JESK J Ergon Soc Korea 2019; 38(6): 471-482
http://dx.doi.org/10.5143/JESK.2019.38.6.471
http://jesk.or.kr eISSN:2093-8462

Alteration of Functional Connectivity in Salience Network among Individuals with Alcohol use Disorder

Ji-Woo Seok, Mi-Sook Park

Department of Rehabilitation Counseling Psychology, Seoul Hanyoung University, Seoul, 08274

알코올 사용 장애자의 현출 네트워크의 기능적 연결성 증가

석지우, 박미숙

서울한영대학교 재활상담심리학과

Corresponding Author
Ji-Woo Seok
Department of Rehabilitation Counseling Psychology, Seoul Hanyoung University, Seoul, 08274
Phone : +82-2-2669-2468
Email : suk6124@naver.com

Mi-Sook Park
Department of Rehabilitation Counseling Psychology, Seoul Hanyoung University, Seoul, 08274
Phone : +82-2-2669-2468
Email : misook_park1121@daum.net

Received : October 22, 2019
Revised : November 03, 2019
Accepted : November 20, 2019

Copyright@2019 by Ergonomics Society of Korea. All right reserved.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Objective: The aim of this study is to identify the altered functional connectivities of the salience network during resting state among individual with alcohol use disorder using functional magnetic resonance imaging.

Background: Individuals with Alcohol Use Disorder (AUD) has shown significant attention and attraction to alcohol-related stimuli. The previous studies demonstrated the neuropsychological, physiological responses elicited by alcohol-related cue. These researches suggested the altered functional connectivities between brain areas related to incentive salience among AUD patients, but not yet fully explored the functional connectivities in salience network during resting-state among AUD patients in the literatures.

Method: In this study, functional magnetic resonance imaging data were acquired for 22 AUD patients and 22 healthy controls with similar demographic characteristics. The functional connectivities between the regions in salience network was chosen as the region of interest (ROI), and the ROI to ROI analysis with time series signals was conducted. After that two-sample *t* test was performed.

Results: In the results, AUD patients exhibited increased functional connectivities in the right anterior insula - left supramarginal gyrus, the right supramarginal gyrus - left rostral prefrontal cortex, right supramarginal gyrus - right rostral prefrontal cortex, and right supramarginal gyrus - left supramarginal gyrus compared to healthy controls. The strengths of functional connectivity in these areas were linked to the severity of AUD measured by Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT).

Conclusion: The results of the study suggest that abnormal incentive salience toward alcohol-related stimuli might be associated with the aberrant functional connectivities in salience network.

Application: The aberrant functional connectivities in salience network might apply for discrimination of AUD, and determination the severity of AUD as neuroimaging markers.

Keywords: Alcohol use disorder, Salience network, Incentive salience, Anterior insula, Supramarginal gyrus, Rostral prefrontal cortex

1. Introduction

알코올 사용장애란 강박적인 음주 행위와 음주에 대한 충동을 억제하는 능력의 상실을 의미하며, 이로인해 개인의 신체적, 정신적 건강과 사회적, 경제적, 직업적 문제를 초래하는 만성적 질병이다(Kim, 2002). 또한 알코올 중독은 복합적인 요인이 작용하기 때문에 임상양상이 다양하고 치료율이 낮으며, 재발률이 높다(Kim et al., 2009; Sung et al., 2003). 알코올 사용장애의 재발률에 관한 조사연구에 따르면, 알코올 사용장애의 3년 후 재발률이 45% (Bottlender and Soya, 2005), 1년 후 재발률이 약 60% (Evren et al., 2012; Moos and Moos, 2006; Witkiewitz and Marlatt, 2004)로 보고되었다. 이러한 높은 재발률의 요인으로는 알코올 사용장애의 두드러진 특징 중 하나인 알코올에 대한 강렬한 욕망 즉 음주갈망이 관련되어 있다고 많은 임상의와 연구자들이 인식하고 있다(Kim et al., 2009; Sinha et al., 2007; Witkiewitz and Marlatt, 2004).

음주갈망의 신경생물학적 기전은 유인-민감화 모형(incentive sensitization model)으로 설명될 수 있다. 초반의 알코올의 섭취는 중뇌변연도파민회로(mesolimbic dopamine pathway)의 보상시스템을 자극하여 즐거움을 만들어내 알코올에 대한 '선호(liking)'를 느끼도록 할 뿐 아니라 특정행동 추구에 동기부여를 시키는 '원함(wanting)'을 만들어 낸다. 이를 유인적 현저성(incentive salience)이라고 하는데, 즉, 알코올 섭취로 생겨난 즐거움이나 '선호' 감정으로 인해 알코올 섭취를 '유인'하게 되는 것이다. 하지만, 반복적인 알코올의 사용은 중뇌변연도파민회로에 신경적응변화를 만들어 알코올에 대한 유인적 현저성이 민감화된다. 즉, 알코올 섭취로 인한 즐거움이나 '선호' 감정을 줄어들게 만들고 '원함'이라는 감정만을 남게 만든다. 결과적으로 알코올을 선호하지 않으면서도 유인적 현저성의 민감화로 인해 음주갈망이 지속적으로 일어나고 음주행동을 지속시키는 것이다.

실제로 알코올 사용장애자들의 알코올에 대한 높은 민감성이 뇌의 중뇌변연도파민 회로의 기능적 손상과 관련이 있음이 밝혀졌다. Vollstädt-Klein et al. (2012)은 기능적 자기공명영상연구를 이용하여 알코올 사용장애자군의 알코올 관련 자극에 대한 주의 편향을 관찰하였고, 이러한 특징이 변연계 및 보상 관련 회로뿐 아니라 자극의 지각과 관련된 시각 피질의 기능적 변화와 관련이 있음을 밝혔다. 또한 알코올 의존 단계 및 재발 주기와 알코올 관련 단서에 대한 주의 편향이 관련이 있다는 연구가 보고되었다(Fryer et al., 2013). 통제집단과 장기 단주자의 경우 단기 단주자에 비해 알코올 관련 단서에 대한 주의 편향이 적어, 전측대상회 내측 전전두엽을 포함한 주의 및 인지 통제와 관련된 영역의 활성화가 증가한 반면 단기 단주자의 경우 알코올 단서에 대한 변화된 주의와 변연계의 활성화가 감소되었다. 이 결과들은 알코올 사용장애자가 보이는 알코올에 대한 높은 민감성은 중뇌변연도파민회로 뿐 아니라 자극을 지각하고 해석하는 것과 관련된 뇌 내 영역 손상되어 있음을 시사한다.

최근에는 자극을 탐지하고 중요한 자극 여부를 판별하는 데 관여하는 뇌 내 네트워크가 발견되었다(Seeley et al., 2007). 즉 현출 네트워크라고 불리우는 이 신경회로는 주로 전섬엽과 배측전대상피질의 연결을 주축으로 한 대규모의 내재적(intrinsically) 회로로써, 상호연결된 뇌 영역들과 함께 감각, 감정, 인지정보의 통합을 통해 목표행동을 위한 추동뿐만 아니라 의사소통, 사회적 행동, 그리고 자각 등 다양한 기능에 기여한다(Craig, 2009; Gogolla et al., 2014). 현출 네트워크에서, 전섬엽은 강력한 현저성을 띠는 자극이나 사건의 중요도를 판별하고 상향식 처리를 통해 네트워크 내 다른 영역들로 신호를 보낸다. 이 과정에서 특정 자극에 대한 과제전환 즉 주의를 전환시키거나 유지하게 되며, 최종적으로 전대상피질로 전달된 신호는 운동영역과의 상호 연결성을 통해 특정 자극에 대한 반응을 촉진시킨다(Menon and Uddin, 2010).

현재까지 다양한 정신장애군을 대상으로 현출 네트워크 내 이상이 보고되었다. 자폐아의 경우 얼굴 표정, 눈의 초점 등과 같은 사회적 자극의 탐지의 부족과 현출 네트워크의 기능 이상이 관련되어 있음이 관찰되었고, 이러한 손상으로 인해 사회적 기술이 부족하게 되었음이 밝혀졌다(Volkmar, 2005). 또한 조현병 환자의 경우, 현출 네트워크의 이상과 외부 및 내부 자극에 대한 현저성의 오귀인(misattribution of salience)이 관련되어 있으며 이로 인해 망상과 환각이 나타날 수 있다고 보고되었다(Palaniyappan and Liddle, 2012). 이 연구들은 현출 네트워크의 기능 이상이 자극의 탐지 혹은 주의 편향에 영향을 미칠 수 있으며, 이러한 영향으로 인해 정신증적 특징이 나타날 수 있음을 시사한다. 또한 이는 알코올 사용장애자에게서 보이는 알코올 특징적인 주의 편향 같은 정신증적 특징이 현출 네트워크의 손상과 관련이 있을 수 있음을 시사한다. 이에 따라, Grodin et al. (2017)은 뇌의 부피 및 피질 두께를 이용하여 알코올 사용장애자들의 현출 네트워크 내 주요영역들 즉, 전섬엽과 전대상피질의 구조적 차이를 관찰하였다. 이들은 이 연구에서 알코올 사용장애자들은 정상군에 비해 전섬엽과 전대상피질의 부피가 감소하였으며, 전섬엽의 피질 두께가 얇아 졌음이 관찰되었다. 하지만 이들의 연구는 현출 네트워크 내 구조적 차이를 밝혔을 뿐, 아직까지 알코올 사용장애자를 대상으로 하여 휴지기 상태의 현출 네트워크의

기능적 연결성 이상을 보고한 연구는 없다.

선행연구들은 휴지기 상태의 기능적 연결성의 차이가 대뇌의 손상 및 기능 이상을 나타내는 하나의 지표가 될 수 있음을 보고하였다(Greicius, 2008). 대뇌는 정보처리를 수행하지 않는 휴지기에도 뇌에서 사용되는 에너지 중 60~80%의 에너지를 소모하며, 뇌 영역간 연결성을 유지한다. 이 연결성은 시간에 따른 BOLD signal의 변화를 통해 확인이 가능하며, 이러한 변화의 추이가 유사한 뇌 영역을 묶어 네트워크가 형성된다(Rogers et al., 2007). 최근 Cole et al. (2014)은 휴지기 상태의 네트워크가 과제 수행 시 나타나는 기능적 네트워크와 유사한 특성을 갖으며, 휴지기 상태 시 네트워크의 연결성 이상은 과제 수행 시의 뇌의 기능적 활동의 손상과 관련이 있다고 보고하였다. 이는 알코올 사용장애자의 알코올 관련 단서에 대한 비정상적 민감성이 단순히 자극에 대한 반응으로써 나타나는 뇌의 기능적 손상만이 아니라 자극의 유무와 상관없는 휴지기 상태 시 기능적 연결성에 손상과도 관련이 있음을 시사한다. 하지만 아직까지 알코올 사용장애자의 휴지기 상태의 기능적 연결성의 결함에 관한 연구는 드문 실정이다.

따라서 본 연구에서는 알코올 사용장애자를 대상으로 하여 휴지기 상태 시 현출 네트워크 내 뇌의 기능적 연결성의 결함을 규명하고자 하였다. 즉, 자극 제시에 기반한 선행연구의 결과와 유사하게 알코올 사용장애자가 휴지기 상태 시 현출 네트워크의 기능적 연결성에 손상이 관찰될 것인지를 규명하고자 하였다.

2. Method

2.1 Participants

22명의 알코올 사용장애자 집단(남성 20명, 여성, 2명)이 뇌 영상 실험에 참여하였다(나이범위: 37~60세).

대전과 청주지역의 병원과 알코올 중독센터에 모집 공고문을 보낸 후, 각 기관의 담당자와의 연계를 통해 알코올 사용장애로 치료를 받거나 단주 중인 사람을 모집하였다. 향정신성 약물에 기인한 뇌 연결성의 차이를 배제하기 위하여 입원 1개월 미만 환자와 현재 향정신성 약물을 복용하고 있는 환자는 실험에서 제외되었다. 실험에 참여한 환자군은 약 10만원 정도의 실험참여비를 받았다. 정상대조군(남성 20명, 여성 2명)의 경우, 알코올 사용장애군과 인구통계학적 특성(나이, 성별, 학력 등)이 유사하고, 현재 또는 과거에 Axis I 또는 II의 진단이력이 없는 사람을 구직 홈페이지 및 인근지역 관련 인터넷 카페에 모집 공고를 통해 모집하였다(나이범위: 31~57세). 모든 참여자는 본 연구의 목적과 절차에 대한 설명을 들은 후, 휴지기 상태의 기능적 자기공명영상 촬영에 대해 서면으로 동의하였다. 본 연구는 한국기초과학지원연구원의 생명윤리위원회에 승인(KBSI-IRB-2017-01)을 받았다.

2.2 Assessments

모든 피험자에서 알코올 중독 증상의 심각도와 임상적 특성을 평가하기 위해 알코올 사용장애 선별검사(Alcohol Use Disorder Identification Test, AUDIT), 강박음주갈망척도(Obsessive Compulsive Drinking Scale, OCDS), Beck의 우울 척도(Beck Depression Inventory, BDI), 지각된 스트레스 척도(Perceived Stress Scale-10, PSS-10)가 사용되었다.

알코올 사용장애 선별검사(AUDIT)는 세계보건기구에서 위험 음주자의 조기 선별을 위해 개발된 검사로 총 10문항으로 구성되어 있다. 12점 이상을 문제 음주, 21점 이상을 알코올 사용장애, 26점 이상을 알코올 의존으로 선별하며, 검사의 신뢰도 계수인 Cronbach's alpha의 값은 .92 이었다(Lee et al., 2000). 강박음주갈망척도(OCDS)는 알코올 사용장애자의 음주갈망을 측정하기 위해 개발된 검사로, 음주에 대한 욕망의 강도, 강박적인 사고행동, 음주 억제, 음주의 양을 측정하는 14개의 문항으로 구성되어 있다. 검사의 신뢰도 계수인 Cronbach's alpha의 값은 .89였다(Choi et al., 2002). Beck의 우울 척도(BDI)는 우울증의 심각도를 평가하는 자기 보고형 척도로, 정서적, 인지적, 동기적 및 생리적 증상 영역을 평가하는 21문항으로 구성되어 있다. Cronbach's alpha의 값은 .89였다(Hahn, 1982). 지각된 스트레스 척도는 Cohen et al. (1983)이 개발한 지각된 스트레스 척도를 연구자들이 번안하여 사용하였다. 이는 자기 보고식 평가 척도로 지난 한 달 동안 개인의 생활이 예측할 수 없고, 조절할 수 없는 사건으로 인한 스트레스의 지각 정도를 측정한다. 총 10문항으로 구성되어 있으며, 점수범위는 0에서 40점까지이다. 검사의 신뢰도 계수인 Cronbach's alpha는 .78이었다(Cohen et al., 1983).

2.3 Neuroimaging parameter

뇌 영상 촬영은 한국기초과학지원연구원에 있는 MRI scanner (3.0T Philips MR scanner)를 사용하였다. 기능적 자기공명영상 데이터는 T2*-weighted gradient echo-planar imaging (EPI) sequence를 사용하였으며, 촬영 변수 조건은 TR/TE=2000/14ms, flip angle = 80°; field of view (FOV) = 24 × 24cm^2; matrix = 64 × 64; slice thickness = 4mm without gap, 35 slices였다. 뇌 영상 촬영은 약 10분간 진행되었으며, 영상은 dummy를 포함하여 303 volumes를 얻었다. 휴지기 상태 시 뇌 영상을 촬영하기 위해 피험자에게 뇌 영상을 찍는 동안 눈은 감은 상태에서 수면을 하거나 졸지 말고, 머리를 움직이지 말라고 요청하였다. 또한, 어떤 특정한 사건이나 생각에 몰두하는 대신, 최대한 자연스레 떠오르는 생각들이 떠올랐다 사라지게 두라고 지시하였다.

2.4 Analyzing for resting-state neuroimaging data

기능적 자기공명영상 자료는 기능적 뇌 연결성 분석 프로그램인 CONN (http://www.nitrc.org/proj ects/conn)을 이용하여 분석하였다. 우선 자기적 평형 상태에 도달하기 전의 처음 3개의 dummy 영상은 분석에서 제외하였고, 영상획득 시 발생하는 slice간 시간차를 보정하였다. 피험자의 머리 움직임을 3-D rigid body registration을 이용하여 보정한 후, 각 축에 대한 translation과 rotation의 정도를 구하였다. 각 실험참여자의 뇌 영상의 해부학적 차이를 교정하기 위해 Montreal Neurologic Institute (MNI) 152T1 template를 이용하여 공간적 표준화 작업을 시행하였고, 모든 부피 단위는 2 × 2 × 2mm 크기로 resampling 되었다. 이후 8mm 반치폭(full-width at half maximum, FWHM)을 사용하여 공간적 편평화를 시행하였다. 또한 뇌 전체 혈류 변화나 호흡, 머리 움직임으로 인한 잡음변수(nuisance variable)를 회귀분석법으로 제거하였다. 기능적 자기공명영상의 전처리 과정(pre-processing)이 끝난 후, 시간적 Band-pass filtering을 이용하여 특정 주파수 영역의 신호(0.01Hz<f<0.08Hz)를 추출하였다. 또한 신경세포의 활동 신호와 관계없는 noise를 제거하기 위하여

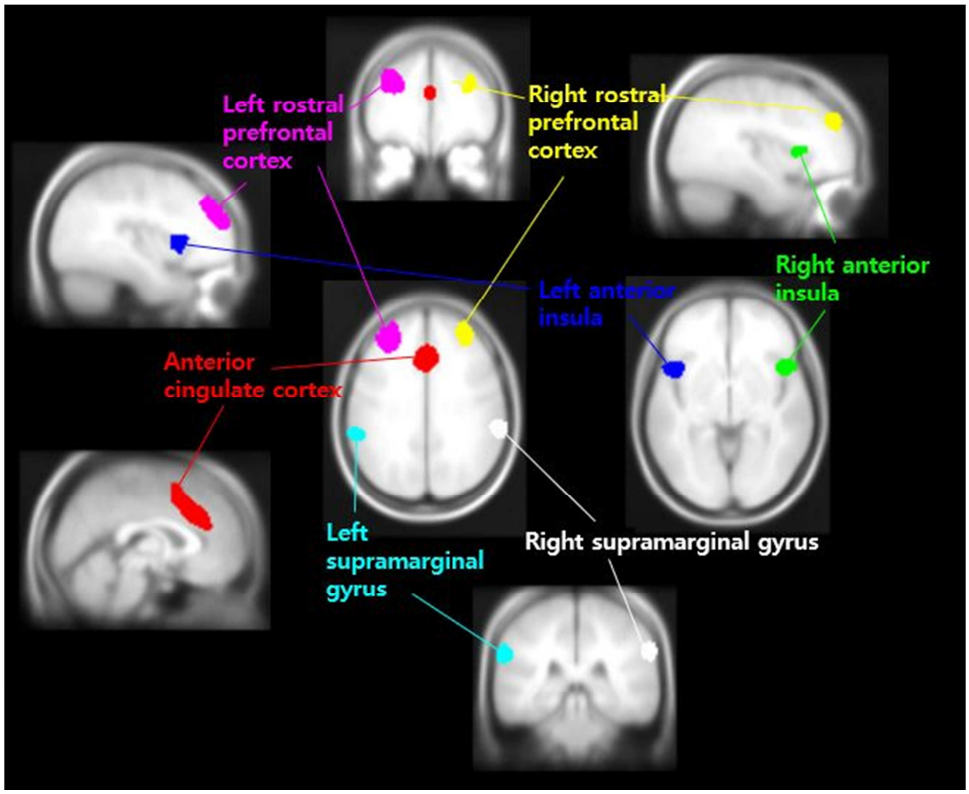

Figure 1. Salience networks. Left rostral prefrontal cortex, Right rostral prefrontal cortex, Left anterior insula, Right anterior insula, Anterior cingulate cortex, Left supramarginal gyrus, Right supramarginal gyrus

residual signal을 계산하였다.

선행연구를 바탕으로 기능적 연결성 분석을 시행할 현출 네트워크의 관심 뇌 영역(Region of interest, ROI)을 Figure 1과 같이 정의하였다(Menon and Uddin, 2010; Seeley et al., 2007). 현출 네트워크의 뇌 영역으로는 좌측 전측 전전두 피질, 우측 전측 전전두 피질, 좌측 전섬엽, 우측 전섬엽, 대상회, 좌측 상변연회, 우측 상변연회가 포함되었다.

개인별로 각 관심 뇌 영역에서 time-series를 추출하고, 각 관심 뇌 영역 time series간 상관분석을 수행하여 각 관심 뇌 영역에 대한 개인별 기능적 연결성 지도를 구했다. 개인별 기능적 연결성 지도의 상관계수 값의 표준화를 위해 Fisher's r-to-z 공식을 이용하여 변환하였다. 피험자 전체의 기능적 연결성 지도를 얻기 위해, one sample *t*-test로 분석을 시행하였고, 두 집단간 차이를 분석하기 위해 순열검정(permutation test)을 실시하였다. 알코올 사용장애의 심각도와 현출 네트워크의 기능적 연결성 강도 간의 관련성을 규명하기 위하여, 관심 뇌 영역의 Fisher's Z값의 평균값과 알코올 사용장애 선별검사(AUDIT) 점수로 피어슨 상관분석을 실시하였다. 통계적 지도에 대한 다중 비교(multiple comparison)의 문제를 해결하기 위해 False Discovery Rate 방법을 통해 corrected $p < 0.05$ 수준을 기준으로 적용하였다.

3. Results

3.1 Demographic and psychological characteristics

본 연구의 대상자들에 대한 인구학적, 임상적 특성은 다음과 같다(Table 1). 알코올 사용장애군과 정상군 사이에서 연령 및 지각된 스트레스에서는 유의미한 차이를 보이지 않았으나($p > 0.05$), 알코올 사용장애 지수, 음주갈망, 우울 척도에서는 집단간 차이가 관찰되었다.

Table 1. Demographic characteristics of the AUD group and healthy controls

	Control group	AUD group	*t* value	*p* value
Age	49.82 (5.85)	47.86 (6.72)	1.02	0.31
AUDIT	35.59 (4.95)	9.81 (6.59)	14.67	> 0.001
OCDS	42.45 (11.00)	8.63 (5.96)	12.68	> 0.001
PSS	16.59 (7.77)	16.72 (7.69)	0.06	0.95
BDI	17.91 (8.65)	9.59 (6.40)	3.62	> 0.001

Mean (standard deviation) are presented
Abbreviation: AUD, Alcohol Use Disorder; AUDIT, Alcohol Use Disorder Identification Test; BDI, Beck Depression Inventory; OCDS, Obsessive Compulsive Drinking Scale; PSS, Perceived Stress Scale)

3.2 Functional connectivities of salience network in each group

알코올 사용장애군은 휴지기 상태 시 현출 네트워크 중 대상회 - 좌측 전섬엽, 대상회 - 우측 전섬엽, 대상회 - 좌측 전측 전전두 피질, 대상회 - 우측 전측 전전두 피질, 좌측 전섬엽 - 우측 전선엽, 좌측 전섬엽 - 좌측 전측 전전두 피질, 좌측 전섬엽 - 좌측 상변연회, 우측 전섬엽 - 우측 전측 전전두 피질, 우측 전섬엽 - 좌측 상변연회, 우측 전섬엽 - 우측 상변연회, 좌측 전측 전전두 피질 - 우측 전측 전전두 피질, 우측 전측 전전두 피질 - 우측 상변연회, 좌측 상변연회 - 우측 상변연회에서 정적 상관을 보였다($p < 0.05$, FDR) (Table 2).

정상군은 휴지기 상태 시 현출 네트워크 중 대상회 - 좌측 전섬엽, 대상회 - 우측 전섬엽, 대상회 - 좌측 전측 전전두 피질, 대상회 - 우측 전측 전전두 피질, 좌측 전섬엽 - 우측 전선엽, 좌측 전섬엽 - 좌측 전측 전전두 피질, 좌측 전섬엽 - 좌측 상변연회, 좌측 전측 전전두 피질 - 우측 전측 전전두 피질, 좌측 상변연회 - 우측 상변연회에서 정적 상관을 보였다($p < 0.05$, FDR) (Table 2). 휴지기 상태

시, 정상군은 알코올 사용장애군과 달리 우측 전섬엽과 현출 네트워크의 다른 영역사이에 유의한 기능적 연결성이 발견되지 않았다 (Table 2).

각 집단별 휴지기 상태 시 현출 네트워크 내 뇌 영역간 기능적 연결성 강도의 평균은 알코올 사용장애군의 경우 0.46 (SD=0.14), 정상군의 경우 .37 (SD=0.10)였다.

Table 2. Correlation coefficient between two regions of salience network in each group. Correlation coefficient between two regions of salience network in each group

	ACC		L. AINS		R. AINS		L. RPFC		R. RPFC		L. SMG	
	AUD	CON	AUD	CON	AUD	CON	AUD	CON	AUD	CON	AUD	CON
ACC	N.A.	N.A.										
L. AINS	0.48*	0.54**	N.A.	N.A.								
R. AINS	0.48*	0.52**	0.70***	0.52**	N.A.	N.A.						
L. RPFC	0.49*	0.44*	0.44*	0.44*	0.38	0.25	N.A.	N.A.				
R. RPFC	0.50*	0.48*	0.33	0.27	0.51*	0.40	0.73***	0.68***	N.A.	N.A.		
L. SMG	0.25	0.26	0.47*	0.41*	0.42*	0.28	0.40	0.29	0.36	0.22	N.A.	N.A.
R. SMG	0.30	0.30	0.37	0.28	0.50*	0.38	0.38	0.20	0.48*	0.21	0.70***	0.51*

Standardized coefficients are presented. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001
Abbreviation: AUD, Alcohol Use Disorder; ACC, Anterior Cingulate Cortex; AINS, Anterior Insula; CON, Controls; L, Left; R, Right; RPFC, Rostral Prefrontal Cortex; SMG, Supramarginal Gyrus

3.3 Differences of functional connectivities between AUD group healthy controls

알코올 사용장애군과 정상군간 현출 네트워크 내 기능적 연결성 강도의 차이를 규명한 결과, 알코올 사용장애군은 정상군에 비해 우측 전섬엽 - 좌측 상변연회, 우측 상변연회 - 좌측 전측 전전두 피질, 우측 상변연회 - 우측 전측 전전두 피질, 우측 상변연회 - 좌측 상변연회의 기능적 연결성이 유의하게 증가하였다(p < 0.05, FDR-corrected) (Table 3, Figure 2). 정상군이 알코올 사용장애군에 비해 현출 네트워크 내 기능적 연결성이 증가한 영역은 나타나지 않았다.

Table 3. Group differences of functional connectivity in salience network

Functional connectivity	Beta		*t* value	*p* value
	AUD	CON		
R. AINS - L.SMG	0.42	0.28	2.79	0.02
R. SMG - L. RPFC	0.38	0.20	2.74	0.01
R. SMG - R. RPFC	0.48	0.21	3.23	0.01
R. SMG - L. SMG	0.70	0.51	3.04	0.02

Abbreviation: AUD, Alcohol Use Disorder; AINS, Anterior Insula; CON, Controls; L, Left; R, Right; RPFC, Rostral Prefrontal Cortex; SMG, Supramarginal Gyrus

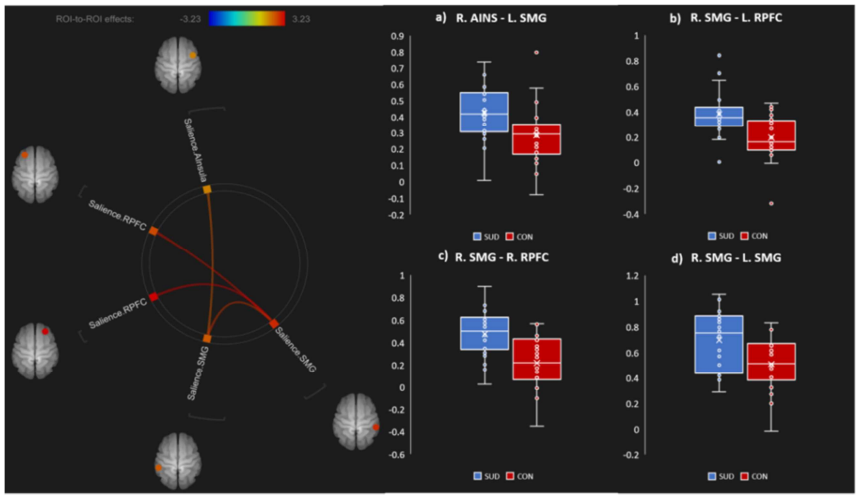

Figure 2. The differences of functional connectivities between AUD and control group in salience network. (a) The average coefficient of connectivity between the right anterior insula and left supramarginal gyrus. (b) The average coefficient of connectivity between the right supramarginal gyrus and left rostral prefrontal cortex. (c) The average coefficient of connectivity between the right supramarginal gyrus and right rostral prefrontal cortex. (d) The average coefficient of connectivity between the right supramarginal gyrus and left supramarginal gyrus. Abbreviation: AUD, Alcohol Use Disorder; AINS, Anterior Insula; CON, Controls; L, Left; R, Right; RPFC, Rostral Prefrontal Cortex; SMG, Supramarginal Gyrus

3.4 Correlation between AUD severity and the strength of functional connectivity in salience network

현출 네트워크 내 뇌 영역간 기능적 연결성 사이의 강도와 알코올 사용장애 지수(AUDIT 점수)과의 상관관계를 규명한 결과, 알코올 사

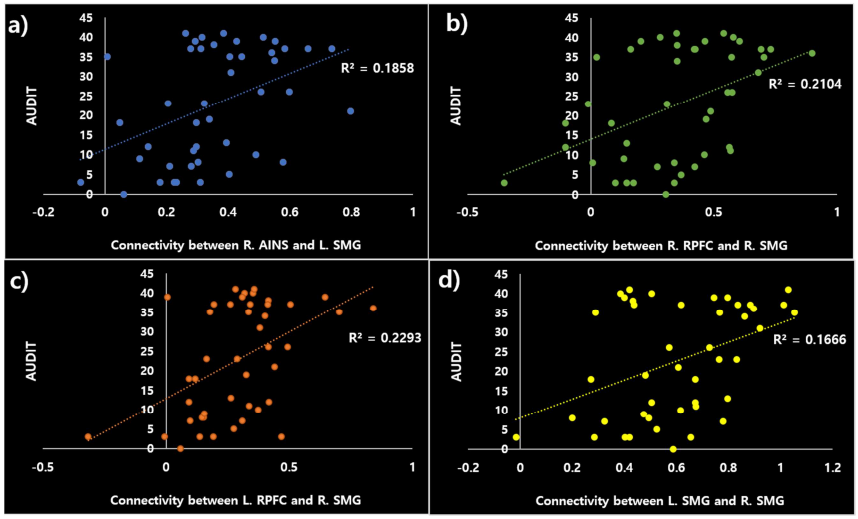

Figure 3. The relationship between AUDIT score and functional connectivities in salience network. (a) Correlation between AUDIT score and R. AINS - L. SMG connectivity. (b) Correlation between AUDIT score and R. RPFC - R. SMG connectivity. (c) Correlation between AUDIT score and L. RPFC - R. SMG connectivity. (d) Correlation between AUDIT score and L. SMG - R. SMG connectivity. Abbreviation: AUD, Alcohol Use Disorder; AINS, Anterior Insula; CON, Controls; L, Left; R, Right; RPFC, Rostral Prefrontal Cortex; SMG, Supramarginal Gyrus

용장애 지수가 높을수록 우측 전섬엽 - 좌측 상변연회(r = 0.43), 우측 상변연회 - 좌측 전측 전전두 피질(r = 0.48), 우측 상변연회 - 우측 전측 전전두 피질(r = 0.46), 우측 상변연회 - 좌측 상변연회(r = 0.41)의 기능적 연결성이 유의하게 증가하는 것으로 나타났다 (p < 0.05, FDR-corrected) (Figure 3).

4. Conclusion

본 연구에서는 현출 네트워크에서 알코올 사용장애군과 정상군이 다른 기능적 연결성을 보이는가를 규명하고자 하였다. 그 결과, 알코올 사용장애군에서 우측 전섬엽 - 좌측 상변연회, 우측 상변연회 - 우측 전측 전전두피질, 좌측 상변연회 - 우측 전측 전전두 피질, 좌측 상변연회 - 우측 상변연회간 기능적 연결성 증가가 관찰되었다. 또한 이들의 기능적 연결성 증가는 알코올 사용장애 심각도와 연관되어 있었다. 집단 내 분석결과에서도, 휴지기 상태 동안 알코올 사용장애군은 정상군에 비해 현출 네트워크 내 각 뇌 영역별 유의미한 연결성의 개수와 기능적 연결성 강도에서 정상군에 비해 높게 나타났다.

Jansen et al. (2015)은 이러한 기능적 연결성의 증가가 알코올과 같은 약물이 기능적 네트워크를 교란시키는 것에 대한 뇌 보상 메커니즘과 관련이 있다고 제안하였다. 즉 알코올 섭취 전과 비슷한 수준의 뇌 기능을 유지하기 위해 인지처리를 담당하는 뇌 영역의 추가적인 인지 자원을 활용한다는 것이다. 선행연구들은 알코올의 장기적인 섭취가 회백질과 백질에 미치는 효과를 보고하였다. 이들의 연구에서 알코올을 장기적으로 섭취하였을 때 전전두엽, 뇌섬엽, 전대상피질 등에서 부피감소가 관찰되었으며, 이 영역들에게서 과활성화가 나타났음을 밝혔다(Pfefferbaum et al., 2006; Momenan et al., 2012; Durkee et al., 2013; Grodin et al., 2013). 즉, 휴지기 상태의 기능적 연결성의 증가는 뇌의 구조적 손상으로 기인한 뇌 기능의 저하를 만회하기 위한 보상 기전이라는 것이다. 이는 알츠하이머 환자에서 구조적 손상을 보이는 뇌 영역의 신경연결성 강도의 증가가 보고되는 것과 유사한 맥락이다(Wilcox et al., 2015).

현출 네트워크는 중독장애에서 인지적 억제와 의사결정과정 시 유인적 현저성(incentive salience)을 통합하는 핵심적인 역할을 한다. 특히, 전섬엽의 경우 현출 네크워크의 허브로써 정서처리와 인지처리를 연합하여 갈망 상태의 주관적 지각을 조절한다고 알려져 있다(Menon and Uddin, 2010; Zhu et al., 2017). 즉, 1) 청각과 시각을 포함한 다양한 감각 수용기로부터 입력을 받아들이고 수렴하여 다양한 감각 자극에 대해 동시에 주의를 기울이는 것, 2) 편도체 및 복측 선조체와도 상호 연결되어 있어 외부 자극에 대한 정서적 및 보상적 유인가를 처리하는 것, 3) 외부 자극에 대한 반응 외에도 심장박동, 피부 전도, 호흡과 같은 자율신경계 반응과 관련된 내부 신호에도 민감하여 내적 갈망 상태에 대한 주관적 지각과도 관련이 있다고 알려져 있다. 본 연구의 집단 내 분석결과, 정상군의 경우 우측 전섬엽과 현출 네트워크 내 다른 영역들의 기능적 연결성이 관찰되지 않았지만, 알코올 사용장애군의 경우, 우측 전섬엽과 다른 영역들의 기능적 연결성이 발견되었다. 또한 집단간 분석결과에서 우측 전섬엽과 좌측 상변연회의 기능적 연결성이 정상군에 비해 알코올 사용장애군이 증가하였음이 발견되었다. 이 결과는 알코올 사용장애군에서 빈번하게 나타나는 알코올 관련 단서에 대한 비정상적 민감성이나 비정상적으로 높은 음주갈망 수준이 전측 뇌 섬엽의 기능적 손상과 관련이 있음을 시사한다.

또한 집단분석 결과, 기능적 연결성의 차이는 상변연회를 중심으로 발견되었다. 상변연회는 브로드만 영역 40에 해당되는 영역으로, 체감각 연합 피질의 일부이다. 이 영역은 작업 기억의 활성동안 입력된 정보를 재조직화 하는 것과 관련이 되어있다고 보고되고 있다(Courtney et al., 2014). 특히 좌반구의 상변연회의 경우 시각, 청각, 체감각 피질 등 여러 감각 수용기에서 입력된 정보를 통합하고, 필터링함으로써 새로운 정보에 주의를 전환시키거나, 중요한 정보에만 주의를 유지시키는 역할을 한다고 알려져 있다(Cavanna and Trimble, 2006). 최근의 선행연구에 따르면 우반구의 상변연회는 타인에 대한 공감을 조절하여, 사회인지에 중추적인 역할을 한다고 보고하였다(Carter and Huettel, 2013). 또한 이 부분의 손상은 타인 및 자신의 감정을 인식하고, 처리하고, 조절하는데 결함을 보이는 감정표현불능(alexithymia)과 관련이 있다(Bird and Cook, 2013).

특히 본 연구에서 상변연회와 전측 전전두 피질의 기능적 연결성의 일탈이 양반구 모두에서 관찰되었다. 전측 전전두 피질의 경우 인지적 분기망(cognitive branching)의 핵심 중추로, 진행 중인 작업을 실행하고 완료하기 위해 이전의 작업을 잠시 보류시키는 것과 관련된 것으로, 여러 과제 수행 시 과제의 중요도에 따른 우선순위의 배정, 그리고 이전 과제에서 다른 과제로의 순차 연결과 관련이 되어 있다(Koechlin and Hyafil, 2007).

상변연회-전측 전전두 피질 연결로는 현출 네트워크 이외에 전두-두정 네트워크에도 해당하는 연결로이며, 실행 기능과 관련이 되어

있다고 알려져 있다(Menon and Uddin, 2010). 선행연구 결과들은 이 연결로의 이상이 작업 기억 및 순차 연결과 같은 기능에 손상을 주어 자극에 대한 잘못된 인식과 관련이 있다고 제안하였다(Supekar and Menon, 2012). 상변연회와 전측 전전두 피질의 기능에 관한 선행연구의 결과에 미루어 볼 때, 알코올 사용장애군이 알코올 관련 단서에 대한 비정상적 주의 초점화 및 음주 행위에 대해 가장 높은 우선순위를 부여하는 것, 정서처리 능력의 손상 등이 상변연회와 전측 전전두 피질의 기능적 연결성 이상과 관련이 있음을 시사한다.

본 연구결과와 선행연구의 결과를 종합하면, 알코올 사용장애군은 현출 네트워크의 영역에서 높은 기능적 연결성을 보였고, 이는 구조적 결함의 보상 기전으로 인한 각 영역의 과활동과 관련되어 있음을 시사하며, 알코올 관련 단서에 대한 높은 유인적 민감성과 주의 초점화, 음주 행위에 대한 우선적 부여와 같은 특성들이 이러한 현출 네트워크 내 전섬엽, 상변연회, 전측 전전두 피질의 기능적 결함과 관련이 있음을 제안한다.

본 연구의 문제점을 살펴보면, 첫째, 남성참여자의 비율이 여성참여자에 비해 압도적으로 높다는 것이다. 선행연구에 따르면 남성의 알코올 사용장애 유병률이 여성의 유병률에 비해 약 2배가량 높다고 알려져 있으나, 본 연구에 참여한 남성의 비율은 모집단의 비율에 훨씬 웃도는 수치였다. 또한 이 연구에 따르면 음주 섭취의 원인에 있어 성차가 존재하며, 알코올 사용장애의 임상양상도 성별에 따라 매우 다르다고 알려져 있다. 이러한 성차는 남성과 여성의 휴지기 상태 시 기능적 연결성에 영향을 미칠 수 있을 것이다. 따라서 추후 연구에서, 여성 알코올 사용장애자의 자료를 수집하여 휴지기 상태 시 기능적 연결성에 성차가 존재하는지를 확인해보는 것도 의의가 있을 것이다. 둘째로 횡단연구라는 점이다. 이에 따라 본 연구결과에서 나온 기능적 연결성의 손상이 알코올에 효과로 기인한 것인지, 아님 이러한 기능적 연결성의 특징이 알코올 사용장애로 발전시키는 것인지에 관한 인과관계를 설명할 수는 없다는 점이다.

몇몇 제한점에도 불구하고, 알코올 사용장애군을 대상으로 한 현출 네트워크 내 기능적 연결성 연구가 매우 드문 실정에서, 본 연구는 알코올 사용장애군의 빈번한 재발과 관련한 특징과 관련된 요인을 찾는데 실증적인 증거를 제공했다는데 의의가 있다. 또한 알코올 사용장애군의 현출 네트워크 이상에 대한 결과는 알코올 사용장애의 진단분류, 중증도의 판별, 치료적 개입의 효과성 검증을 하는데 있어 객관적인 지표로 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

Acknowledgement

이 논문 또는 저서는 2018년 대한민국 교육부와 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2018S1A5A8029877).

References

Bird, G. and Cook, R., Mixed emotions: The contribution of alexithymia to the emotional symptoms of autism. *Translational Psychiatry*, 3(7), e285, 2013.

Bottlender, M. and Soya, M., Outpatient alcoholism treatment: predictors of outcome after 3 years, *Drug and Alcohol Dependence*, 80(1), 83-89, 2005.

Carter, R.M. and Huettel, S.A., A nexus model of the temporal-parietal junction. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(7), 328-336, 2013.

Cavanna, A.E. and Trimble, M.R., The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564-583, 2006.

Choi, M.J., Lee, E., Lee, B.O., Lee, P.G., Oh, B.H., Lee, C.H. and Namkoong, K., The study on reliability and validity of Korean version of Obsessive Compulsive Drinking Scale for outpatient of alcohol dependence. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*, 41, 98-109, 2002.

Cohen, S., Karmarck, T. and Mermelstein, R., A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385-396, 1983.

Cole, M.W., Bassett, D.S., Power, J.D., Braver, T.S. and Petersen, S.E., Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron*, 83(1), 238-251, 2014.

Courtney, K.E., Ghahremani, D.G., London, E.D. and Ray, L.A., The association between cue-reactivity in the precuneus and level of dependence on nicotine and alcohol. *Drug and Alcohol Dependence*, 141, 21-26, 2014.

Craig, A.D., How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10, 59-70, 2009.

Durkee, C.A., Sarlls, J.E., Hommer, D.W. and Momenan, R., Whitematter microstructure alterations: a study of alcoholics with and without post-traumatic stress disorder. *PLoS ONE*, 8, e80952, 2013.

Evren, C., Durkaya, M., Evren, B. and Dalbudak, E., Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug and Alcohol Review*, 31(1), 81-90, 2012.

Fryer, S.L., Jorgensen, K.W., Yetter, E.J., Daurignac, E.C., Watson, T.D., Shanbhag, H., Krystal. J.H. and Mathalon, D.H., Differential brain response to alcohol cue distractors across stages of alcohol dependence. *Biological Psychology*, 92(2), 282-291, 2013.

Gogolla, N., Takesian, A.E., Feng, G., Fagiolini, M. and Hensch, T.K., Sensory integration in mouse insular cortex reflects GABA circuit maturation. *Neuron*, 83(4), 894-905, 2014.

Greicius, M., Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Current Opinion in Neurology*, 21(4), 424-430, 2008.

Grodin, E.N., Cortes, C.R., Spagnolo, P.A. and Momenan, R., Structural deficits in salience network regions are associated with increased impulsivity and compulsivity in alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 179, 100-108, 2017.

Grodin, E.N., Lin, H., Durkee, C.A., Hommer, D.W. and Momenan, R., Deficits in cortical, diencephalic and midbrain gray matter inalcoholism measured by VBM: effects of co-morbid substanceabuse. *Neuroimage: Clinical*, 2, 469-476, 2013.

Hahn, H.M.Y.T., A standardization study of Beck Depression Inventory in Korea. Journal of Korean Neuropsychiatric Association, 25, 487-502, 1982.

Jansen, J.M., van Holst, R.J., van den Brink, W., Veltman, D.J., Caan, M.W. and Goudriaan, A.E., Brain function during cognitive flexibility and white matter integrity in alcohol-dependent patients, problematic drinkers and healthy controls. *Addiction Biology*, 20(5), 979-989, 2015.

Kim, S.G., Recent trends of rehabilitation in alcoholics. *Journal of the Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry*, 8(1), 3-12, 2002.

Koechlin, E. and Hyafil, A., Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science*, 318(5850), 594-598, 2007.

Kim, S.B., Kim, K.H. and Cho, Y.C., Comparisons of Alcohol Drinking Craving Between Alcoholics and Social Drinkers. *Korean Society of Alchol Science and Health Behavior*, 10(1), 45-54, 2009.

Lee, B.O., Lee, C.H., Lee, P.G., Choi, M.J. and Namkoong, K., Development of Korean version of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-K): Its reliability and validity. *Journal of Korean Academy of Addiction Psychiatry*, 4, 83-92, 2000.

Menon, V. and Uddin, L.Q., Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214, 655-667, 2010.

Momenan, R., Steckler, L.E., Saad, Z.S., van Rafelghem, S., Kerich, M.J. and Hommer, D.W., Effects of alcohol dependence on corticalthickness as determined by magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research*, 204, 101-111, 2012.

Moos, R.H. and Moos, B.S., Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction*, 101(2), 212-220, 2006.

Palaniyappan, L. and Liddle, P.F., Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *Journal of Psychiatry & Neuroscience,* 37, 17-27, 2012.

Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E. and Sullivan, E.V., Supratentorial profile of white matter microstructural integ-rity in recovering alcoholic men and women. *Biological Psychiatry,* 59, 364-372, 2006.

Rogers, B.P., Morgan, V.L., Newton, A.T. and Gore, J.C., Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 25(10), 1347-1357, 2007.

Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L. and Greicius. M.D., Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience*, 27, 2349-2356, 2007.

Sinha, R., Sinha, R., Li, C.S.R., Sinha, R. and Li, C.S.R., Imaging stress-and cue-induced drug and alcohol craving: association with relapse and clinical implications. Drug and Alcohol Review, 26(1), 25-31, 2007.

Sung, S.K., Lee, H.K., Kim, H.O. and Lee, K.H., A Study of Difference between Insight in Inpatient Alcoholic Patients and Outpatient Alcoholic Patients. *Journal of Korean Academy of Addiction Psychiatry*, 7, 60-68, 2003.

Supekar, K. and Menon, V., Developmental maturation of dynamic causal control signals in higher-order cognition: A neurocognitive network model. *PLoS Computational Biology*, 8, e1002374, 2012.

Volkmar, F.R., Handbook of autism and pervasive developmental disorders. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2005.

Vollstädt-Klein, S., Loeber, S., Richter, A., Kirsch, M., Bach, P., von der Goltz, C., Hermann, D. and Kiefer, F., Validating incentive salience with functional magnetic resonance imaging: association between mesolimbic cue reactivity and attentional bias in alcohol-dependent patients. *Addiction Biology*, 17(4), 807-816, 2012.

Wilcox, C.E., Mayer, A.R., Bogenschutz, M.P., Ling, J., Dekonenko, C. and Cumbo, H., Cognitive control network function in alcohol use disorder before and during treatment withLorazepam. *Substance Use & Misuse*, 50, 40-52, 2015.

Witkiewitz, K. and Marlatt, G.A., Relapse prevention for alcohol and drug problems. *American Psychologist*, 59(4), 224-235, 2004.

Zhu, X., Cortes, C.R., Mathur, K., Tomasi, D. and. R., Model-free functional connectivity and impulsivity correlates of alcohol dependence: a resting-state study. *Addiction Biology*, 22(1), 206-217, 2017.

Author listings

Ji-Woo Seok: suk6124@naver.com
Highest degree: PhD, Department of Psychology, Chungnam National University
Position title: Post-Doctoral Researcher, Department of Rehabilitation Counseling Psychology, Seoul Hanyoung University
Areas of interest: Brain Science, Neuroscience, Neuropsychiatry

Mi-Sook Park: misook_park@hanmail.net
Highest degree: PhD, Department of Psychology, Chungnam National University
Position title: Professor, Department of Rehabilitation Counseling Psychology, Seoul Hanyoung University
Areas of interest: Brain function, Alcoholism, Emotion