L., Womer, F. Y., Wang, J., Fan, G., Jiang, W., Blumberg, H. P., Tang, Y., Xu, K., & Wang, F. (2014). Alterations in amplitude of low frequency fluctuation in treatment-naive major depressive disorder measured with resting-state fMRI. *Human Brain Mapping*, 35(10), 4979-4988.
- Liu, X., Wang, S., Zhang, X., Wang, Z., Tian, X., & He, Y. (2014). Abnormal amplitude of low-frequency fluctuations of intrinsic brain activity in Alzheimer's disease. *The Journal of Alzheimers Diseases*, 40(2), 387-397.
- Lynall, M. E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., Muller, U., & Bullmore, E. (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 30(28), 9477-9487.
- Marques-Iturria, I., Scholtens, L. H., Garolera, M., Pueyo, R., Garcia-Garcia, I., Gonzalez-Tartiere, P., Segura, B., Junque, C., Sender-Palacios, M. J., Vernet-Vernet, M., Sanchez-Garre, C., de Reus, M. A., Jurado, M. A., & van den Heuvel, M. P. (2015). Affected connectivity

- organization of the reward system structure in obesity. *Neuroimage*, 111, 100-106.
- Maxim, V., Sendur, L., Fadili, J., Suckling, J., Gould, R., Howard, R., & Bullmore, E. (2005). Fractional Gaussian noise, functional MRI and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 25(1), 141-158.
- Morgan, V. L., Dawant, B. M., Li, Y., & Pickens, D. R. (2007). Comparison of fMRI statistical software packages and strategies for analysis of images containing random and stimulus-correlated motion. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 31(6), 436-446.
- Murphy, K., Birn, R. M., Handwerker, D. A., Jones, T. B., & Bandettini, P. A. (2009). The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced?. *Neuroimage*, 44(3), 893-905.
- Mutihac, R., & Van Hulle, M. M. (2004). Comparison Of Principal Component Analysis And Independent Component Analysis For Blind Source Separation. *Romanian Reports in Physics*, 56, 20-32.
- Oakes, T. R., Johnstone, T., Ores Walsh, K. S., Greischar, L. L., Alexander, A. L., Fox, A. S., & Davidson, R. J. (2005). Comparison of fMRI motion correction software tools. *Neuroimage*, 28(3), 529-543.
- Onoda, K., Ishihara, M., & Yamaguchi, S. (2012). Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(11), 2186-2198.
- Paakki, J. J., Rahko, J., Long, X., Moilanen, I., Tervonen, O., Nikkinen, J., Starck, T., Remes, J., Hurtig, T., Haapsamo, H., Jussila, K., Kuusikko-Gauffin, S., Mattila, M. L., Zang, Y., & Kiviniemi, V. (2010). Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1321, 169-179.
- Park, T. J., Park, S. H., & Kim, J. H. (2008). Episodic Encoding Mechanism of Words, Pictures and Abstract Patterns: an event-related fMRI Study. *The Korean Journal of Cognitive and Biological Psychology*, 20(3), 123-143.
- Poldrack, R. A., Mumford, J. A., & Nichols, T. E. (2015). *Handbook of functional MRI data analysis* (C. B. Kim, Trans.). Seoul: Hakjisa. (Original work published 2011)
- 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.
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *Neuroimage*, 84, 320-341.
- Power, J. D., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2015). Recent progress and outstanding issues in motion correction in resting state fMRI. *Neuroimage*, 105, 536-551.
- Purdon, P. L., & Weisskoff, R. M. (1988). Effect

- of temporal autocorrelation due to physiological noise and stimulus paradigm on voxel-level false-positive rates in fMRI. *Human Brain Mapping*, 23(9), 239-249.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676-682.
- Raichle, M. E., & Mintun, M. A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 449-476.
- Rosazza, C., & Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological Sciences*, 32(5), 773-785.
- Rosazza, C., Minati, L., Ghielmetti, F., Mandelli, M. L., & Bruzzone, M. G. (2012). Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods. *American Journal of Neuroradiology*, 33(1), 180-187.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069.
- Rudie, J. D., Brown, J. A., Beck-Pancer, D., Hernandez, L. M., Dennis, E. L., Thompson, P. M., Bookheimer, S. Y., & Dapretto, M. (2012). Altered functional and structural brain network organization in autism. *Neuroimage: Clinical*, 2, 79-94.
- Salimi-Khorshidi, G., Douaud, G., Beckmann, C. F., Glasser, M. F., Griffanti, L., & Smith, S. M. (2014). Automatic denoising of functional MRI data: combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *Neuroimage*, 90, 449-468.
- Sheldon, S., Farb, N., Palombo, D. J., & Levine, B. (2016). Intrinsic medial temporal lobe connectivity relates to individual differences in episodic autobiographical remembering. *Cortex*, 74, 206-216.
- Sheline, Y. I., Price, J. L., Yan, Z., & Mintun, M. A. (2010). Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(24), 11020-11025.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(5), 648-663.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13040-13045.

- Smyser, C. D., Inder, T. E., Shimony, J. S., Hill, J. E., Degnan, A. J., Snyder, A. Z., & Neil, J. J. (2010). Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cerebral Cortex*, *20*(12), 2852-2862.
- Song, M., Zhou, Y., Li, J., Liu, Y., Tian, L., Yu, C., & Jiang, T. (2008). Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *Neuroimage*, *41*(3), 1168-1176.
- Song, X. W., Dong, Z. Y., Long, X. Y., Li, S. F., Zuo, X. N., Zhu, C. Z., He, Y., Yan, C. G., & Zang, Y. F. (2011). REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS ONE*, *6*(9), e25031.
- Spreng, R. N. (2012). The fallacy of a “task-negative” network. *Frontiers in Psychology*, *3*, 145.
- Stam, C. J., & Reijneveld, J. C. (2007). Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomedical Physics*, *1*(1), 1.
- Sung, Y. S., Kim, B. K., Lee, J. W., Son, M., & Choi, K. W. (2008). Preference of Product Design: Relationship between Neural Basis and Consumer Behavior. *The Korean Journal of Consumer and Advertising Psychology*, *9*(2), 239-261.
- Supekar, K., Uddin, L. Q., Prater, K., Amin, H., Greicius, M. D., & Menon, V. (2010). Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage*, *52*(1), 290-301.
- Taylor, P. A., Gohel, S., Di, X., Walter, M., & Biswal, B. B. (2012). Functional covariance networks: obtaining resting-state networks from intersubject variability. *Brain Connectivity*, *2*(4), 203-217.
- Thomas, C. G., Harshman, R. A., & Menon, R. S. (2002). Noise Reduction in BOLD-Based fMRI Using Component Analysis. *Neuroimage*, *17*(3), 1521-1537.
- Tohka, J., Foerde, K., Aron, A. R., Tom, S. M., Toga, A. W., & Poldrack, R. A. (2008). Automatic independent component labeling for artifact removal in fMRI. *Neuroimage*, *39*(3), 1227-1245.
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Molecular Psychiatry*, *17*(8), 841-854.
- Tschernegg, M., Crone, J. S., Eigenberger, T., Schwartenbeck, P., Fauth-Buhler, M., Lemenager, T., Mann, K., Thon, N., Wurst, F. M., & Kronbichler, M. (2013). Abnormalities of functional brain networks in pathological gambling: a graph-theoretical approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 625.
- van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Stam, C. J., Kahn, R. S., & Pol, H. E. H. (2010). Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. *The Journal of Neuroscience*, *30*(47), 15915-15926.
- van den Heuvel, M. P., Stam, C. J., Kahn, R. S.,

- & Pol, H. E. H. (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *The Journal of Neuroscience*, *29*(23), 7619-7624.
- Wang, J., Wang, X., Xia, M., Liao, X., Evans, A., & He, Y. (2015). GRETNA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 386.
- Wang, L., Song, M., Jiang, T., Zhang, Y., & Yu, C. (2011). Regional homogeneity of the resting-state brain activity correlates with individual intelligence. *Neuroscience Letters*, *488*(3), 275-278.
- Wang, L., Xia, M., Li, K., Zeng, Y., Su, Y., Dai, W., Zhang, Q., Jin, Z., Mitchell, P. B., Yu, X., He, Y., & Si, T. (2015). The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder. *Human Brain Mapping*, *36*(2), 768-778.
- Wei, L., Duan, X., Yang, Y., Liao, W., Gao, Q., Ding, J. R., Zhang, Z., Zeng, W., Li, Y., Lu, G., & Chen, H. (2011). The synchronization of spontaneous BOLD activity predicts extraversion and neuroticism. *Brain Research*, *1419*, 68-75.
- Wei, L., Duan, X., Zheng, C., Wang, S., Gao, Q., Zhang, Z., Lu, G., & Chen, H. (2014). Specific frequency bands of amplitude low-frequency oscillation encodes personality. *Human Brain Mapping*, *35*(1), 331-339.
- Weissenbacher, A., Kasess, C., Gerstl, F., Lanzenberger, R., Moser, E., & Windischberger, C. (2009). Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies. *Neuroimage*, *47*(4), 1408-1416.
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, *2*(3), 125-141.
- Wink, A. M., Bernard, F., Salvador, R., Bullmore, E., & Suckling, J. (2006). Age and cholinergic effects on hemodynamics and functional coherence of human hippocampus. *Neurobiology of Aging*, *27*(10), 1395-1404.
- Yao, Z., Wang, L., Lu, Q., Liu, H., & Teng, G. (2009). Regional homogeneity in depression and its relationship with separate depressive symptom clusters: a resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, *115*(3), 430-438.
- Zang, Y. F., He, Y., Zhu, C. Z., Cao, Q. J., Sui, M. Q., Liang, M., Tian, L. X., Jiang, T. Z., & Wang, Y. F. (2007). Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain and Development*, *29*(2), 83-91.
- Zang, Y. F., Jiang, T. Z., Lu, Y. L., He, Y., & Tian, L. (2004). Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*, *22*(1), 394-400.
- Zhang, D., Liu, X., Chen, J., Liu, B., & Wang, J. (2015). Widespread increase of functional

- connectivity in Parkinson's disease with tremor: a resting-state fMRI study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 6.
- Zhang, Z., Liu, Y., Jiang, T., Zhou, B., An, N., Dai, H., Wang, P., Niu, Y., Wang, L., & Zhang, X. (2012). Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity. *Neuroimage*, 59(2), 1429-1440.
- Zhao, X., Liu, Y., Wang, X., Liu, B., Xi, Q., Guo, Q., Jiang, H., Jiang, T., & Wang, P. (2012). Disrupted small-world brain networks in moderate Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *PLoS ONE*, 7(3), e33540.
- Zou, Q. H., Ross, T. J., Gu, H., Geng, X., Zuo, X. N., Hong, L. E., Gao, J. H., Stein, E. A., Zang, Y. F., & Yang, Y. (2013). Intrinsic resting-state activity predicts working memory brain activation and behavioral performance. *Human Brain Mapping*, 34(12), 3204-3215.
- Zou, Q. H., Zhu, C. Z., Yang, Y., Zuo, X. N., Long, X. Y., Cao, Q. J., Wang, Y. F., & Zang, Y. F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *Journal of Neuroscience Methods*, 172(1), 137-141.
- Zuo, X. N., Di Martino, A., Kelly, C., Shehzad, Z. E., Gee, D. G., Klein, D. F., Castellanos, F. X., Biswal, B. B., & Milham, M. P. (2010). The oscillating brain: complex and reliable. *Neuroimage*, 49(2), 1432-1445.
- Zuo, X. N., Kelly, C., Adelstein, J. S., Klein, D. F., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2010). Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *Neuroimage*, 49(3), 2163-2177.

1 차원고접수 : 2016. 05. 20

수정원고접수 : 2016. 07. 07

최종게재결정 : 2016. 07. 07

Resting-state fMRI analysis: techniques and implications

Hojin Jeong

Eunjoo Kang

Department of Psychology, Kangwon National University

In contrast to the task-based fMRI, the resting-state fMRI (rs-fMRI) doesn't require a specific task, since data are obtained during rest for a relatively short scan time (about 10 min). Therefore, rs-fMRI provides advantages in studying individual differences not associated with the task, and in obtaining data from a large population of various groups (clinical or normal healthy). In the current review, we introduced several analyzing techniques for rs-fMRI. These techniques allow us to identify the functional connectivity among specific regions (seed-based functional connectivity analysis, independent component analysis), a network pattern composed of nodes (graph-based network analysis), or the spontaneous activity pattern (regional homogeneity, analysis of low-frequency fluctuation) during rest. The individual differences found during rest with these techniques have been shown to be related to individual differences (e.g., personality traits) or clinical diseases, such as depression, Alzheimer's diseases, and autism. Choosing an optimal research technique for a specific study question would be possible only with a deep understanding of these analysis techniques.

Key words : resting-state fMRI, analysis technique, functional connectivity, brain network, individual difference

< 부 록 >**그래프 이론 기반 네트워크 분석의 상세 절차**

그래프 이론에 기반한 네트워크 분석의 절차는 대략 다음과 같다. 첫째, 그래프-이론 네트워크 분석을 실시하기 위해서는 노드를 정의하고, 노드들 간 연결성(엣지)의 정도를 파악해야 한다. 그래프 기반 접근법에서 분석될 노드를 선택하는 것은 중요한 문제인데, 이는 두뇌 네트워크를 구성하는 노드와 엣지의 구성에 따라 네트워크 측정치들이 결정되기 때문이다. 노드는 주로 두뇌 지도(예, AAL, Harvard-Oxford atlas, Dosenbach atlas)에서 제공되는 영역들로 구성되지만(예, Lynall et al., 2010), 앞서 언급한 seed-기반 연구처럼 다른 연구에서 제안된 ROI를 사용하기도 한다(예, Marques-Iturria et al., 2015). 노드들 간 연결성을 의미하는 엣지는 노드들 간 기능적/해부학적 연결성으로 정의된다. 기능적 연결성에 의한 엣지 계산은 바로 노드들의 BOLD 신호 간 시간적 상관 계수로 계산되는 것이다. 여기서 엣지로 0과 1만 고려하느냐, 아니냐 따라 이진(binary) 혹은 가중(weighted) 네트워크를 구성하게 된다. 해부학적 연결성에 의거한 엣지는 확산 텐서 영상(diffusion tensor imaging; DTI)에서 수집되는 노드들을 연결하는 백질 경로의 개수로 계산될 수도 있다(예, Hong et al., 2014; Leow et al., 2013).

둘째, 일단 노드와 엣지를 설정하고 나면, 이들로 구성된 네트워크 측정치들을 계산할 수 있다. 여기에는 1) 전반적인 네트워크의 구조와 관련된 측정치와 2) 효율성(efficiency)과

관련된 측정치들, 그리고 3) 국소적인 네트워크 측정치들이 포함된다(van den Heuvel & Pol, 2010.) 먼저, 전반적인 네트워크 측정치들로 고려되는 것으로 두뇌 네트워크의 구성에 대한 지표(0)이다. 예를 들어 σ 값이 1보다 커야만 작은 세상 네트워크를 구성한다고 여겨진다. 다음은 전반적인 네트워크 조직의 효율성과 관련된 지표들로, 전반적 효율성(global efficiency)과 국소적 효율성(local efficiency)로 볼 수 있다. 전반적 효율성의 산출값이 높을수록 전체 두뇌 네트워크의 정보 통합의 효율성이 높다고 본다. 전반적 효율성이란 아래에 말하는 최단 경로 길이의 역수로 산출된다. 국소적 효율성은 네트워크의 하위 군집의 효율성과 관련 있는 지수이다. 마지막으로 국소적인 네트워크 측정치에는 노드의 차수(node degree)와 분포(distribution), 최단 경로 길이(shortest path length), 군집 계수(clustering coefficient), 중심성(centrality) 등이 있다. 노드의 차수(node degree)란 한 노드가 갖고 있는 엣지의 개수, 즉 한 노드와 연결되어 있는 이웃 노드의 수를 의미한다. 차수가 높은 노드는 다른 노드와 연결성이 높다고 이해되며, 이는 해당 노드가 네트워크 안에 존재하는 허브 노드(hub node)일 가능성을 시사한다. 노드의 차수가 각 개별 노드들로 이어지는 경로의 개수를 의미한다면, 최단 경로 길이는 해당 노드로 가기 위한 경로의 길이를 기술해준다. 중심성은 네트워크의 중요 노드가 가장 많은 최단 경로를 가질 것이라는 가정 하에 노드의 상대적 중요성을 나타내주는 척도이다. 군집 계수는 한 노드에 이웃한 노드들이 서로 얼마나 연결되어 있는지를 의미하는 지표로서, 군집의 정도

를 알려준다. 중심성을 나타내주는 지수로는 노드의 차수, 근접 중심성(closeness centrality, 한 노드에서 다른 노드로의 평균 최단 경로의 역수), 매개 중심성(betweenness centrality, 한 노드를 통과하는 모든 최단 경로의 개수)등이 있다(그래프-이론 접근법에 대한 자세한 설명을 위해서는 Rubinov and Sporns (2010)를 참고하시오).

부록 참고문헌

- Hong, S. B., Zalesky, A., Fornito, A., Park, S., Yang, Y. H., Park, M. H., Song, I. C., Sohn, C. H., Shin, M. S., Kim, B. N., Cho, S. C., Han, D. H., Cheong, J. H., & Kim, J. W. (2014). Connectomic disturbances in attention-deficit/hyperactivity disorder: a whole-brain tractography analysis. *Biological Psychiatry, 76*(8), 656-663.
- Leow, A., Ajilore, O., Zhan, L., Arienzo, D., GadElkarim, J., Zhang, A., Moody, T., Van Horn, J., Feusner, J., Kumar, A., Thompson, P., & Altschuler, L. (2013). Impaired inter-hemispheric integration in bipolar disorder revealed with brain network analyses. *Biological Psychiatry, 73*(2), 183-193.
- Lynall, M. E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., Muller, U., & Bullmore, E. (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience, 30*(28), 9477-9487.
- Marques-Iturria, I., Scholtens, L. H., Garolera, M., Pueyo, R., Garcia-Garcia, I., Gonzalez-Tartiere, P., Segura, B., Junque, C., Sender-Palacios, M. J., Vernet-Vernet, M., Sanchez-Garre, C., de Reus, M. A., Jurado, M. A., & van den Heuvel, M. P. (2015). Affected connectivity organization of the reward system structure in obesity. *Neuroimage, 111*, 100-106.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage, 52*(3), 1059-1069.
- van den Heuvel, M. P., & Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology, 20*(8), 519-534.