기능자기공명영상을 이용한 운동신경계의 유효 뇌신경 연결성 평가

연세대학교 대학원

의과학과

김 재 창

기능자기공명영상을 이용한 운동신경계의 유효 뇌신경 연결성 평가

지도교수 이 종 두

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2013년 6월

연세대학교 대학원

의과학과

김 재 창

김재창의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 이 종 두 인

심사위원 김 동 구 인

심사위원 박 해 정 인

연세대학교 대학원

2013년 6월

감사의 글

우선 저의 부족함을 아시고 매 순간마다 보호하여
주신 하나님께 감사드립니다. 모든 것이 은혜로
시작해서 은혜로 마무리 되었습니다.

업무와 연구로 바쁘신 와중에도 제가 행정업무로
귀찮게 해드릴 때마다 항상 최상의 것으로 도와주시고
어버이처럼 응원해주시며 지켜봐주신 지도교수님이신
이종두 교수님께 감사드립니다. 또한 물리학도였던
저에게 처음 신경과학이라는 학문을 접할 수 있는
기회를 주시고, 다양한 뉴로이미징 장비와 더불어
연구를 원활히 진행할 수 있게 부족한 저를 위해 연구
지도에 힘써주신 박해정 교수님께 진심으로
감사드립니다. 그리고 '학습과 기억' 수업부터 논문
심사까지 여러모로 신경써주신 김동구 교수님께도
감사드립니다.

부족함이 많은 저를 감싸주시고 많은 시간과 감정을
공유했던 MoNET 연구원들께도 깊은 감사를 드립니다.
범희형, 중일이형, 동하형, 종원이형, 창원이, 민희,
신애누나, 미선이, 전지원 선생님, 권은경 선생님,
오맹근 선생님, 기정이형, 용선이형, 성용이형, 정훈이,
경용이, 재혁이형, 그리고 성현이형까지 모두와 함께한
덕분에 지금의 제가 있을 수 있다고 생각합니다.
감사드립니다.

끝으로 저를 낳고 길러주신 어머니, 아버지 그리고 사랑하는 동생 재경이에게도 감사와 기쁨을 나누고 싶습니다. 일하시느라 몸도 힘드실텐데, 언제나 제가 잘 되기를 기도해주셨기에 지금의 제가 존재할 수 있었다고 생각합니다. 여기서 언급하지 못한 모든 분들께도 진심으로 감사드립니다.

저자 씀

차례

국문요약 ·····1
I.서론 ·····2
II.재료 및 방법·····9
1.피험자·····9
2.TMS 시행·····9
3.과제수행·····10
4.영상획득·····11
5.분석·····11
가.전처리·····11
나.연결성 계산·····12
(1)동역학적 인과 모델링(DCM) ·····12
(2)베이지안 모델 선택(Bayesian Model selection) ·····13
III.결과·····14
1.기능 영상 결과·····14
2.연결성 분석·····14
(1)내재적 결합(행렬A) ·····15
(2)외재적 결합(행렬B) ·····16
IV.고찰·····17
1.기능 영상 결과·····21
2.연결성 분석·····21
3.본 연구의 제한 점 및 후행연구·····22
V.결론 ·····26

참고문헌·····28
영문요약·····35

그림 차례

그림 1. Modes of Brain Connectivity·····3
그림 2. Schematic diagram of dynamic causal modeling·····4
그림 3. Transcranial Magnetic Stimulation·····8
그림 4. Neuronavigator (Brainsight2) guides the motor region ·····10
그림 5. Schematic process of sequential voluntary finger movement task ·····11
그림 6. DCM for intrinsic & modulation model of voluntary finger movement task·····13
그림 7. fMRI BOLD signal during right hand finger voluntary movements ·····14
그림 8. A & B matrices of dynamic causal modeling selected by Bayesian model selection ·····16
그림 9. Schematic Diagram of complex network analysis on the brain ·····18
그림 10. MR compatible TMS coil setup and Simulation ·····25

표 차례

표 1. Individual local fMRI maxima used as VOIs for DCM ·····15
표 2. Functional and Effective Connectivity ·····19

국문요약

기능자기공명영상을 이용한 운동신경계의 유효 뇌신경 연결성 평가

목적 : 본 연구에서는 기능자기공명영상(fMRI) 자료의 동역학적 인과성 모델링(Dynamic causal modeling, DCM) 방법이 유효 뇌신경 연결성을 적절하게 확인할 수 있는 방법인지를 검증해 보고자 한다.

대상 및 방법 : 건강한 오른손잡이 성인 남성 9명을 모집하여 순차적 수의운동 과제를 수행하며 기능자기공명영상을 획득했고, 뇌경두개자기자극(Transcranial magnetic stimulation, TMS) 후와 거짓자극(Sham) 후에도 각각 순차적 수의운동 과제를 수행하며 기능자기공명영상을 획득했다. 위 실험으로 얻어진 기능뇌영상을 바탕으로 자기자극 전후의 인과적 연결성 변화를 DCM을 통해서 모델링했고, 통계적으로 유의미한 차이를 보이는 유효 뇌신경 연결들을 확인하였다.

결과 : TMS 전,후 운동 신경계의 유효 뇌신경 연결성 변화를 확인해 본 결과, 주운동영역(primary motor area, M1)억제가 운동신경계의 전반적인 뇌신경 연결성을 떨어뜨리는 효과를 보였다. 또한 오른 손가락 수의운동을 할 때, 좌측 보조운동영역(SMA)에서 좌/우측 M1 영역으로 향하는 유효 뇌신경 연결성이 떨어지는 것으로 나타났고, 좌측 운동전영역(PMC)에서 보조운동영역과 주운동영역으로 향하는 유효 뇌신경 연결성 역시 떨어지는 것으로 나타났다.

결론 : 본 연구에서는 TMS를 통해 좌측 M1영역을 억제한 후 얻어진 뇌기능영상에 DCM 분석을 시행하였다. 그 결과 억제영역을 포함하여 운동 신경계 유효 뇌신경 연결성이 떨어지는 것을 확인 하였다.

핵심되는 말 : 뇌경두개자기자극, 운동연결성, 유효연결성

기능자기공명영상을 이용한 운동신경계의 유효 뇌신경 연결성 평가

<지도교수 이 종 두>

연세대학교 대학원 의과학과

김 재 창

I. 서론

최근 기능자기공명영상(fMRI) 기술의 발달은 기존에 알려져 있던 뇌의 영역들의 역할에 대한 연구와 뇌 부위간 연결성에 대한 연구를 가능하게 했다. 이는 수학자, 물리학자들의 미시 분자 세계에 대한 이론과 경제 분야에서 사람들간 네트워크 연구에 이용되는 방법들이 뇌의 연결성에도 적용되었기 때문이다[1,2]. 이러한 경향으로 최근 뇌 연구 분야에서는 특정 영역의 기능적 역할 파악에 대한 연구뿐 아니라 영역간의 통계적 연결성과 인과성(causality)에 대한 연구가 현대 신경영상분석의 기초가 되고 있으며 그와 관련된 다양한 연구가 진행되고 있다[3,4].

뇌의 연결성(Brain connectivity)은 크게 3가지로 분류된다. 구조적 연결성(Structural connectivity), 기능적 연결성(Functional connectivity), 유효 연결성(Effective connectivity)의 세 가지가 그것이다. 구조적 연결성은 각 영역들의 확산텐서영상 (Diffusion

Tensor Imaging, DTI)을 통해 얻어진 신경섬유다발의 연결을 표현할 수 있는 반면, 기능적 연결성은 기능적 뇌 자기공명영상을 통해 얻어진 혈중산소치 (Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD) 신호의 파동 형태간에 얼마나 긴밀성이 있는지를 알아보는 방법으로 이를 위해서 상관 분석(correlation analysis)이나 독립성분분석(Independent component analysis, ICA) 등의 방법이 가능하다[5-7]. 마지막으로 유효 연결성은 각 뉴런간의 연결 정도를 방향성과 인과성을 나타내 줄 수 있는 연결성으로, Granger 인과성(Granger causality)[8], 동역학적 인과 모델링(Dynamic causal modeling, DCM)[9] 등의 방법을 통해 알아볼 수 있다.

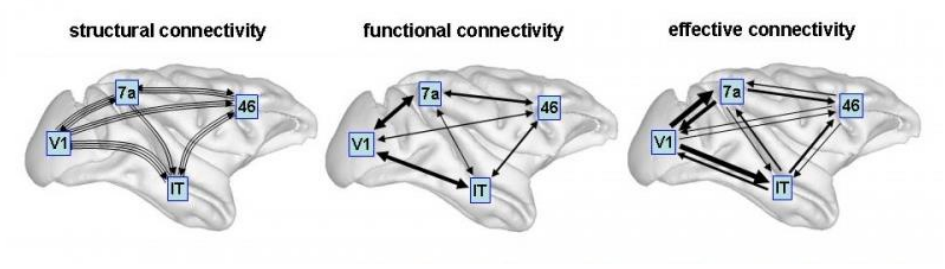

그림 1. Modes of Brain Connectivity
(http://www.scholarpedia.org/article/Brain_connectivity)

동역학적 인과성 모델링 방법은, 대표적인 유효 연결성 분석 방법으로, 관심볼륨(volume of interests, VOIs)간 BOLD 신호의 변화율을 상태함수로 표현하여 VOI간 신경적 연결성을 판단하는데 사용된다. 두 VOI간 상호 연결성을 보는데 기본적으로 사용되는 양방향성(bilinear)모델의 경우 다음과 같이 표현이 가능하다[10].

$$\dot{x} = F(x,u,\theta) = \left(A + \sum_{j=1}^{m} u_j B^{(j)}\right)x + Cu \quad \text{Bilinear model of DCM} \quad (1)$$

최근 연구에서는 기존 모델링 기법으로 부터 한 단계 더 나아간 방법으로 비선형적(non-linear)모델과[11], 이중상태(two-state) 모델[12], 그리고 확률론적(stochastic)[13] 모델링 방법으로 확장되었다.

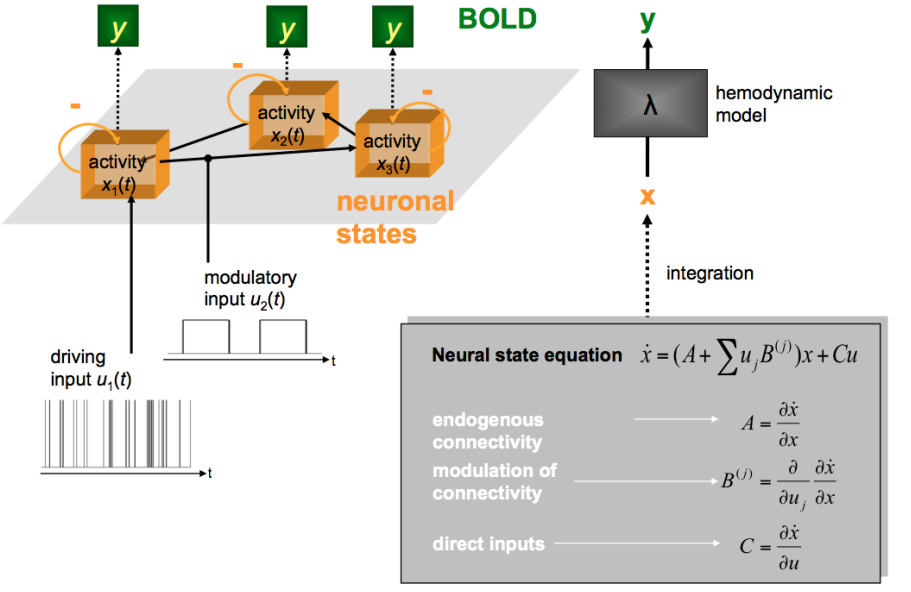

그림 2. Schematic diagram of dynamic causal modeling[9]

뇌경두개자기자극기(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)는 1985년 신경외과 의사에 의해 고안되었으며, 비침습적(non-invasive)인 방법으로 피질영역 등 뇌의 국소적인 영역을 자극함으로서 일시적으로 뇌의 기능을 조절 할 수 있다[14]. 그 기본 원리에는 페러데이의 법칙(Faraday's law)과 암페어의

법칙(Ampere's law), 나아가 멕스웰 방정식(Maxwell's equation)으로 설명되는 전자기학의 기초이론이 적용된다[15].

$$\nabla \cdot E = \frac{\rho}{\varepsilon_0} \qquad \nabla \cdot B = 0$$

$$\nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t} \qquad \nabla \times B = \mu_0 J + \mu_0 \varepsilon_0 \frac{\partial E}{\partial t} \quad \text{Maxwell's equation} \quad (2)$$

위 수식은 자기장과 전기장의 시간적 변화는 각각 또 다른 전기장과 자기장을 유도한다는 것을 의미하며, 바로 이 원리가 자기자극의 원리이다. 헤드 코일에 전기를 흘려 보내주고 이에 의해 유도된 자기장이 두피와 두개골을 통과하여 피질까지 영향을 준다. 여기에 다시 유도된 전기장으로 인해 피질 영역에 대하여 자극을 유도, 전류를 발생시키는 방식이다.

8자 코일로부터 유도되는 자기장은 다음의 자기 벡터 포텐셜(magnetic vector potential, $\vec{A}$) 의 정의를 이용해서 유도할 수 있다.

$$\vec{A} = \frac{\mu_0 I}{4\pi} \int \frac{d\vec{s}}{R} \qquad (3)$$

여기서 μ_0값은 진공에서의 자기 투자율(Magnetic permeability)이다. 이를 이용하여 코일에 적용하여 계산하면 다음과 같다.

$$\vec{A}_i = \frac{A(r_i,z)}{r_i}(y \cdot \hat{x} - (x - x_0) \cdot \hat{y}), (i = 1,2) \qquad (4)$$

$$A(r_i,z) = \frac{\mu_0 I}{\pi k(k_i,z)} \sqrt{\frac{a}{r_i}} \left[\left(1 - \frac{k(r_i,z)^2}{2}\right) K\big(k(k_i,z)\big) - E\big(k(r_i,z)\big) \right] \ (i = 1,2) \quad (5)$$

여기서I 는 전류이고, K 및 E는 타원적분(elliptic integral)이며 다음과 같이 정의된다.

$$K(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \frac{d\alpha}{\sqrt{1-k^2 sin^2\alpha}}, E(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \sqrt{1-k^2 sin^2\alpha} d\alpha, k = \sqrt{\frac{4ar}{(r+a)^2+z^2}} \quad (6)$$

$$\vec{A} = \sum_{i=1,2} \vec{A}_i \quad (7)$$

$$\vec{A} = \frac{\mu_0 I}{4\pi k}\left[\int_0^{2\pi} \frac{-asin\phi d\phi}{\sqrt{r^2+a^2+z^2-2arcos\phi}}\hat{x} + \int_0^{2\pi} \frac{acos\phi d\phi}{\sqrt{r^2+a^2+z^2-2arcos\phi}}\hat{y}\right] \quad (8)$$

여기서, i는 8자 코일에 있는 두개의 코일을 의미한다. 자기장 B는 벡터포텐셜의 벡터연산곱 Curl 을 이용하여 다음과 같이 구할 수 있다.

$$\vec{B} = \nabla \times \vec{A} \quad (9)$$

$$\vec{B} = \frac{\mu_0 k}{4\pi\sqrt{ar^3}}\left[-z\left(K - \frac{2-k^2}{2(1-k^2)}E\right)\hat{r} + r\left(K + \frac{k^2(r+a)-2r}{2r(1-k^2)}E\right)\hat{z}\right] \quad (10)$$

여기서 $\hat{r}, \phi$ 는 각각 다음과 같이 정의된다.

$$\hat{r} = cos\phi\hat{x} + sin\phi\hat{y}, \phi = tan^{-1}\left({}^{y}/_{x}\right) \quad (10)$$

TMS는 크게 단자극(Single shot TMS)법과 반복자극(Repetitive TMS)법이 있다[16-18]. 단자극 법을 이용하면 자기 자극으로 인한 행동 반응의 변화뿐 아니라 변화의 순간을 측정할 수 있고, 특정 영역에 가상병변(virtual lesion)을 만들어 그 영역이 주변 영역에 어떻게

영향을 주는지 확인할 수 있다[19-21]. 반면 반복자극법은 적절한 주파수를 이용하여 뇌의 특정영역에 자극을 함으로써, 그 영역에 대한 증진 또는 억제를 가능하게 하는 방법이다[22,23]. 이러한 이유로 각종 인지과학 및 심리학 연구에서 과제를 수행시키기 전, 후에 이 장비를 통해 특정 부위를 자극하여 그 부위에 관련된 기능을 증진 또는 억제 시킴으로써 해당 부위의 기능성을 검증하기도 한다[24-29]. 또한 임상연구분야에서는 편마비(Hemiplegia) 환자 및 뇌졸증 환자의 운동 기능성 회복과 편두통(Migraine) 환자들의 증상을 호전시키는데 이용되기도 한다[30-35].

초기 TMS를 이용한 연구에서는 단자극을 통해 자기자극 전후의 행동반응을 비교하거나 근전도를 이용하여 연결성을 확인하는 연구가 주를 이루었다[36]. 최근에는 뇌영상 기법의 발달로 반복자극 이후 관심영역이 억제되거나 증진된 이후 과제를 수행하면서 동시에 공간적 해상도가 좋은 fMRI와 비교하거나 시간적 해상도가 좋은 뇌파(EEG)와 비교 하는 연구도 진행 중이다[18,37]. 다만 기존 TMS를 이용한 연구가 주로 관심영역의 활성화 정도나 기능적 연결성에 주목한데에 그치다 보니 영역간 인과적 연결성을 보는데 한계가 있었다. 그러므로 TMS를 fMRI와 함께 이용한다면 영상을 이용한 유효연결성을 검증하는 도구로서 우리가 원하는 영역간의 인과성을 파악하는데 도움이 될 것이다[38,39].

본 연구는 이러한 관점을 바탕으로 동역학적 인과성 모델링 방법이 fMRI 데이터의 유효 연결성을 확인할 수 있는지를 검증해 보고자 한다. 이러한 연구목적에 맞게 fMRI 내에서 순차적 수의운동을 수행하는 피험자에게 TMS를 이용하여 관심 운동영역을 억제하기 전,후의 데이터를 획득하여 운동 영역간 유효연결성이 변화하였는지를 확인하고자 한다.

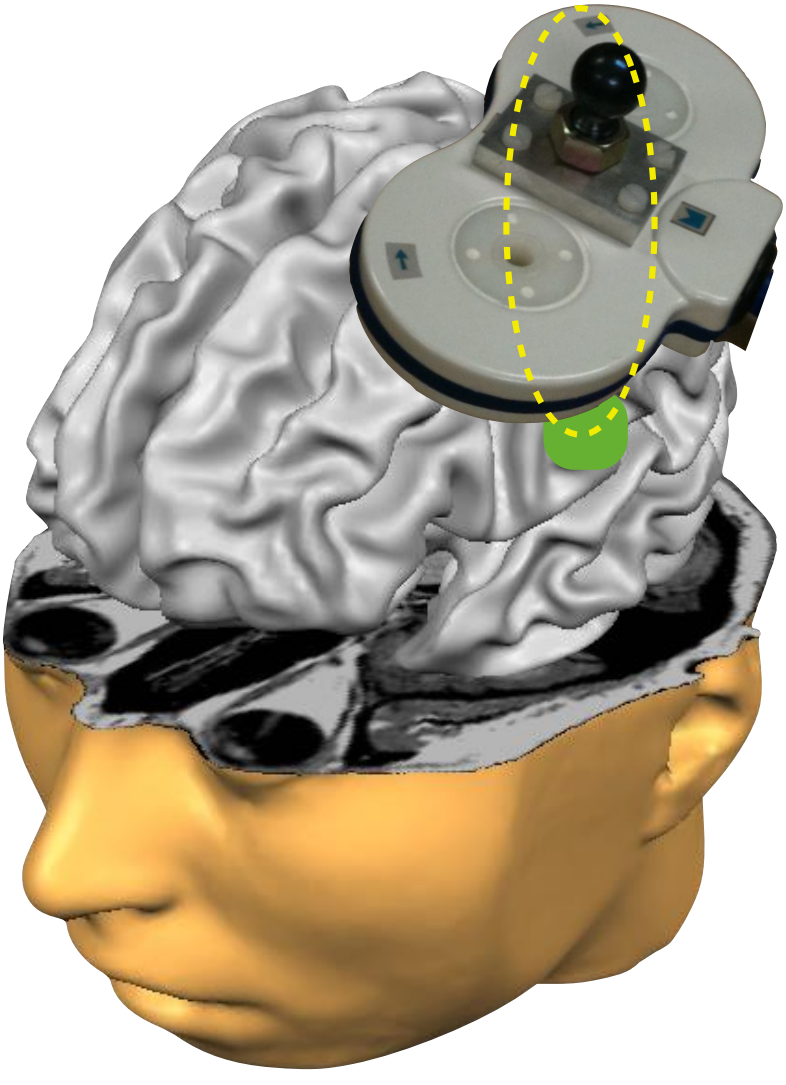

그림 3. Transcranial Magnetic Stimulation

II. 재료 및 방법

1. 피험자

본 연구는 연세대학교 의과대학 연구윤리위원회(Institution Research Board, IRB)에서 임상실험 인증을 받은 후에 실시하였으며, 모든 피험자로부터 참여 동의서를 얻은 후 연구를 진행하였다.

본 연구를 위해 신경계나 정신의학적 병력이 없는 오른손잡이 성인 남성 12명이 모집되었고, 실험은 자기자극 전/후와 거짓자극(Sham) 시행 후 과제를 수행했기 때문에 총 2주에 걸쳐 진행되었다. 이중 중도 탈락한 3명을 제외한 총 9명으로 결과를 분석하였다(평균나이: 24.3 ± 2.7세).

2. TMS 시행

피험자들에게 본 실험 전에 우측 손가락 운동 과제를 수행하게 한 후, 운동과제에 따라 활성화된 뇌 영역의 위치를 신경네비게이션인 Brainsight2((Rogue Research Inc. https://www.rogue-research.com/) 를 이용하여 피험자 머리 위에 설정하였다. 과제를 수행하는데 핵심역할을 하는 피험자의 좌반구 주운동영역을 일시적으로 억제시키기 위해 1Hz 저주파 반복 TMS를 시행하였고, 그 강도는 휴지 상태에서 운동 역치의 100%를 적용시켰다. 600회(=10분) 자극을 시행하였고, 플라시보 효과와 적응 효과를 최소화 하기 위해 거짓자극(Sham)을 추가하였고, 피험자는 순서를 번갈아 가며 과제를 수행하였다.

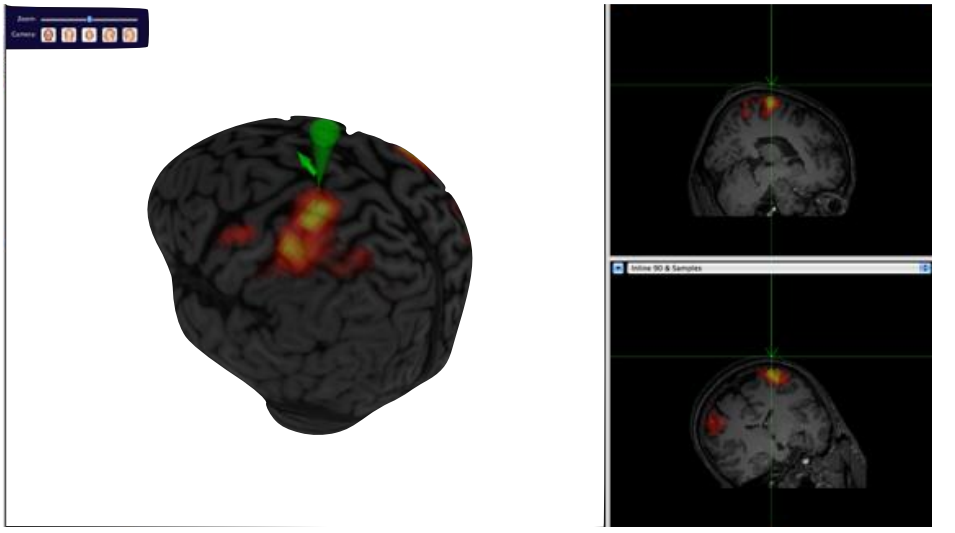

그림 4. Neuronavigator (Brainsight2) guides the motor region. Activation map obtained from a simple motor task was overlaid on top of the individual's own structural image

3. 과제수행

피험자들은 자의적인 속도에 맞추어서 엄지손가락을 제외한 오른쪽 네 손가락(2-검지, 3-중지, 4-약지, 5-새끼)을 연속적으로 움직이는 과제를 수행하였다. 그림 4 와 같이 2-3-4-5-4-3 순서로 손가락을 움직였으며, 시행 과 시행 사이의 간격을 5초~12초 사이로 두도록 했다. 이 과제는 연습 시행을 통해 피험자들에게 숙지되었다[40]. 피험자들은 위와 같은 조건으로 1분 동안 자의적인 판단으로 버튼을 눌렀고, 총 6개의 블록을 수행하였으며 블록 사이에는 15초의 휴식기를 포함시켰다. 피험자들은 1주 차에 자기자극 전에 과제를 수행하고 거짓자극 또는 자기자극 후 과제를 수행하였으며, 2주차에는 진행하지 못한 부분을 마저 진행하여 과제는 총 2주에 걸쳐서 진행되었다.

그림 5. Schematic process of sequential voluntary finger movement task[40]

4. 영상획득

3.0 테슬라 자기공명영상장치(Philips Achiva MRI scanner)를 이용하여 각 피험자의 T1 강조영상과 기능 뇌영상을 얻었다. 본 연구에서 T1 강조 영상을 얻기 위해 TR=25ms, TE=4.6ms, 적용 범위는 204 x 220 x 220 mm, 촬영 시 영상행렬=224 x 224, flip angle = 8°, 그리고 슬라이스 수=170장의 파라미터를 사용하였다. 기능 뇌영상은 gradient echo sequence by EPI (echo planar imaging), SENSE를 이용하였고, TR = 1500ms, TE = 30ms 으로 하였다. 300장의 수평면 영상을 얻었고 슬라이스 수는 27장, 슬라이스 두께는 2mm, 적용범위는 220 x 108 x 220 mm, 촬영 시 행렬은 80 x 80이었다.

5. 분석

가. 전처리

과제를 수행하는 동안 획득된 기능뇌영상 데이터는 뇌영상 분야에서 널리 쓰이는 Statistical Parametric Mapping (SPM8, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)을 이용해서 전처리 했다. 시간적(slice-timing), 공간적(realignment)으로 영상을 보정하고 해상도가 높은 T1 강조 구조 영상과 기능 영상을

정합(coregistering)한 후 공간 정규화(normalizing)와 공간 편평화(smoothing)을 하여 영상을 보정하였다.

나. 연결성 계산

(1) 동역학적 인과 모델링(DCM)

수의운동 과제를 수행한 모든 피험자의 기능 영상에 대해서 동역학적 인과 모델링을 이용한 유효연결성을 계산하였다. 분석에 사용된 동역학적 인과 모델링은 양방향성(bilinear) 모델을 베이지안 틀(Bayesian frame) 안에서 최적의 모델을 찾아내고, 관심영역간 연관성을 신경수준에서 찾아내는 방법이다[41].

수식 (1) 에서 기술된 행렬 A는 내재된 연결, 행렬 B는 움직임 등 변화에 의한 연결, 행렬 C는 감각 영역 등 변화 값이 직접 입력된 것을 나타낸다. 각 행렬들은 신경 활성화의 변화정도(단위 Hz)를 나타낸다. 예를 들어 값이 음수인 경우 한 영역에서 다른 표적 영역으로 억제 영향을 준다고 해석 할 수 있다.

동역학적 인과 모델링은 관심 영역간 BOLD 변화를 보는 것이기 때문에 순차적 수의운동으로 인한 효과로 활성화된 영역 중 6개의 운동과 관련된 영역을 관심 영역으로 설정하였고, 지름을 6mm로 하는 구로 설정하였다. 선택된 영역은 좌, 우 반구 양쪽에 자리 잡고 있는 주운동영역(Primary motor cortex, M1), 보조운동영역(Supplementary Motor Area, SMA), 운동전영역(Premotor cortex, PMC) 인데 이 세 영역에 대한 관심 영역 설정은 짧은 꼬리 원숭이(Macaque Monkey)의 침습적 연구로부터 유도된 구조 연결성 데이터에 기반한 것으로, 내재적 연결을 나타내는 A 행렬은 M1, SMA, PMC 영역 상호간 모두 연결되어있다고 가정하였다[32,42-44].

(2) 베이지안 모델 선택(Bayesian Model selection)

기존 동물 연구에서 획득한 구조적 연결성 정보와, 동역학적 인과 모델링을 이용한 운동 연구에서 사용된 모델들을 기반으로 하여 순차적 수의운동 과제 수행시 신경과학적으로 가능성이 높은 외재적 연결 행렬(행렬B) 8가지의 모델을 설정하였다(그림 6(a)). 각 모델을 수립한 후 베이지안 모델 선택 중 고정 효과(fixed effect) 계산을 수행하여 가장 유의미한 모델을 결정하였으며(그림 6(b)) 그 결과 2번 모델이 가장 적합한 모델로 선정 되었다.

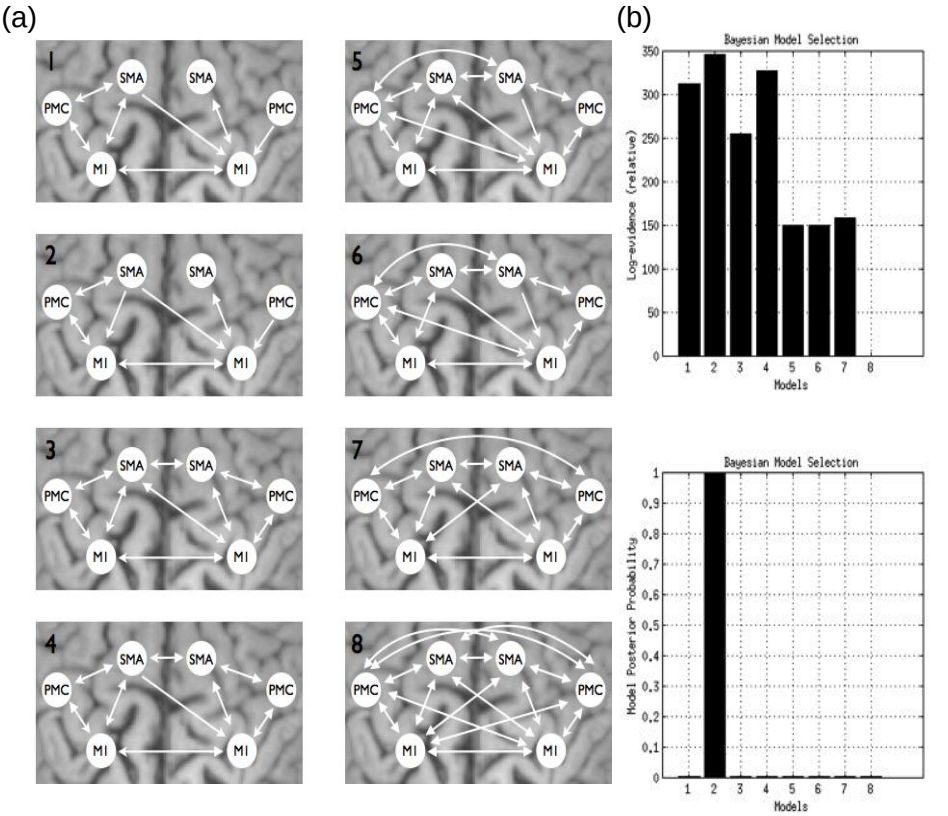

그림 6. DCM for intrinsic model is model 8. Bayesian Model Selection for modulatory models. The best model of modulation is model 2.

III. 결과

1. 기능 영상 결과

휴지기 대비 순차적 수의운동 과제를 수행하는 동안 BOLD 신호가 활성화 된 영역을 그룹 분석 하여 표준 정규화 된 뇌 모형에 표현하면 그림 7과 같다(P<0.001, uncorrected). 운동감각영역과 오른손가락을 움직이는데 중추역할을 하는 좌측 M1영역, 수의운동 등 운동설계를 할 때 중요하다고 알려진 SMA영역, PMC 영역에서 최대로 활성화 되는 것을 확인 할 수 있었다.

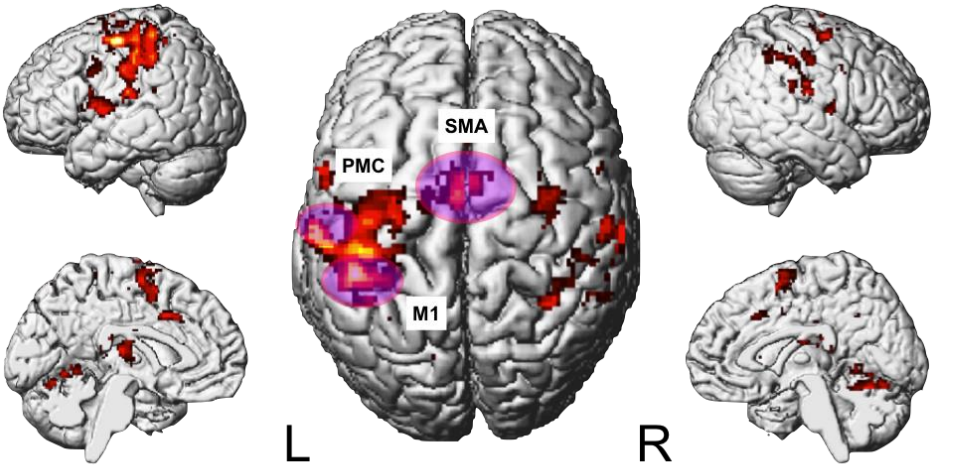

그림 7. fMRI BOLD signal during right hand finger voluntary movements. Self-paced voluntary movements enhanced BOLD activity in left-lateralized sensorimotor network with highest activity in M1, SMA and PMC (N=9, P< 0.001, uncorrected on the voxel level)

2. 연결성 분석

각 피험자마다 활성화된 운동 관련 영역은 표 1과 같으며, 이를 바탕으로 내재적 결합을 나타내는 행렬 A와 순차적 수의 운동으로 인

한 외재적 결합을 나타내는 행렬 B가 구성된다.

표 1. Individual local fMRI maxima used as VOIs for DCM(MNI coordinate x,y,z)

	M1_L	*M1_R*	*PMC_L*	*PMC_R*	*SMA_L*	*SMA_R*
Subject 1	-38,-22,64	34,-18,66	-52,-4,44	42,-4,58	-6,-2,62	6,0,58
Subject 2	-36,-30,70	46,-30,58	-46,-6,56	40,-2,58	-6,-2,58	4,0,58
Subject 3	-44,-20,62	26,-28,64	-60,-6,44	58,-2,46	-10,-4,64	2,2,60
Subject 4	-30,-28,60	40,-18,68	-60,-6,40	58,-6,44	-2,-4,58	6,2,56
Subject 5	-42,-18,64	50,-30,62	-58,-16,48	46,-2,48	-2,0,64	4,0,62
Subject 6	-42,-20,62	42,-22,66	-56,-8,40	58,-12,42	-8,-6,64	4,4,64
Subject 7	-42,-18,68	44,-16,68	-56,0,42	60,-4,46	-2,0,66	4,4,66
Subject 8	-40,-20,64	32,-16,68	-58,2,38	54,6,50	-2,-4,62	4,4,62
Subject 9	-36,-28,68	30,-20,64	-54,2,38	54,0,36	-2,-2,62	4,-2,60
Mean	-39,-23,65	38,-22,65	-55,-5,43	52,-3,48	-4,-3,62	4,2,61
SD	4,5,3	8,6,3	4,6,6	8,5,7	3,2,3	1,2,3

최적화 된 동역학적 인과 모델링 분석을 위해 베이지안 모델 선택을 이용하여 그림 9와 같이 최적화 된 A, B 행렬로 표현 된 모델을 선택하였고, 반복적 저주파 TMS 전과 후를 비교해 보았다.

(1) 내재적 결합(행렬 A)

TMS 전/후의 연결성 값을 대응표본 t-검정(paired t-test) 한 결과, 자극 이후 M1, SMA, PMC 영역 사이의 신경적 연결성이 전반적으로 떨어지는 것으로 나타났으며 이는 연결성이 억제되는 것을 의미한다(그림 8(a)).

(2) 외재적 결합(행렬 *B*)

내재적 결합과 마찬가지로 TMS 전/후의 연결성 값을 대응표본 t-검정(paired t-test) 한 결과, 자극 이후 좌측 SMA 영역에서 좌/우측 M1 영역으로의 연결성이 떨어지고, 좌측 PMC 영역에서 SMA, M1 영역으로 향하는 연결성 역시 떨어지는 것으로 나타났다(그림 8(b)).

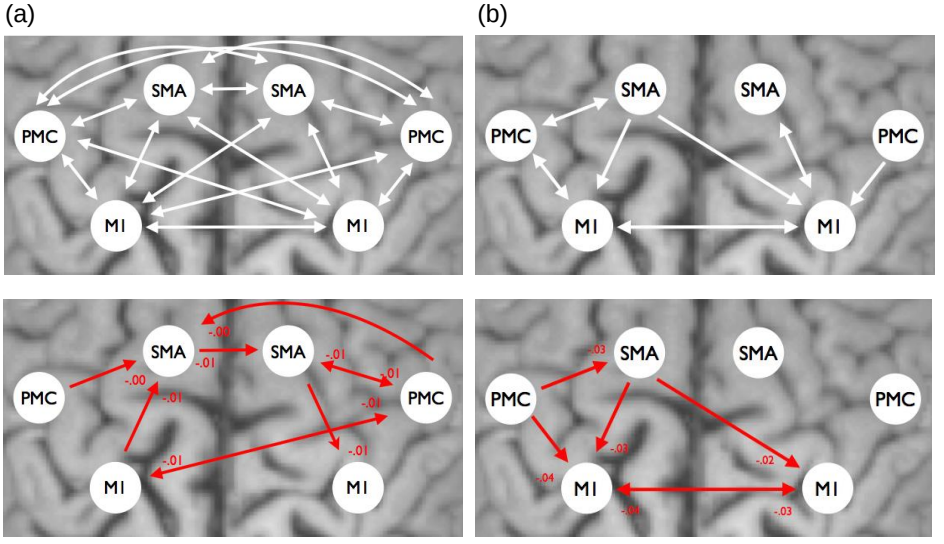

그림 8. A & B matrices of Dynamic causal modeling selected by Bayesian Model Selection. Red arrow means negative neural coupling, which can be interpreted as a inhibitory correlation. Blue arrow is positive neural coupling which represent facilitatory influence. (a) Establishing model for intrinsic connectivity. Intrinsic connectivity of TMS>Base ($p<0.05$) (b) Models for right hand finger voluntary movement modulation connectivity selected by Bayesian Model selection. Voluntary movement dependent modulation of effective connectivity TMS>Base.

IV. 고찰

기능자기공명영상(fMRI) 등 뇌영상 기법이 개발된 초기에는 단순히 과제를 수행할 때 또는 시각, 청각 등의 자극이 가해질 때 뇌의 어느 영역이 활성화 되는지에 중점을 두었다. 그러나 최근에는 활성화되는 영역 하나가 아니라 활성화된 모든영역들이 과제 수행이나 자극 제시에 반응하는 것과 관련이 되어있기 때문에 뇌의 연결 형태를 나타내는 연결성 연구의 중요성이 부각되는 추세이다[1-3,45,46]. 골지염색방법을 이용한 Cajal 시대 이래로 신경세포 수준에서 축삭과 수상돌기의 연결을 관찰하는 침습적인 연구만이 가능하였던 뇌의 연결성 연구는 현대에 이르러 기능자기공명영상(fMRI), 뇌파(EEG), 뇌자도(MEG) 등 발달된 신경영상장비들로 인하여 동물에서부터 인간까지 비침습적인 방법이 가능하게 되었으며 그 범위도 해부학적 영역에서 기능적 연결성까지 확대되었다.[47,48]. 더욱이 수학, 물리학 등을 포함한 다양한 학문을 아우르는 학제간 공동연구가 활발하게 진행되면서 연결 정도를 정량화 할 때 다양한 기법의 수학적 모델링과 물리학적 네트워크 분석기법이 도입되고 있다[46,49-52].

기능적 연결성(Functional Connectivity) 연구 중 대표적 연구분야인 휴지기 상태(Resting State) 연구는 관심영역간 시계열 데이터의 시간적 상관성을 통계적으로 분석하여 이 상관성을 바탕으로 영역간에는 기능적 연결성이 존재한다고 정의한다[49]. “기본상태신경망(Default Mode Network, DMN)” 이라 일컫는 휴식상태에서의 일정한 패턴을 보이는 뇌활성화를 연구하는 것이 휴지기 상태 연구의 주된 내용이었다면[53,54], 손가락 움직임을 하는 동안의 기본상태 신경망을 연구한 운동기 네트워크도 존재한다[55,56]. 정상인 남성 14명 (평균나이 23.7±1.8)를 대상으로 TMS 자극 전후의 운동기 네트워크의 기능적 연결성 분석 결과는 그림 9와

같다.

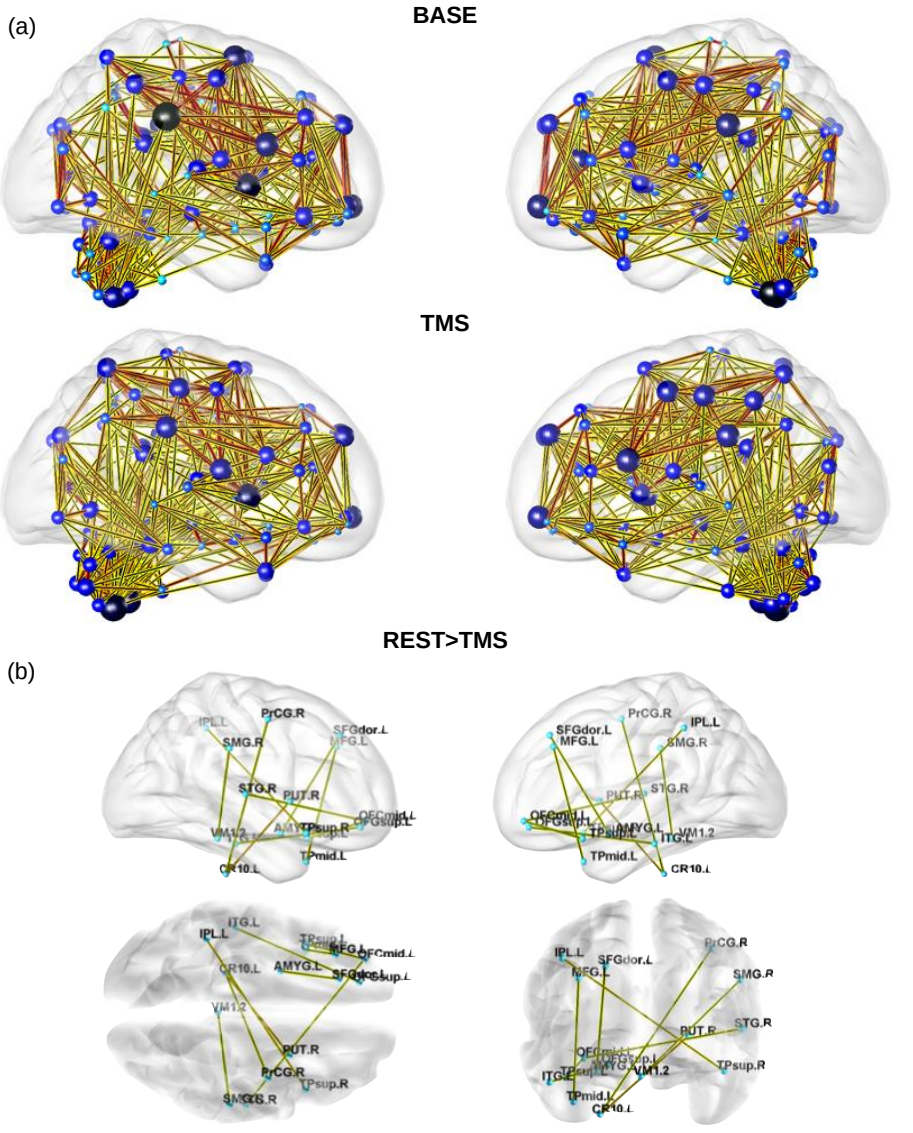

그림 9. (a) Schematic Diagram of complex network analysis on the brain. Each dot means nodes and its radius means node degree. Line means edge and its color means strength between nodes. (b) Edges between cerebellum and putamen, and cerebellum and pre-central gyrus were more strongly connected before the rTMS on left M1 compared to those of fMRI data after sham stimulation as well as baseline fMRI data. And efficiency of motor area brain network node degrees of SMA.

유효 연결성 연구는 기존의 확산텐서영상(DTI)을 통해 얻어지는 구조적 연결성이나, 단순히 영역별 연결강도를 수치화하는 기능적 연결성과는 달리 신경과학적 가설을 기반으로 영역별 연결 모델을 수립해야 하고, 영역 간 인과적인 연결성을 수치화 할 수 있다는 점에서 기존 연결성 연구와는 다른 장점을 제공하고, 더불어 연구자에게 신경과학적 배경지식과 수학적 해석 능력을 동시에 요구한다[3].

표 2. Functional & Effective connectivity

	Functional Connectivity	*Effective Connectivity*
Model	Model-Free	Model-Based
Measure	Statistical dependencies among activation of different anatomic areas.	Causal influence that one neuronal systems exerts over another.
Connection Strength	Correlation Coefficient, Mutual Information	F(T)-statistics(Granger Causality Test, Structural Equation Modeling), Neural Coupling Rate(DCM)
Difference of Implication	These correlations do not reflect teleologically meaningful interactions	It attempts to disambiguate correlations of a spurious sort from those mediated by direct or indirect neuronal interactions

뇌영역간 인과적 연결성을 밝히기 위해서 사용되는 대표적인 연구 방법은, 특정영역이 손상된 환자 집단과 정상인 집단과의 인과적

연결성의 차이를 통계적으로 비교하는 방법과 TMS를 통해 비침습적인 방법으로 뇌의 국소적인 영역에 자극을 가하고 가상 병변을 만들어 자극 전후의 기능적 연결성 변화에 대한 통계 분석을 하는 방법이 있다[20,57,58].

유효연결성 연구방법 중 대표적인 방법인 동력학적 인과성 모델링(DCM)은 뇌영상 분야에서 널리 쓰이는 SPM8 에 탑재되어 있는 기능으로, 사용자의 편의를 위해 직관적으로 모델을 세우고 계산할 수 있게 끔 설계되어있다[59-61]. 최근에는 그 기능이 EEG, MEG를 통해 획득한 뇌영상에도 적용가능하도록 되어있다[47,48]. 또한 과제수행 또는 자극과는 관련 없는 내재적 결합(행렬 *A*)과 과제 수행 시 중요 역할을 할 것이라 생각되는 신경과학적 가설 기반의 외재적 결합(행렬 *B*), 그리고 시각, 청각 자극 등 직접 입력(행렬 *C*)으로 구성되어 있어서 운동영역과 같이 이미 잘 알려진 뇌 연결망에서부터 언어, 기억 등 인지신경과학 연구에도 응용이 가능하다[4,38,62].

TMS 개발 초기에는 fMRI, EEG 등 뇌영상기법과는 별도로 단자극을 가하여 가상 병변을 생성하고 그에 따른 행동 반응 및 근전도를 측정하는 것이 연구의 방향이었다. 본 연구에서는 TMS를 이용하여 저주파 반복 자기자극법을 M1영역에 시행하여 해당 영역의 기능을 억제시킨 후 순차적으로 fMRI 내에서 수의운동 과제를 수행하였다. M1영역을 억제시킨 후를 대조군으로 수립하여 자기자극 영역은 물론 관련 운동영역 상호간 유효 연결성이 어떻게 변화하는지를 알아보았다.

또한 TMS를 자극하기 전 정확한 관심영역을 자극하기 위해서는 신경네비게이션의 사용은 필수적이다. 이는 신경네비게이션이 없이도 위치를 파악 가능한 M1영역일 지라도 기존문헌에서는 그 사용유무에 따라 행동반응결과나 뇌활성정도가 달라진다는 것으로 알려져 있기

때문이다[63]. 따라서 현재 진행되고 있는 TMS연구에서 기본적으로 본 연구에서 진행한 것과 마찬가지로 Brainsight2 와 같은 신경네비게이션을 사용하였고 그 역할 역시 중요하다[64,65].

본 연구는 동력학적 인과성 모델링 방법이 유효 연결성을 확인할 수 있는지 TMS 전 순차적 수의운동을 하는 실험군과 자극 후 주운동영역이 억제된 대조군의 비교를 통해 확인하고, 나아가 뇌성마비 등 다양한 질환군에 그 적용 가능성을 확인해 본다는 점에서 그 의미가 있다..

1. 기능 영상 결과

피험자를 대상으로 한 실험에서 외부자극이 아닌 피험자 자신이 원하는 시기에 순차적 수의운동을 진행하는 경우 뇌활성 패턴을 검출하였다. 그 결과 좌측 M1, SMA, PMC 영역이 활성화 되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 오른손을 움직일 때 이를 관장하는 반대 반구 M1영역과 계획적인 운동과 운동설계에 중추를 담당하는 SMA, PMC 영역이 활성화 된 것으로 순차적 수의운동 및 다양한 자의적 운동에서 확인 된 기존 연구에서 밝혀진 결과와 일치한다[40,55].

2. 연결성 분석

수의운동에 활성화 되는 영역인 M1, SMA, PMC 영역을 좌/우 총 6개의 관심영역으로 설정하였다. 이를 기반으로 내재적 연결(행렬 A)과 외재적 연결(행렬 B)에 대한 모델을 수립하였다. 수립된 모델은 짧은 꼬리 원숭이 연구에서 밝혀진 신경 구조적 모형과[42], 기존 동력학적 인과성 모델링 연구 문헌 중 운동에 관련된 연구에서 제안된 것을 참조하고 변형시켜 수립한 것이다[32,44,65,66]. 내재적 연결은 관심영역 간에 모두 연결되어있다고 설정하였고,

수의운동으로 인해 조정된 외재적 연결 모델은 기존문헌에서 선택 된 모델과 같았다. 그 결과, SMA 영역에서 M1 영역으로 향하는 연결성 하나만 변형된 모델이 베이지안 모델 선택(Bayesian model selection) 방법으로 선택되었다. 이는 계획적인 수의운동이 SMA 영역에서 시작하여 M1 영역에서 손가락을 실제 움직이도록 한다는 점에서 선행연구와 부합하는 부분이다.

TMS 전/후 연결성 결과를 살펴보면 실제 자기자극이 가해져 기능이 억제 된 부위는 좌측 M1 영역 이었지만 그 영향이 내재적, 외재적 결합 모델과 동일하게 운동 연결망 전반에 걸쳐 억제되는 것을 확인할 수 있었다. 특히, 외재적 결합에 있어서는 좌측 SMA 영역에서 좌/우측 M1 영역으로 향하는 연결성과 좌측 PMC 영역에서 동측 SMA, M1 영역으로 향하는 연결이 대응표본 t-검정(paired t-test) 결과 ($P<0.05$, uncorrected) 유의미하게 떨어지는 것으로 확인 되었다. 이 결과 역시 움직임을 계획하는 수의운동에서 중추 역할을 하는 SMA 영역으로부터 손가락 운동을 주관하는 M1 영역으로 향하는 연결성이 떨어졌다는 점과, 근육에 대한 움직임 및 통제와밀접한 관련을 갖고 있다고 알려진 PMC 영역에서 SMA M1 영역으로 향하는 연결성이 떨어졌다는 점에서 기존 신경 구조적인 면과 신경 기능적으로 알려진 가설에 부합하는 결과라고 할 수 있다[42].

3. 본 연구의 제한 점 및 후행연구

본 연구에서 적용된 동력학적 인과성 모델링을 통한 유효연결성 평가는 가설기반의 모델링으로 기본적으로 신경과학적 가설과 구조적인 선험지식이 기반이 되어야 한다. 따라서 차후에 진행되는 연구에서도 기존에 진행되었던 구조 및 기능 연결성 연구를 항상

염두에 두어야 할 것이다[46,49].

또한 저주파 반복 TMS의 경우 정확한 위치를 자극하기 위해 신경 네비게이션 장비인 Brainsight2와 손의 연축(움찔 수축)을 이용하였다. 그 자극 효과가 완전히 사라지기까지는 수시간에서 수일이 걸리기도 하지만, 정확한 자극의 최대 효과는 자극되어진 시간과 거의 일치한다고 일반적으로 알려져있고[30,67], 특정 과제에서는 그 효과가 더 짧게 지속되는 것으로 알려졌다[68]. 이러한 점에서 TMS 후 바로 뇌기능영상을 촬영하며 과제를 수행하는데 있어서 긴 과제를 수행할 수 없다는 한계가 있다. 이러한 한계는 고주파의 세타-버스트(theta-burst) 반복 TMS 방법을 이용할 경우 최대효과 시간을 늘릴 수 있고 이를 대조군으로 사용함으로써 극복될 수 있다[69-71]. 또한, 상대적으로 시간 해상도가 좋지 못한 fMRI의 기술적 한계로 인해 직접적인 신경생리학적 반응을 보는데는 아직 한계가 있는데 향후 연구에서는 이 한계를 극복하기 위해서 시간 해상도가 좋은 뇌파 또는 뇌자도를 사용한 실험을 같이 수행해야 할 것이다.

최근 뇌영상기법의 발달로 인해 뇌영역간 연결성 및 인과성 연구의 중요성이 대두되면서 TMS와 기능자기공명영상(fMRI) 및 EEG를 함께 활용한 동시 연구(Interleaved TMS/fMRI 또는 combined TMS/EEG)가 연구자들에게 주목을 받고있다. 그러나 MR스캐너 밖에서 자기자극 후 영상을 획득하는 방법은 행동 반응과 뇌영상 측정 피질영역간 기능적 연결성을 간접적으로 보는 수준에 불과하다. 이를 극복하기 위해서 동시 뇌경두개자기자극-기능자기공명영상(Concurrent TMS-fMRI)을 이용한 연구가 필요하다. 그 이유는 그 방법이 자극 영역과 주변 영역들 간의 인과적 영향을 알아보는 가장 확실하기 때문이다. 또한, 과제를 수행하는데 있어서 자기 자극으로 인한 행동 반응의 변화뿐

아니라 변화의 순간을 측정할 수 있고, 특정 영역에 가상병변(virtual lesion) 을 만들어 그 영역이 주변 영역에 어떻게 영향을 주는지 확인할 수 있기 때문이다.

동시 TMS-fMRI 위해서는 MRI호환 TMS 코일과 그것을 지지 할 수 있는 장치가 필수적이다. 또한, TMS 자체가 0.5~1 Tesla의 강한 순간 벡터 자장을 발생시키기 때문에 MRI 스캐너 주 자기장내에서 자장 분포 변화에 대한 전자기학적 접근이 필요하고, 그것이 영상 왜곡에 미치는 영향을 평가하여 그 영향을 최소화 할 수 있는 자극 제시 기법을 선정하는 것이 중요하다. 동시 TMS-fMRI 기술과 나아가 동시 TMS-fMRI-EEG 기술을 이용하면 TMS의 장점과 더불어 좋은 공간적 해상도 뿐만 아니라 시간적 해상도를 확보할 수 있을 것이다[20,57].

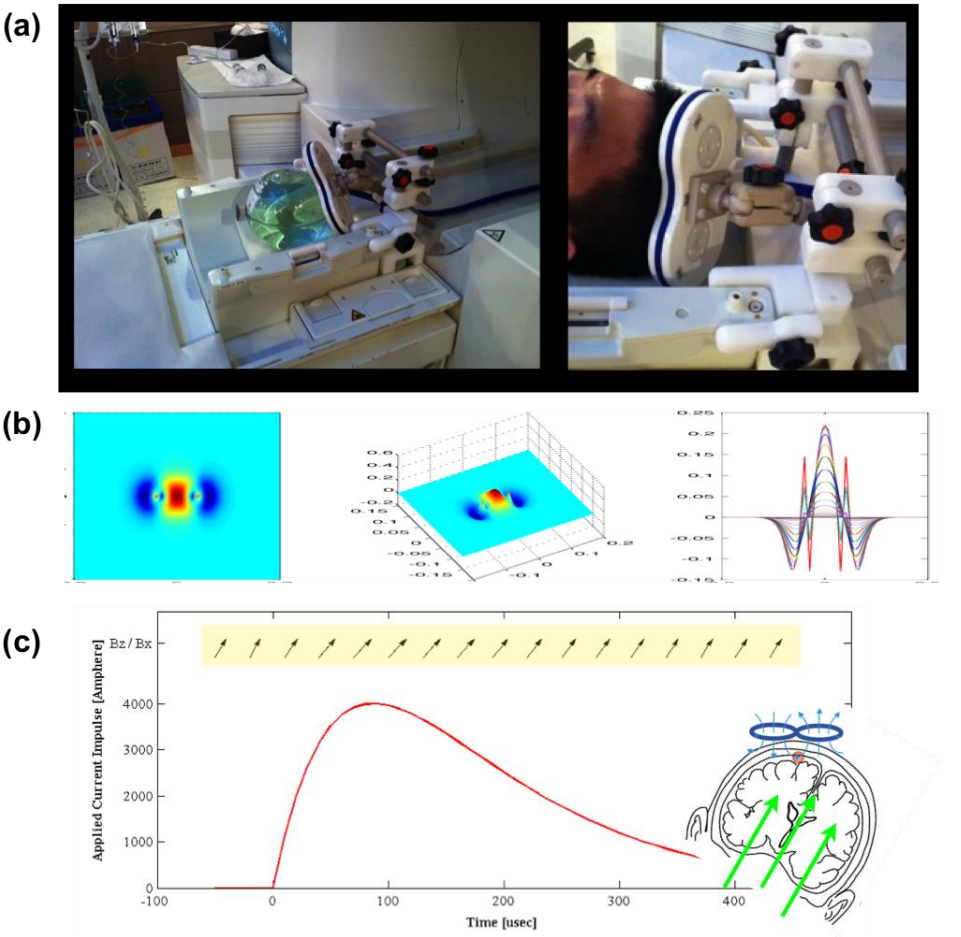

그림 10. (a) MR-compatible holder setup for the MR phantom and healthy subject tasks. (b) Distribution of magnetic field induced by figure-eight coil and depending on distance from the coil at z=20 mm. First and second column show the strength of magnetic field by color on x-y plane. The third column presents the magnetic field induced by every coil inside of the figure-eight coil Red spot is the most focused area. (c) The distribution of magnetic field induced by TMS coil (red curve) and summation of MR magnetic field (arrows in the yellow box). TMS coil is -30 degrees rotation.

성인 남성으로 제한된 피험자 그룹과 피험자 수는 TMS 시행 시 안정성의 문제와 모집단의 성별에 따른 영향을 최소화 하기 위한 것이었으나, 통계적 유의성을 높이기 위해서 더 많은 수의 피험자

확보가 필요하다. 피험자 그룹에는 성인 여성을 포함시켜야 할 것이다,

무엇보다 자기자극 시행에 대한 피험자의 안전 확보는 가장 중요하다. TMS의 안전성 관련 연구에서 언급한대로 기존 연구에서는 반복자극의 경우 운동역치의 70~130%를 20여분까지 진행하였다[30,67]. 본 연구에서는 손의 움찔수축을 기반으로 운동역치의 100%로 10분간 자극하였으며 피험자의 편의를 위해 이어플러그 및 턱받침대를 제공하였다. 또한 사전/사후 설문을 바탕으로 신경, 정신과적 질환 전력이 없는 피험자를 엄선하였으며, 자세 및 소음 등 불편한점에 대해서 피드백을 받아 최선의 조건에서 자극을 받을 수 있도록 하였다. 추후 TMS 실험에서도 피험자의 안전 확보는 항상 최선의 준비가 되어야 할 것이고, 특히 TMS효과에 대해 민감한 여성 피험자 그룹은 그 실험에 더 주의가 필요할 것이다.

V. 결론

본 연구에서는 순차적인 수의운동을 하는 과제를 수행하는 동안 획득한 기능자기공명영상과, 특정 영역을 억제시키는 저주파 TMS를 이용하여 자극 전/후 관심 영역간 인과적 연결성을 볼 수 있는 동역학적 인과성 모델링 분석을 시행하였다. 그 결과 자기자극이 가해진 영역 뿐만이 아니라 운동 연결망으로 알려진 대부분의 영역들에서 전체적으로 연결성이 억제되는 것을 확인할 수 있었고, 특히 수의운동시 SMA 영역에서 M1 영역으로 그리고 PMC 영역에서 SMA, M1 영역으로 향하는 연결성이 약화되는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 1Hz 미만의 억제성 TMS 자극에 의해서 해당 영역에

일시적으로 억제되었고, 이곳과 운동 연경망으로 연결되어 상호 작용하는 다른 영역들에까지 영향을 미치는 것으로 해석할 수 있다.

참고문헌

1. Behrens TE, Sporns O. Human connectomics. Curr Opin Neurobiol 2011;

2. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. PLoS Comput. Biol. 2005;1:e42.

3. Friston KJ. Functional and Effective Connectivity: A Review. Brain Connectivity 2011;1:13–36.

4. Sonty SP, Mesulam M-M, Weintraub S, Johnson NA, Parrish TB, Gitelman DR. Altered effective connectivity within the language network in primary progressive aphasia. J. Neurosci. 2007;27:1334–45.

5. Calhoun VD, Adali T, McGinty VB, Pekar JJ, Watson TD, Pearlson GD. fMRI activation in a visual-perception task: network of areas detected using the general linear model and independent components analysis. Neuroimage 2001;14:1080–8.

6. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. Hum Brain Mapp 2001;14:140–51.

7. Du Y, Fan Y. Group information guided ICA for fMRI data analysis. Neuroimage 2012;63:936–46.

8. Seth AK, Chorley P, Barnett LC. Granger causality analysis of fMRI BOLD signals is invariant to hemodynamic convolution but not downsampling. Neuroimage 2013;65:540–55.

9. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. Neuroimage 2003;19:1273–302.

10. Stephan K, Harrison L, Kiebel S, David O. Dynamic causal models of neural system dynamics: current state and future extensions. Journal of … 2007;

11. Stephan K, Kasper L, Harrison L, Daunizeau J. Nonlinear dynamic causal models for fMRI. Neuroimage 2008;

12. Marreiros A, Kiebel S. Dynamic causal modelling for fMRI: A two-state model. Neuroimage 2008;

13. Li B, Daunizeau J, Stephan KE, Penny W, Hu D, Friston K. Generalised filtering and stochastic DCM for fMRI. Neuroimage 2011;58:442–57.

14. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985;1:1106–7.

15. Halliday D, Resnick R, Walker J. Fundamentals of Physics. 9 ed. Willey; 2010.

16. Funke K, Benali A. Modulation of cortical inhibition by rTMS - findings obtained from animal models. J. Physiol. (Lond.) 2011;589:4423–35.

17. Nollet H, Van Ham L, Deprez P, Vanderstraeten G. Transcranial magnetic stimulation: review of the technique, basic principles and applications. Vet. J. 2003;166:28–42.

18. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). Neuropsychopharmacology 2010;35:301–16.

19. Stamoulis C, Oberman LM, Praeg E, Bashir S, Pascual-Leone A. Single Pulse TMS-Induced Modulations of Resting Brain Neurodynamics Encoded in EEG Phase. Brain Topogr 2011;24:105–13.

20. Ruff CC, Driver J, Bestmann S. Combining TMS and fMRI: from “virtual lesions” to functional-network accounts of cognition. Cortex 2009;45:1043–9.

21. Hanakawa T, Mima T, Matsumoto R, Abe M, Inouchi M, Urayama S-I, et al. Stimulus-response profile during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. Cereb. Cortex 2009;19:2605–15.

22. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. Addiction 2009;104:653–60.

23. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. J. Neurophysiol. 2011;105:2150–6.

24. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. Annu Rev Biomed Eng 2007;9:527–65.

25. Fox D. Neuroscience: Brain buzz. Nature 2011;472:156–9.

26. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. J Neural Transm 2010;117:105–22.

27. Kalbe E, Schlegel M, Sack A, Nowak D. ScienceDirect - Cortex : Dissociating cognitive from affective theory of mind: A TMS study. Cortex 2010;

28. Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. Nat. Rev. Neurosci. 2000;1:73–9.

29. Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience–virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. Current opinion in … 2000;

30. Najib U, Bashir S, Edwards D, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions. Neurosurg. Clin. N. Am. 2011;22:233–51, ix.

31. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial magnetic simulation in the treatment of migraine. Neurotherapeutics 2010;7:204–12.

32. Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafotakis M, Eickhoff SB, Fink GR. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. Neuroimage 2010;50:233–42.

33. Pennisi G, Alagona G, Rapisarda G, Nicoletti F, Costanzo E, Ferri R, et al. Transcranial magnetic stimulation after pure motor stroke. Clin Neurophysiol 2002;113:1536–43.

34. Keck M, Sillaber I, Ebner K, Welt T. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain - Keck - 2001 - European Journal of Neuroscience - Wiley Online Library. European Journal … 2000;

35. Bonato C, Miniussi C. ScienceDirect - Clinical Neurophysiology : Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: A TMS/EEG co-registration study. Clinical neurophysiology 2006;

36. Michael N, Gösling M, Reutemann M, Kersting A, Heindel W, Arolt V, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. Eur J Neurosci 2003;17:2462–8.

37. Thut G, Pascual-Leone A. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. Brain Topogr 2010;22:219–32.

38. de Graaf TA, Jacobs C, Roebroeck A, Sack AT. FMRI effective connectivity and TMS chronometry: complementary accounts of causality in the visuospatial judgment network. PLoS ONE 2009;4:e8307.

39. Wagner T, Rushmore J, Eden U. Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. Cortex 2009;

40. Bortoletto M, Cunnington R. Motor timing and motor sequencing contribute differently to the preparation for voluntary movement. Neuroimage 2010;49:3338–48.

41. Stephan KE, Weiskopf N, Drysdale PM, Robinson PA, Friston KJ. Comparing hemodynamic models with DCM. Neuroimage 2007;38:387–401.

42. Boussaoud D, Tanné-Gariépy J, Wannier T, Rouiller EM. Callosal connections of dorsal versus ventral premotor areas in the macaque monkey: a multiple retrograde tracing study. BMC Neurosci 2005;6:67.

43. Rowe JB, Hughes LE, Barker RA, Owen AM. Dynamic causal modelling of effective connectivity from fMRI: are results reproducible and sensitive to Parkinson's disease and its treatment? Neuroimage 2010;52:1015–26.

44. Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. Neuroimage 2011;55:1147–58.

45. Lichtman JW, Livet J, Sanes JR. A technicolour approach to the connectome. Nat. Rev. Neurosci. 2008;9:417–22.

46. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity:

uses and interpretations. Neuroimage 2010;52:1059–69.

47. Kiebel SJ, Garrido MI, Moran R, Chen C-C, Friston KJ. Dynamic causal modeling for EEG and MEG. Hum Brain Mapp 2009;30:1866–76.

48. Litvak V, Mattout J, Kiebel S, Phillips C, Henson R, Kilner J, et al. EEG and MEG data analysis in SPM8. Comput Intell Neurosci 2011;2011:852961.

49. Bullmore E. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nat. Rev. Neurosci. 2009;

50. Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M. ScienceDirect - Physics Reports : Complex networks: Structure and dynamics. Physics reports 2006;

51. Albert R, Barabási A-L. Statistical mechanics of complex networks. Rev. Mod. Phys. 2002;74:47–97.

52. Sporns O, Chialvo D, Kaiser M. ScienceDirect - Trends in Cognitive Sciences : Organization, development and function of complex brain networks. Trends in Cognitive … 2004;

53. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. Eur Neuropsychopharmacol 2010;20:519–34.

54. Fox MD, Halko MA, Eldaief MC, Pascual-Leone A. Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS). Neuroimage 2012;

55. Jiang T, He Y, Zang Y, Weng X. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task. Hum Brain Mapp 2004;22:63–71.

56. Jin S-H, Lin P, Hallett M. Reorganization of brain functional small-world networks during finger movements. Hum Brain Mapp 2012;33:861–72.

57. Heinen K, Ruff CC, Bjoertomt O, Schenkluhn B, Bestmann S, Blankenburg F, et al. Concurrent TMS-fMRI reveals dynamic interhemispheric influences of the right parietal cortex during exogenously cued visuospatial attention. Eur J Neurosci 2011;33:991–

1000.

58. Blankenburg F, Ruff CC, Bestmann S, Bjoertomt O, Josephs O, Deichmann R, et al. Studying the role of human parietal cortex in visuospatial attention with concurrent TMS-fMRI. Cereb. Cortex 2010;20:2702–11.

59. Stephan KE, Penny WD, Moran RJ, Ouden den HEM, Daunizeau J, Friston KJ. Ten simple rules for dynamic causal modeling. Neuroimage 2010;49:3099–109.

60. Friston KJ, Li B, Daunizeau J, Stephan KE. Network discovery with DCM. Neuroimage 2011;56:1202–21.

61. Stephan K, Friston K. Computing the objective function in DCM. 2005;

62. Brázdil M, Mikl M, Marecek R, Krupa P, Rektor I. Effective connectivity in target stimulus processing: a dynamic causal modeling study of visual oddball task. Neuroimage 2007;35:827–35.

63. Bashir S, Edwards D. Neuronavigation Increases the Physiologic and Behavioral Effects of Low-Frequency rTMS of Primary Motor Cortex in Healthy Subjects. Brain Topogr

64. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. Neurophysiol Clin 2010;40:7–17.

65. Sarfeld A-S, Diekhoff S, Wang LE, Liuzzi G, Uludağ K, Eickhoff SB, et al. Convergence of human brain mapping tools: Neuronavigated TMS Parameters and fMRI activity in the hand motor area. Hum Brain Mapp 2011;

66. Kasess CH, Windischberger C, Cunnington R, Lanzenberger R, Pezawas L, Moser E. The suppressive influence of SMA on M1 in motor imagery revealed by fMRI and dynamic causal modeling. Neuroimage 2008;40:828–37.

67. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. 2009. pages 2008–39.

68. Perini F, Cattaneo L, Carrasco M, Schwarzbach JV. Occipital transcranial magnetic stimulation has an activity-dependent suppressive

effect. J. Neurosci. 2012;32:12361–5.

69. Nardone R, De Blasi P, Bergmann J, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, et al. Theta burst stimulation of dorsolateral prefrontal cortex modulates pathological language switching: A case report. Neurosci. Lett. 2011;487:378–82.

70. Stagg C, Wylezinska M. Neurochemical Effects of Theta Burst Stimulation as Assessed by Magnetic Resonance Spectroscopy. Journal of … 2009;

71. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 2005;45:201–6.

ABSTRACT

Evaluation of effective motor connectivity using functional MRI

Jae-Chang Kim

Department of Medical Science
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Jong Doo Lee)

Purpose: The purpose of this study is to evaluate of effective motor connectivity, especially dynamic causal modeling method (DCM), using functional MRI data.

Materials and Methods: To perform the sequential voluntary movement task, nine healthy right-handed adult males were recruited and appliedg to transcranial magnetic stimulation (TMS) before task. We found statistically significant effective connectivity differences between non-TMS and repetitive TMS.

Results: The effective connectivity of motor networks, evaluated by DCM, was lower after low frequency repetitive TMS than before for functional neuroimaging data. TMS was just applied to left primary motor area (M1), however, it affected whole motor connectivity. Furthermore, especially when voluntary movement was performed, effective connectivities from left supplementary motor area (SMA) to left/right M1 and left premotor cortex(PMC) to left SMA/M1 were dropped after repetitive TMS.

Conclusion: After inhibition of left M1 using by TMS, we evaluated DCM analysis to fMRI data. We found effective connectivity is decreased not only inhibition area but also related motor area.

Key Words : Transcranial Magnetic Stimulation, Motor connectivity, Effective Connectivity