



# 뇌기능 영상 장치를 이용한 통증의 연구

## New Trend of Pain Study by Brain Imaging Devices

배 선 준 | 연세의대 마취통증의학과 | Sun Joon Bai, MD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine

조 장 희 | 가천의대 신경과학연구소 | Zang-Hee Cho, Ph.D

Neuroscience Research Institute, Gachon University of Medicine and Science

이 배 환 | 연세의대 생리학교실 | Bae Hwan Lee, MD

Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine

E-mail : bhlee@yuhs.ac

J Korean Med Assoc 2009; 52(2): 182 - 188

### Abstract

The study of pain has recently received much attention, especially in understanding its neurophysiology by using new brain imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI), both of which allow us to visualize brain function in vivo. Also the new brain imaging devices allow us to evaluate the patients' pain status and plan to treat patients objectively. Functional activation of brain regions are thought to be reflected by increases in the regional cerebral blood flow in the brain imaging studies. Regional cerebral blood flow increases to noxious stimuli are observed in second somatic (SII) and insular regions and in the anterior cingulate cortex and with slightly less consistency in the first somatic area (S1), motor area, supplementary motor area, prefrontal area, amygdala and contralateral thalamus. These data suggest that pain has multidimensions such as sensory-discriminative, motivational-affective and cognitive-evaluative.

**Keywords:** Pain; Brain imaging devices; Positron emission tomography; Functional magnetic resonance imaging

핵심용어: 통증; 뇌영상 기구

이 연구는 2008년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(R11-2005-014).

\* This work was supported by the Korea Science and Engineering Foundation (KOSEF) grant funded by the Korea government (MEST)(R11-2005-014).

### 서론

통증 자극이 주어지면 말초에서부터 중추신경계에 이르는 동안 매우 복잡한 기전과 다양한 상호 작용을 거쳐 통증을 인지하게 된다. 그 동안 통증에 관한 연구를 하는

많은 학자들이 동물 실험이나 분자적 수준에서 통증 감각의 처리 과정을 규명하고자 노력하였다. 그러나 이러한 연구 결과들만으로는 인간이 느끼는 통증을 다 설명할 수는 없다. 즉, 통증은 다른 일반 감각과는 달리 감각적인 면과 정서적인 면이 있어 인격, 기대, 암시, 과거 통증 경험과 같은 개

인의 심리적 특성이나 사회문화적 환경 등 여러 요인에 의해 크게 영향을 받기 때문이다(1~3).

이 미묘한 뇌의 기능을 영상화하기 위해서 몇 가지 방법이 개발되었는데, 이들 중 방사선 동위 원소로 라벨링된 약품을 주사하여 뇌의 특정부위 신진 대사량을 보는 Positron Emission Tomography (PET)나 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), 그리고 뇌의 전기적인 활동을 보는 Electroencephalography (EEG)와 이에 따른 자기적 변화의 위치를 영상화하는 Magneto-encephalography (MEG)가 대표적인 예라 하겠다.

뇌는 어떠한 기능을 수행하기 위하여 특정 부위의 뇌 신경활동이 항진되면 이와 함께 그 부위의 국소적 뇌 혈류 및 대사가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 생리적 변화를 이용하여 뇌에 국소적 신경활성화가 생기는 위치를 지도화 할 수 있다(4~6). 최근에 PET나 fMRI의 등장은 이런 면에서 통증에 관한 연구를 하는 학자들에게 커다란 도움을 주고 있고 현재에도 이러한 뇌 기능적 자기공명영상을 이용한 많은 연구 결과들이 보고되고 있다(7~11).

## 기능적 뇌영상 장치

최근에 의학의 발전과 더불어 의료공학 분야도 많은 발전을 하였다. 특히 Computerized Tomography (CT)나 Positron Emission Tomography (PET), functional Magnetic Resonance Imaging (f-MRI)의 등장은 brain 연구에 많은 도움을 주었다. 1972년 CT가 Godfrey Hounsfield와 Allan Cormac에 의해 발명이 되고 이들은 1979년 노벨상을 받았다. CT는 2차원적인 영상을 수학적으로 풀어 3차원적인 영상으로 변환시킨 것으로 2차원의 X-ray를 입체적으로 볼 수 있게 했을 뿐 아니라 정확도에서도 많은 발전을 가져와 상당히 작은 종양의 진단을 가능하게 했다. 1975년 첫 번째 functional brain imaging device인 PET가 등장하였다. PET는 에너지원으로서의 포도당의 사용과 방사선동위원소 등을 이용한 것으로 방사선 동위원소가 발생시키는 양전자와 샘플의 전자가 만나면 감마선이 양방향으로 발생된다. PET는 이 감마선이 발생하는 위치를 알

아내는 것이다.

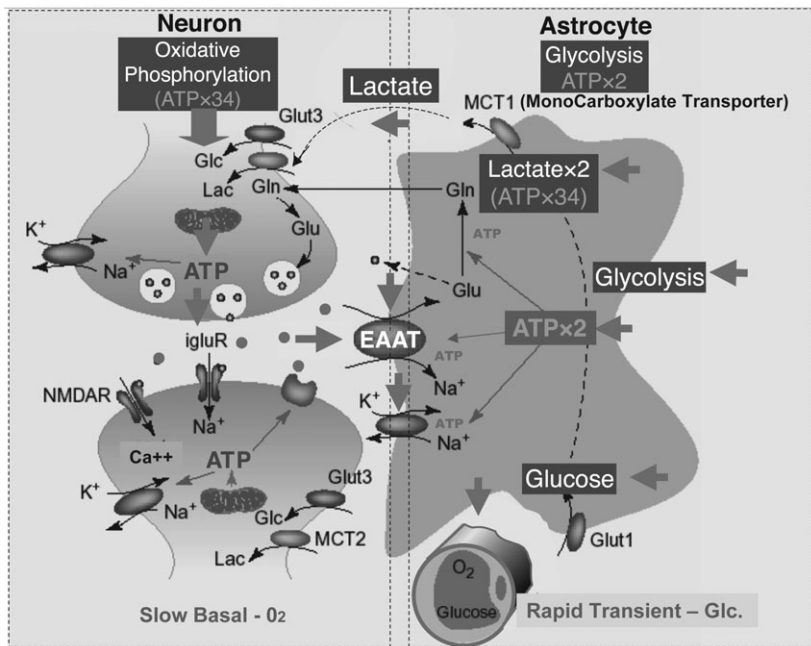
PET tracer는 여러 가지를 다양하게 사용할 수 있다. 현재 알려진 것만 해도 100여 가지가 된다. 그 중 대표적인 것은 F-18 deoxyglucose (FDG), oxygen, nitrogen, carbon 등이 있는데 각각 반감기가 달라 실험에 따라 달리 사용한다. 뇌 혈류를 영상화하는데 쓰는 O-15의 반감기는 2분에 불과하며 10분마다 되풀이하여 촬영할 수 있다. 현재 통증에 관련해서는 carfentanyl에 결합되어있는 carbon 11이 많이 사용되고 있다.

1973년 Lauterbur가 자기공명신호의 원리를 이용해 NMR이 발명하였다. 자기공명신호의 원리는 자성체의 성질을 가지는 원소를 포함한 물질을 자기장에 위치시켜 놓으면 자기장과의 상호관계에 의하여 핵의 spin state가 몇 가지 정량화 된 상태로 나누어지고 이와 상응하는 에너지도 나누어지게 된다. 이러한 자기공명신호의 원리를 이용하여 나오는 추상적공간의 정보를 fourier transformation을 이용하여 구체적인 정보로 바뀌어 줌으로써(이를 인코딩한다고 한다) 우리가 원하는 영상을 얻을 수 있다. 1990년 초 일본의 오가와 박사에게 의해 f-MRI를 개발하였다. 이는 뇌기능에 수반되는 뇌 혈류량과 뇌의 부분적인 산소농도를 이용한 것으로 다른 영상기법보다 공간, 그리고 시간해상력이 우수하면서 비침습적이라는 장점으로 뇌연구에 새 지평을 열었다. F-MRI의 기법에는 여러 종류가 있으나 BOLD (brain oxygen level dependent)가 가장 기본적이며 널리 사용되는 기법이다.

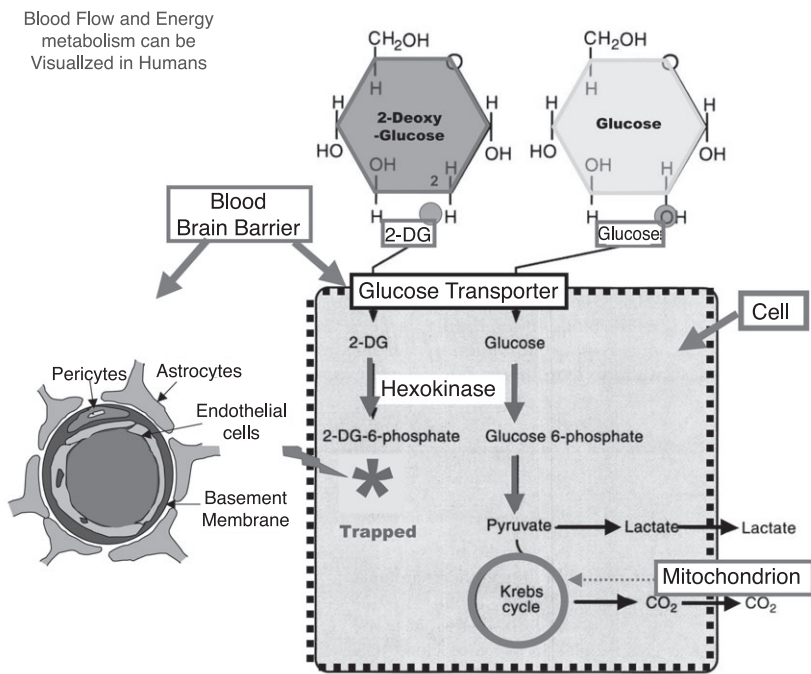
## 뇌에서의 에너지 요구량과 PET

뇌의 어느 부위가 일을 하면 그 부위의 에너지 요구량이 늘어나고, 이를 충족시키려면 에너지원인 포도당과 산소가 들어와야 하는데 이것이 뇌 혈류량을 증가 시킨다. 즉 뇌기능의 영상화는 뇌의 에너지원인 포도당과 산소의 사용 그리고 뇌 혈류량의 변화를 이용해 뇌 신경계의 활성을 영상화 할 수 있다.

뇌의 포도당과 산소의 사용 그리고 뇌 혈류량의 변화는 매우 복잡하고 아직 잘 알려지지 않은 부분도 많다. 현재



**Figure 1.** Putative mechanisms involved in neurometabolic and neurovascular coupling during neuronal activation.



**Figure 2.** Glucose utilization and fluoride deoxyglucose (FDG) in FDG PET.

까지 알려진 사실은 glutamate가 중요한 역할을 한다는 것이다. 뇌 신경세포의 80%가 흥분성 뇌신경 세포이고, 이 중 90%가 glutamate를 분비한다.

Glutamate가 신경세포 밖으로 분비되고 재흡수 되는 과정에서 에너지를 필요로 하고 이러한 과정이 뇌 신경계의 활성을 정상화 시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다(12).

Glutamate가 접합전막신경에서 분비가 되면 접합후막수용체인 AMPA 수용체나 NMDA 수용체에 작용을 해서 Na<sup>+</sup>이온과 Ca<sup>++</sup>이온을 세포 안으로 통과시켜 신경세포를 탈분극시킨다. 이때, 신경세포 내에 과도한 Ca<sup>++</sup>이온이 들어오면 신경세포가 죽게 되므로 세포 밖으로 분비된 glutamate는 즉각적으로 신경세포를 둘러싸고 있는 정상세포로 흡수된다. 즉, glutamate transporter가 작용을 해서 glutamate를 정상세포 내로 들어 보내는데 이때 에너지를 소비함으로써 정상세포 내 ATP의 감소가 오게 되고 이로 인해 정상세포에 있는 포도당 운반기가 열려 혈관으로부터 포도당이 정상세포 내로 들어오게 된다(13). 이러한 과정이 뇌신경세포에서의 에너지 요구량과 공급을 조절하지 않나 생각하고 있다. 즉, 에너지대사 과정에서 초기에는 당분해(glycolysis)만 일어나다가 그 후 천천히 산소가 필요한 에너지대사가 일어난다(Figure 1).

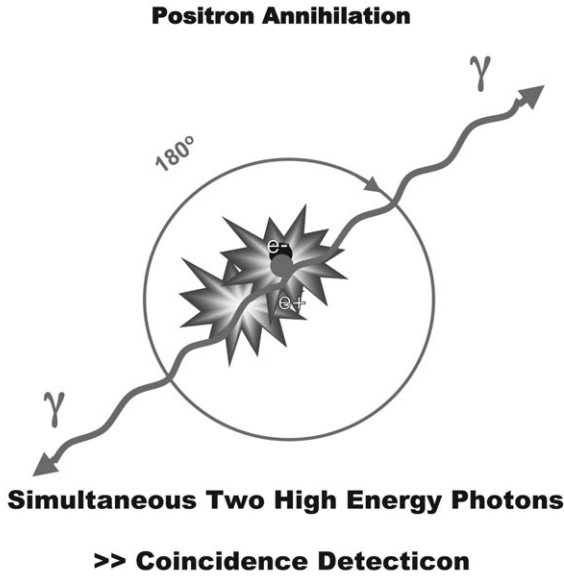
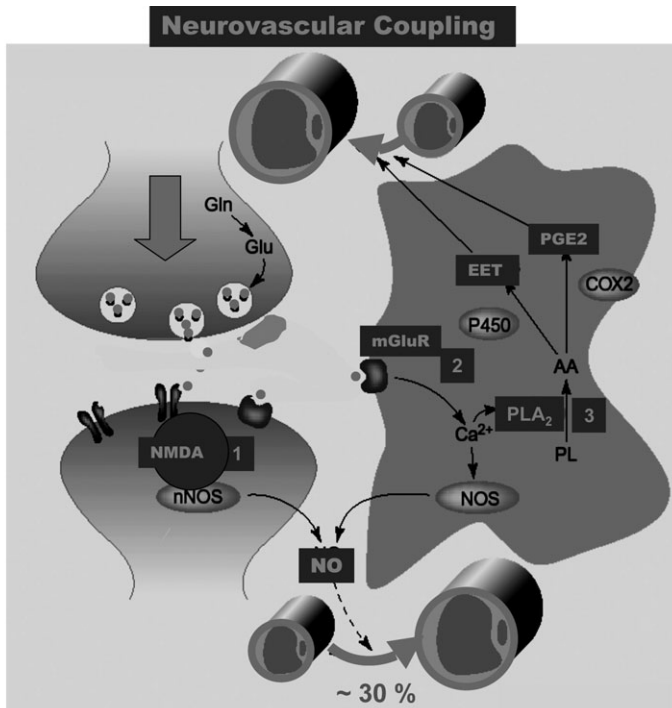


Figure 3. Positron annihilation coincidence photon detection.

PET는 뇌에서의 포도당의 이용과 방사선동위원소(isotope) 등을 이용한 것으로 보통 포도당은 뇌에서 물과 이산화탄소로 완전히 대사가 되지만 동위원소와 함께 특수한 효소를 첨가하면 뇌(정상 세포) 내에서 더 이상 대사되지 않고 남아있어(Figure 2), 이 방사선 동위원소가 발생시키는 양전자와 샘플의 전자가 만나면 이들의 질량과 존재는 소멸되고 이들의 에너지에 해당하는 감마선이 양방향으로 발생된다. PET은 이 감마선을 생기는 위치를 알아내는 것이다(Figure 3).

### 기능 MRI



EET: epoxy-eicosa-trienoic acids

Figure 4. Glutamatergic synapse and blood flow increase.

뇌의 어느 부위가 일을 하면 그 부위의 혈류, 산소공급, 포도당은 즉각적으로 증가한다. 즉 접합전막 뉴런에서 분비된 glutamate가 접합후막 수용체에 작용을 해서 신경세포내 칼슘이 많아지면 이로 인해 nitric oxide synthetase가 작동하고 NO의 생성이 증가하여 혈관의 확장을 가져오고 또한 성상세포 내 칼슘의 증가가 phospholipids A2에 작용해서 이로 인해 PGE2와 EET의 증가를 가져와 혈관의 확장을 가져온다(Figure 4). 기능 MRI 신호대비 기전은 이러한 뇌 혈류량과 뇌의 부분적인 산소농도 차이를 이용한다. 그러나 뇌 조직에서 산소를 소모하는 산화적 포도당 대사는 즉각적으로 일

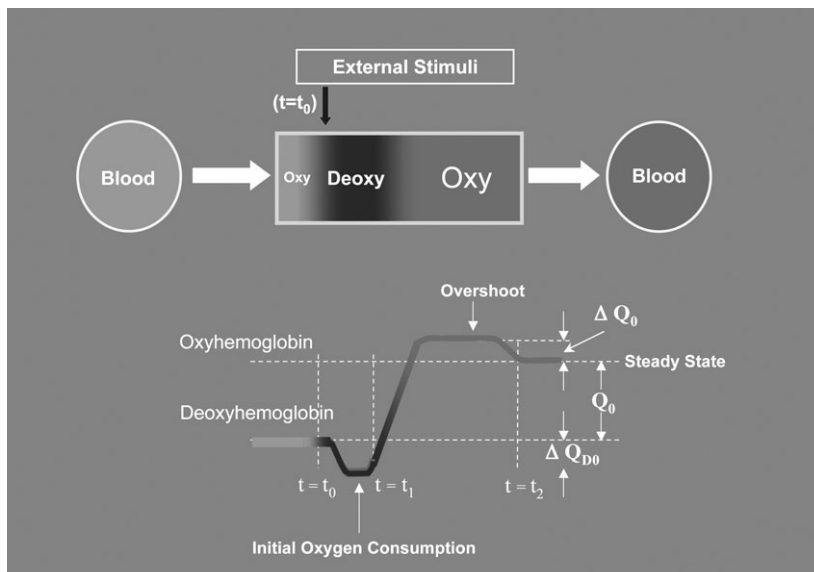
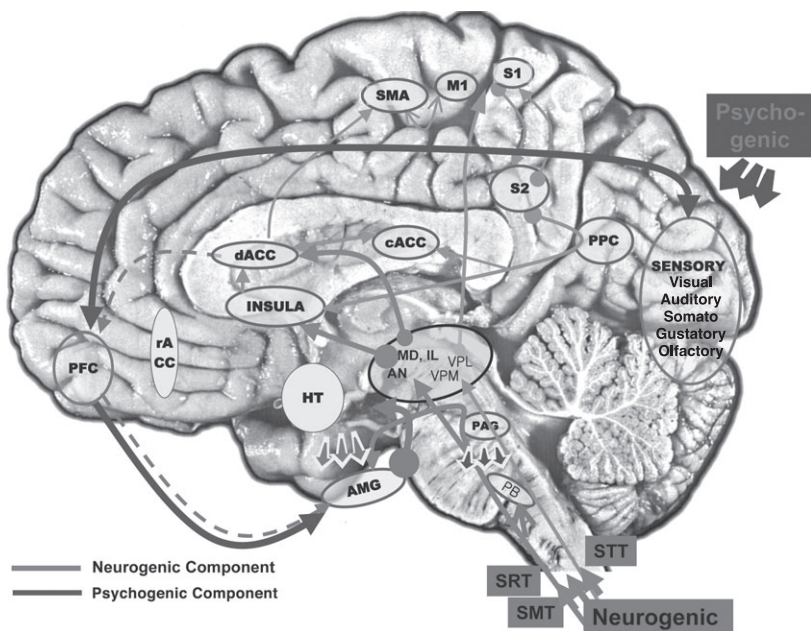


Figure 5. The signal pattern of fMRI.



PFC: Prefrontal cortex, AMG: Amygdala, rACC: rostral Anterior cingulate gyrus, dACC: dorsal Anterior cingulate gyrus, cACC: caudal Anterior cingulate gyrus, S1: Sensory area 1, S2: Sensory area 2, SMA: Supplementary motor area, HT: Hypothalamus, STT: Spinothalamic tract, SRT: Spinoreticular tract, SMT: Spinomesencephalic tract.

Figure 6. Putative pain pathway in the brain.

어나지 못하여 초기에는 헤파성 포도당 대사만 주로 일어나다가 수 분에 걸쳐 천천히 산화적 포도당 대사의 비율이 증가하게 된다. 따라서 수 분 동안은 증가된 산소를 모두 소모하지 못하는 시기가 되며, 이때 잉여분의 oxyhemoglobin은 활성화된 뇌조직의 유출정맥 계로 흘러 들어가 deoxyhemoglobin의 농도를 상대적으로 낮게 만든다(Figure 5). Oxyhemoglobin은 산소원자가 hemoglobin 속의 Fe원자들 사이에 위치함으로써 산소원자가 결합된 deoxyhemoglobin보다 자기장에 관한 감수성이 감소하게 된다. 감수성 정도에 따라 자기공명 신호의 크기가 바뀌는데 감수성이 클수록 스핀의 위상각이 흩어지는 정도가 커지고 이는 신호의 감소를 의미한다. 즉 oxyhemoglobin/deoxyhemoglobin의 비가 커질수록 신호의 크기가 커진다. 예를 들어 뇌가 활성화 되면 초기에는 oxyhemoglobin의 농도가 감소하나 이차적으로 뇌 혈류량이 증가하여 oxyhemoglobin의 양이 증가하게 된다. 이에 따라 fMRI의 신호가 증가한다. 이러한 기능 MRI의 가장 흔히 쓰이는 신호대비방법은 Brain Oxygen Level Dependent (BOLD) Signal 이다.

자기장의 크기가 증가할수록 BOLD 신호의 크기는 커진다. BOLD는 혈액의 산소화 정도와 관계되므로, 혈류에 의한 실질적

인 뉴런의 위치와 좀 떨어진 정맥류나 말초혈관까지 산소농도가 변화되어 결과적으로는 뇌실질 이외의 위치까지 신호변화를 줄 수 있다. 이러한 시간적 특성으로는 BOLD는 혈류와 관계된 이유로 실질적인 뉴런의 활성화 후 약 2초 내지 3초 정도의 시간 지연이 있으나 신호처리 기술의 발달로 인하여 이 같은 지역간의 시간 지연은 충분히 분석될 수 있다. 그러므로 여러 뇌 지역의 순차적인 활성도를 시간적으로 해상하자면 빠른 시간 해상도가 필요하다. 생리학적인 잡음(noise)은 fMRI의 결과에 막대한 영향을 끼친다. 이는 순환기 계통의 혈류의 박동이나 이에 따른 혈중 산소 농도량의 변화와 같은 신호의 주기적 변화로, 이 생리학적인 잡음을 경감시키기 위해 몇 가지 방법이 있으나 뇌의 복잡한 해부학적 구조와 혈류분포 때문에 생리학적 잡음을 100% 제거하기는 힘들다.

## 뇌에서의 통증의 전달

통증의 전달과정을 보면 크게 3단계로 나누어 볼 수 있다. 첫 번째는 말초 조직에서의 유해자극으로 조직손상에 의한 화학적 자극이 신경말단에서 전기적인 에너지로 변환하는 과정이고, 두 번째는 이 자극이 말초에서 일차 구심성 신경섬유를 통해 척수후각까지의 전달과정이고, 세 번째는 척수에서 2차와 3차구심성 신경섬유를 통해 시상, 대뇌까지 전달하는 것이다(14). 이중 말초에서의 유해자극을 nociceptor에서 전기적인 에너지로 전환하는 과정과 일차구심성 신경섬유를 통해 척수후각까지의 통증의 전달과정에 대해선 현재 어느 정도 알려졌다. 말초 조직이 손상을 받으면 조직내부에서 kinin, bradkinin과 같은 화학물질이 유리되고 이는 신경섬유 내 G-Protein 수용체에 작용해서 세포 내로 Na<sup>+</sup>이온과 Ca<sup>++</sup>이온의 유입을 원활하게 해 통증을 전달하는 신경세포를 활성화시키고 이로 인해 척수세포를 흥분시키는 많은 아미노산과 peptide가 분비된다. Substance-P, vasoactive intestinal peptide, somatostatin, calcitonin gene related peptide와 같은 신경전달물질들이 통증전달과정에 관여를 하고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 시상에서 대뇌피질까지의 통증의 전달에 대해

선 아직 잘 모르고 있다. 그러나 최근에 기능적 뇌 영상 장치를 이용한 실험으로 통증에 대한 뇌의 반응이 밝혀지고 있다. 현재까지 발표된 논문에 의하면 유해자극에 대한 부분적인 뇌혈류량의 증가는 감각중추인 일차 체감각영역, 이차 체감각영역, 운동영역, 보완운동영역, 전대상회(anterior cingulate gyrus), 전두엽영역, 편도체(amygdala), insular, 시상 등에서 관찰되어지고 있다(Figure 6). 특히 최근에는 ACG가 많이 언급되고 있다. 이러한 연구결과는 뇌에서의 통증의 전달과 통증의 조절이 뇌의 감각적인 부분 뿐만 아니라 정서적인 부분과 인지적인 부분과도 밀접한 관계가 있는 것을 나타내고 있다(2, 15~20).

## 결 론

현재까지는 뇌기능 영상 장치가 기초의학적인 활용에 비하면 아직 임상 적용은 초보단계에 있다. 그러나 앞으로 기술적 발전과 함께 뇌의 각종 활성화를 용이하게 유도할 수 있는 여러 가지 자극방법이나 도구가 개발되면 보다 많은 뇌기능을 영상화 할 수 있을 것이며, 영상화 할 뇌기능 대상은 지각, 운동, 기억, 언어 등의 기능에서 출발하여 감정, 의식, 정서, 마음까지 조사대상이 넓어지고 있다. 이러한 연구결과들을 보건대, 뇌기능 영상 장치가 통증의 진단이나 평가를 내리는데 앞으로 유용한 수단이 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Apkarian AV, and Shi T. Thalamocortical connections of the cingulate and insula in relation to nociceptive inputs to the cortex. In: Ayrapetian A, Apkarian AV, eds. Pain Mechanisms and Management, Series. Amsterdam: IOS Press, 1997: 212-220.
2. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn Sci 2000; 4: 215-222.
3. Wall PD, and Melzack R. Introduction to Pain. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain, 4th ed Series. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1999: 1-8.
4. Heeger DJ, Ress D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? Nat Rev Neurosci 2002; 3: 142-151.
5. Jones AK, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RS.



- (1991). Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc. R. Soc. Lond., Ser. B: Biol Sci* 1991; 244: 39-44.
6. Josephs O, Turner R, Friston K. (1997). Event-related fMRI. *Hum Brain Mapp* 1997; 5: 243-248.4.
  7. Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 2002; 125: 310-319.
  8. Becerra LR, Breiter HC, Stojanovic M, Fishman S, Edwards A, Comite AR, Gonzalez RG, Borsook D. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med* 1999; 41: 1044-1057.
  9. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994; 71: 802-807.
  10. Cho ZH, Chung SC, Jones JP, Park JB, Park HJ, Lee HJ, Wong EK, Min BI. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 2670-2673.
  11. Cho ZH, Chung SC, Lim DW, Wong EK. Effects of the acoustic noise of the gradient systems on fMRI-a study on auditory, motor, and visual cortices. *Magn Reson Med* 1998; 39: 331-335.
  12. Gilles Bonvento, Nicola Sibson, Luc Pellerin. Does glutamate image your thought? *Trends in neurosciences* 2002; 25 : 359-364.
  13. Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc London B Biol. Sci* 1999; 354: 1155-1163.
  14. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
  15. Cho ZH, Son YD, Kang CK, Han JY, Wong EK, Kim KH, Yim YK, Bai SJ, Lee UJ, Sung KK, Kim KW. Pain dynamics observed by fMRI: differential regression analysis technique. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 273-283.
  16. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-Imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295: 1737-1740.
  17. Posner MI, Raichle ME. The neuroimaging of human brain function. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 763-764.
  18. Posner MI, Rothbart MK. Attention, self-regulation and consciousness. *Proc R Soc Lond, Ser. B: Biol Sci* 1998; 353: 1915-1927.
  19. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001; 293: 311-315.



### Peer Reviewers' Commentary

통증은 다변적 요인이 있기 때문에 객관적 평가가 어렵고, 임상적으로 통증의 평가는 많은 부분이 환자의 주관적인 증상 호소에 의존할 수밖에 없었다. 아울러 통증은 분자 수준 또는 일반적인 생리학적인 연구 방법으로 규명하기 어려운 특성을 갖고 있다. 또한 환자 개개인에 따라 통증 크기와 양상이 달라지기도 하기 때문에 동물 연구나 임상 연구 결과를 통증 진단과 치료에 적용할 때 많은 의견이 상충하고 있다. 더구나 최근 통증의 전달과 조절이 단순히 뇌의 감각적인 부분만 작용하는 것이 아니라 정서적인 면 등 다른 여러 요인에 의하여 영향을 받는다는 사실이 입증되고 있다. 또한 통증은 뇌에서 인지되는 감각이기 때문에 비침습적인 방법으로 뇌 기능을 평가할 수 있는 영상 장치들이 임상에 도입된다면 통증에 대한 이해의 폭이 매우 넓어지리라는 기대가 커지고 있다. 또한 앞으로 많은 연구가 진행되어 통증과 관련된 뇌 기능 변화에 대한 데이터가 충분히 축적되고, 임상적인 유용성이 입증된다면, 뇌 기능 영상 장치들이 통증으로 고통 받는 환자들을 구제할 수 있는 방법을 찾을 수 있게 해 주는 절대적인 도구로서 큰 역할을 기대할 수 있을 것이다. 그 일환으로 통증과 관련된 뇌의 기능을 영상화하는 방법이 진일보하고 있다는 것은 획기적인 일이며 환영할 일이다. 이 강좌를 통해 뇌 기능영상장치를 이용한 통증연구는 통증과 관련된 뇌기능 변화의 중요한 정보를 제공하여 통증의 진단과 평가를 객관적으로 가능하게 할 것으로 기대된다. 그러나 아직까지는 초보적인 단계에 있으므로 보다 기술적인 발전이 시급한 일이고 이에 임상경험이 접목된다면 통증의 평가와 진단은 물론 그 치유에 역사적 전환점이 될 것이라는 많은 문헌 검토에 거쳐 흥미롭고 충실한 정보를 제공한 인상적인 강좌로 인정된다.

[정리: 편집위원회]