

기능성 자기공명영상을 이용한 뇌기능 영상

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 마취통증의학 연구소

배 선 준

Cortical Observation by fMRI

Sun-Joon Bai, M.D.

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

서 론

인간의 뇌는 소우주에 비유할 만큼 아주 복잡하고 미묘하다. 이 미묘한 뇌의 기능을 영상화하기 위해서 몇 가지 방법이 개발되었는데, 방사선 동위원소로 label된 약품을 주사하여 뇌의 특정 신진대사량을 보는 Positron Emission Tomography (PET)이나 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), 그리고 뇌의 전기적인 활동과 이에 따른 자기적 변화의 위치를 영상화하는 Electroencephalography (EEG), Magneto-encephalography (MEG) 등이 있다. 최근에 개발된 Positron Emission Tomography (PET)이나 functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)의 등장은 이러한 면에서 뇌에 관한 연구를 하는 학자들에게 커다란 도움을 주고 있고 현재에도 이러한 뇌 기능적 자기공명영상을 이용한 많은 연구결과들이 보고되고 있다.

뇌는 어떠한 기능을 수행하기 위하여 특정부위의 뇌 신경 활동이 항진되면 이와 함께 그 부위의 국소적 뇌 혈류 및 대사가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 생리적 변화를 이용하여 뇌에 국소적 신경활성화가 생기는 위치를 mapping 할 수 있다. mapping 대상 뇌기능은 지각, 운동, 기억, 언어 등의 기능에서 출발하여 최근 감정, 정서, 사회적 인식, 도덕

적 판단, 의식, 마음까지 조사대상이 넓어지고 있다.

fMRI는 1990년 초에 개발된 이후, 뇌기능에 수반되는 cerebral blood flow, cerebral blood volume과 부분적인 혈중 산소 농도의 변화를 이용 방사능을 가진 PET이나 SPECT에 사용되는 신타비용 약품을 사용하지 않고 뇌 기능의 영상화를 가능하게 한다. 또한 다른 영상기법보다 공간 그리고 시간 해상력이 우수하면서 non-invasive하다는 장점이 있다. 특히 fMRI data processing의 발달로 인하여 뇌에서의 신경신호 처리에 대한 dynamic change를 관찰할 수 있게 되었으며 특정한 신경경로의 인식과 신경전달기전에 대한 경과를 보다 더 잘 이해할 수 있게 되었다.

Glucose and Oxygen metabolism & Functional Neuroimaging

19세기말 영국의 Charles Sherrington경이 뇌의 어느 부위가 일을 하면 그 부위의 혈류량이 증가한다고 발표하였다. 즉 뇌의 어느 부위가 일을 하면 그 부위의 에너지 요구량이 늘어나고, 이를 충족시키려면 에너지원인 glucose와 산소가 들어와야 하는데 이것이 뇌혈류량을 증가시킨다. Functional brain imaging technique는 뇌의 glucose utilization, oxygen consumption, blood flow의 변화를 이용해 neural activity를 imaging할 수 있다.

사실은 뇌의 glucose utilization, oxygen consumption, blood flow의 변화는 매우 복잡하고 아직 잘 알려지지 않은 부분도

접수: 2004년 6월 7일
책임저자: 배선준, 서울 서대문구 신촌동 134(120-749)
연세대학교 의과대학 마취통증의학교실
Tel: (02) 361-6449, Fax: (02) 312-7185
E-mail: sjbail@yumc.yonsei.ac.kr

많다. 현재까지 알려진 사실은 glutamate가 중요한 역할을 한다는 것이다. 뇌신경세포의 80%가 흥분성 뇌신경세포이고 이중 90%가 glutamate를 분비한다. Glutamate가 신경세포 밖으로 분비되고 재흡수 되는 과정에서 에너지를 필요로 하고 이러한 과정이 neuronal activity를 향상시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다.

Glutamate가 presynaptic neuron에서 분비가 되면 postsynaptic receptor인 AMPA나 NMDA receptor에 작용을 해서 Na⁺이온과 Ca⁺⁺이온을 세포 안으로 통과시켜 신경세포를 depolarize 시킨다. 이때, 신경세포 내에 과도한 Ca⁺⁺이온이 들어오면 신경세포가 죽게 됨으로 세포 밖으로 분비된 glutamate는 즉각적으로 신경세포를 둘러싸고 있는 glial cell인 astrocyte로 흡수된다. 즉 glutamate transporter가 작용을 해서 glutamate를 astrocyte내로 들어 보내는데 이때 Na⁺이온 3개가 같이 astrocyte내로 따라 들어가게된다. 이 들어간 Na⁺이온은 Na pump를 통해 세포 밖으로 나가게 되는데 이때 에너지를 소비함으로써 astrocyte내 ATP의 감소가 오게 되고 이로 인해 astrocyte에 있는 glucose transporter가 열려 혈관으로부터 glucose가 astrocyte내로 들어오게 된다. 최근에 Magistretti가 발표한 바에 의하면 astrocyte내에선 산소가 있는 상황인데도 불구하고 glycolysis만 일어나 2개의 ATP만을 생성하여

하나의 Na pump작동하는데 사용하고 다른 하나의 ATP는 glutamate가 glutamine으로 바뀌는데 사용된다. 그리고 이때 생성된 lactic acid는 천천히 신경세포로 건너가 oxidative phosphorylation을 거쳐 34개의 ATP를 생성한다. 이러한 과정이 뇌신경세포에서의 에너지 요구량과 공급을 조절하지 않나 생각하고 있다. 즉 에너지대사과정에서 초기에는 glycolysis만 일어나고 그 후 천천히 산소가 필요한 에너지 metabolism이 일어난다(Fig. 1).

Functional Brain Imaging Device

최근에 medical science의 발전과 더불어 medical engineering 분야도 많은 발전을 하였다. 특히 Computerized Tomography (CT)나 Positron Emission Tomography (PET), functional Magnetic Resonance Imaging (f-MRI)의 등장은 brain연구에 많은 도움을 주었고, 주고 있다. 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 mass의 진단을 가능하게 했다. 1975년 첫

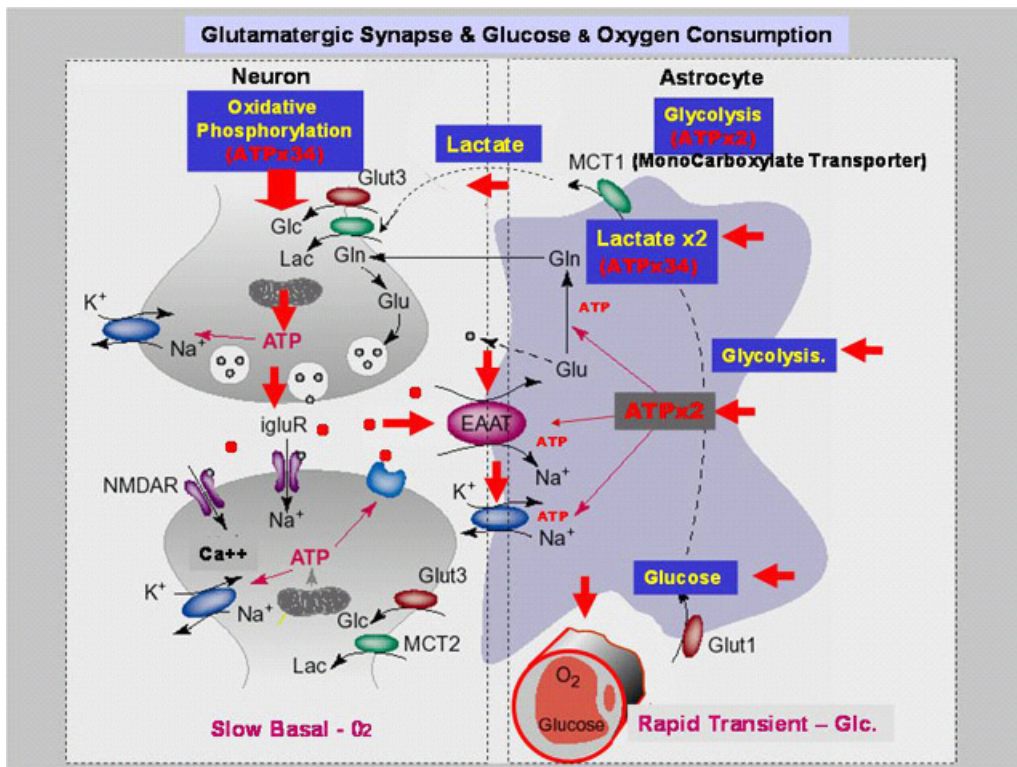


Fig. 1. Putative mechanisms involved in neurometabolic and neurovascular coupling during functional activation.

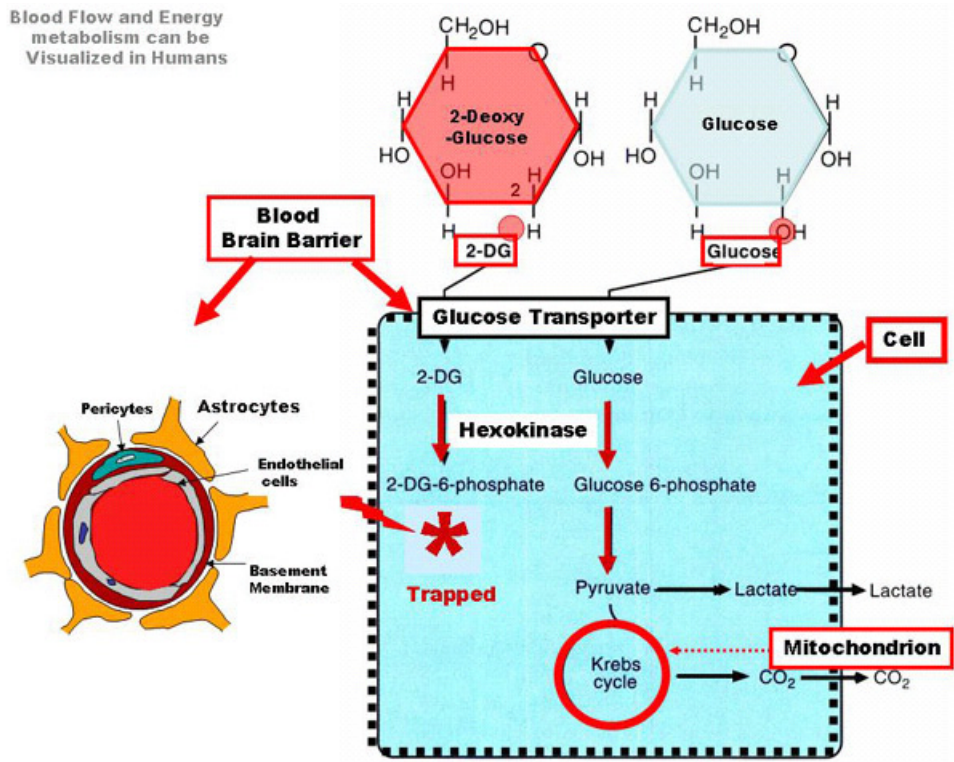


Fig. 2. Positron emission tomography.

번째 functional brain imaging device인 PET이 등장하였다. PET은 glucose utilization과 방사선동위원소 등을 이용한 것으로 보통 glucose는 brain내에서 H₂O와 CO₂로 완전히 대사가 되지만 isotope와 함께 특수한 효소를 첨가하면 brain 내에서 더 이상 대사되지 않고 남아있어 이 방사선 동위원소가 발생시키는 positron과 샘플의 electron이 만나면 이들의 질량과 존재는 annihilation이라는 기전으로 없어지고 이들의 에너지에 해당하는 감마선이 양방향으로 발생된다. PET은 이 감마선을 생기는 위치를 알아내는 것이다(Fig. 2).

PET tracer는 여러 가지를 다양하게 사용할 수 있다. 현재 알려진 것만해도 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 되풀이 촬영할 수 있다. 뇌활성화과제를 수행하는 2분 동안 방사성 물 (O-15 H₂O)을 주사하고 뇌에 도달한 순간부터 1분 동안의 영상을 합산 하여 활성화 당시의 영상으로 간주한다. 현재 통증에 관련해서는 carfentanyl에 binding된 carbon 11이 많이 사용되고 있다.

1973년 Lauterbur가 자기공명신호의 원리를 이용해 NMR이 발명하였다. 자기공명신호의 원리는 magnetic moment의

성질을 가지는 원소를 포함한 물질을 자기장에 위치시켜 놓으면 자기장과의 상호관계에 의하여 핵의 spin state가 몇 가지 정량화된 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 한국의 조장희 박사와 일본의 오가와 박사에 의해 동시에 f-MRI를 개발하였다. 이는 brain내 blood oxygen level를 이용한 것으로 다른 영상기법보다 공간, 그리고 시간해상력이 우수하면서 non invasive하다는 장점으로 brain연구에 새 지평을 열었다. f-MRI의 기법에는 여러 종류가 있으나 BOLD (brain oxygen level dependent)가 가장 기본적이며 널리 사용되는 기법이다 (Fig. 3). 뇌의 활성에 따라 그 부위의 혈류, 산소공급, glucose metabolism은 즉각적으로 증가한다. 그러나 뇌조직에서 산소를 소모하는 oxidative glucose metabolism은 즉각적으로 증가하지 못하여 초기에는 non-oxidative glucose metabolism이 주로 일어나다가 수분에 걸쳐 천천히 oxidative glucose metabolism의 비율이 증가하게 된다. 따라서 수분 동안은 증가된 산소를 모두 소모하지 못하는 시기이며 이때 잉여분의 oxyhemoglobin은 활성화된 뇌조직의 유출정맥계로 흘러 들

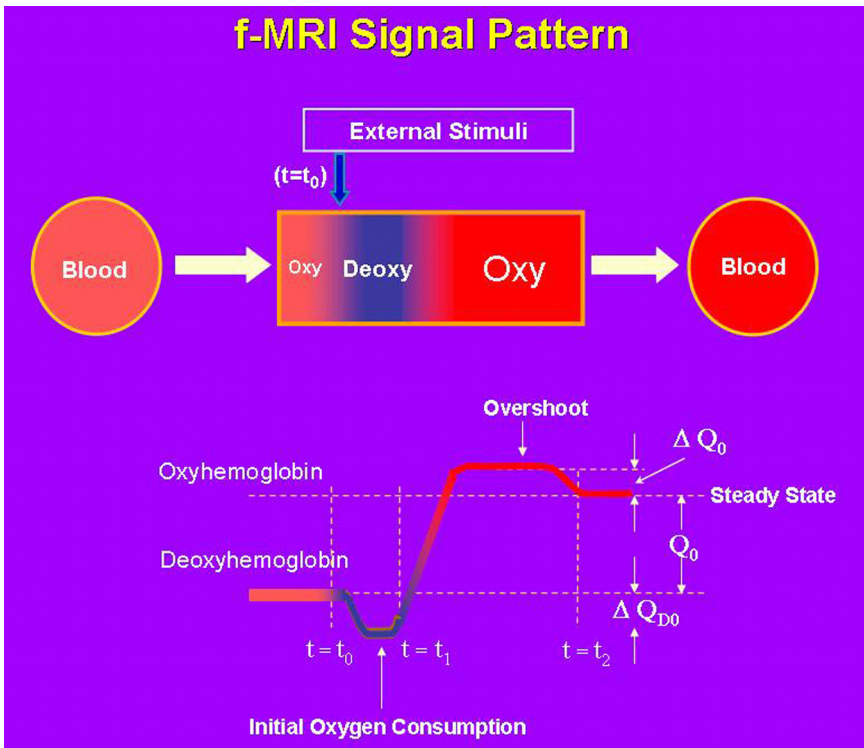


Fig. 3. The signal pattern of fMRI.

어가 이곳에서 deoxyhemoglobin의 농도를 상대적으로 낮게 만든다. Oxyhemoglobin은 산소원자가 hemoglobin속의 Fe원자들 사이에 위치함으로써 산소원자가 결합된 deoxyhemoglobin 보다 자기장에 관한 susceptibility가 감소하게 된다. susceptible한 정도에 따라 자기공명 신호의 크기가 바뀌는데 susceptible할수록 스핀의 dephasing (위상 각이 흩어지는 정도)이 커지고, 이는 신호의 절감을 의미한다. 즉 oxyhemoglobin/deoxyhemoglobin의 비가 커질수록 신호의 크기가 커진다. 예를 들어 뇌가 활성화되면 초기에는 oxyhemoglobin의 농도가 감소하나 이차적으로 뇌혈류량이 증가하여 oxyhemoglobin의 양이 증가하게 된다. 이에 따라 fMRI의 신호가 증가한다.

Brain Oxygen Level Dependent (BOLD) Signal

자기장의 크기가 증가할수록 BOLD 신호의 크기는 커진다. BOLD는 oxygenation의 정도와 관계되므로, 혈류에 의한 실질적인 뉴런의 위치와 좀 떨어진 정맥류나 venous sinus까지 oxygenation이 변화되어 결과적으로는 brain parenchyma 이외의 위치까지 신호변화를 줄 수 있다. 이는 'in-flow effect'로 불리며 정확한 기능의 위치판단에 장애가 될 수 있다. 뉴런의 활성화는 몇 개의 cluster나 개별적으로 일어나는

것으로 알려져 있고, 그러므로 이의 공간적 분포는 넓게는 cm부터 작게는 micrometer로 광범위하다. 예를 들어, 시각의 기능영역은 occipital lobe에 광범위하게 분포하나, occipital dominant column은 5-10mm의 길이로 0.5-1.2 mm의 폭으로 분포되어 있다. 기능 BOLD 신호의 공간 해상도는 SNR (signal-to-Noise Ratio)에 관계된다. 1.5T 에서는 최소 Voxel의 크기가 1.5±1.53 mm까지 보고된 실험이 있다. 강한 자기장에서는 더 큰 신호 대비가 가능하므로 보다 큰 공간해상도를 가질 수 있다.

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 시간지연은 충분히 분석될 수 있다. 그러므로 여러 뇌 지역의 순차적인 활성도를 시간적으로 해상하자면 빠른 시간 해상도가 필요하다. EPI sequence를 사용하면 슬라이스 당 약 100 msec의 시간이 소요되며 1초 미만의 시간 해상도는 대부분 경우 가능하다.

생리학적인 noise는 fMRI의 결과에 막대한 영향을 끼친다. 이는 순환기 계통의 혈류의 박동이나 이에 따른 혈중 산소 농도 량의 변화와 같은 신호의 주기적 변화로, 이 생리학적인 noise를 경감시키기 위해 몇 가지 방법이 있으나 뇌의 복

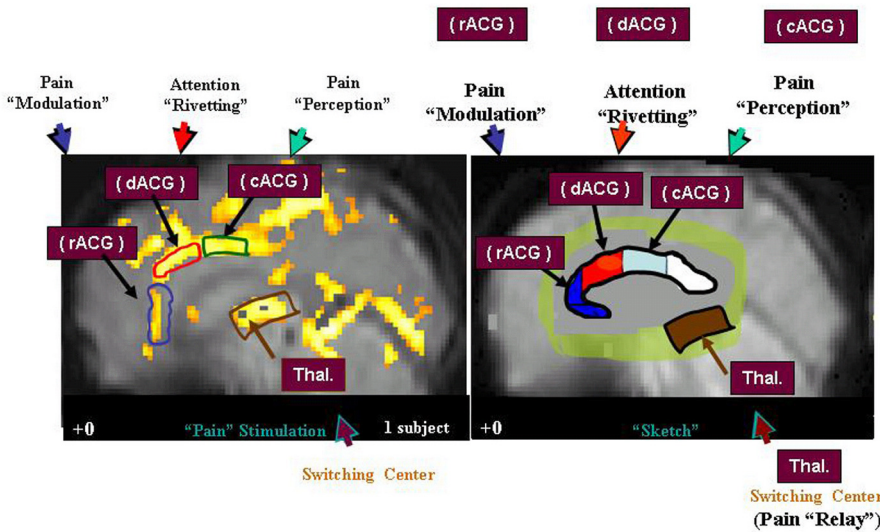


Fig. 4. Time-dependent cortical activation as a result of pain stimulation. At the left, an anatomical image of a mid-sagittal view is shown to indicate the locations of the various pain-related cortical areas, namely, the locations of the cingulate cortices (dACC, cACC, rACC), the supplementary (SMA) and primary motor (M) areas, and the thalamic nuclei. In the right, conventional fMRI activation image (data) obtained by pain stimulation overlaid on a mid-sagittal view image is shown. The cingulate cortices are believed to be the major cortical areas involved in pain signal processing. ACC, Anterior Cingulate Cortex; dACC, Dorsal ACC; cACC, Caudal ACC; rACC, Rostral ACC; SMA, Supplementary Motor Area; Thal, Thalamus, and M, Motor.

잡한 해부학적 구조와 혈류분포 때문에 생리학적 noise를 100% 제거하기는 힘들다.

Pain Dynamics Cortical Observation by f-MRI

통증을 얘기할 때 흔히 미에 대한 개념과 같다고 이야기를 한다. 즉 통증의 감각적인 면과 정서적인 면이 있다. 예전에는 감각적인 면을 중요시해서 통증의 전달과 조절을 신경 말단에서 척수까지의 경로로 설명을 했으나, 사람의 통증에 대한 속성을 설명하는 데는 실패를 하여 최근에는 뇌기능 영상기법을 이용해서 연구를 많이 시도하고 있다.

통증의 전달과정을 보면 크게 3단계로 나누어 볼 수 있다. 첫번째는 peripheral에서의 noxious stimuli을 nociceptor에서 전기적인 에너지로 전환하는 과정이고 두 번째는 이 자극을 일차구심성 신경섬유를 통해 척수후각까지의 전달과정이고 3번째는 척수에서 2차와 3차구심성 신경섬유를 통해 시상, 대뇌까지 전달하는 것이다.

이중 nociceptor에서의 통증의 전달과 척수에서의 통증의 전달에 대해선 현재 어느 정도 알려져 있으나 thalamus에서 cerebral cortex까지의 전달에 대해선 아직 잘 모르고 있다.

현재까지 발표된 논문에 의하면 감각중추인 Sensory area 1 (S1), S2, motor area, supplementary motor area, Anterior Cingulate Gyrus (ACG), prefrontal area, amygdale, insular, 등이 관여하지 않나 추측하고 있다. 특히 최근에는 ACG가 많이 언급되고 있다.

본 연구에서는 통증을 주었을 때 뇌에서 어떤 부위가 활

성화되는지 그 변화에 대해 fMRI를 이용해 알아보았다. 결과를 보면 통증자극을 준 후 약 20초 후에 먼저 dorsal ACG가 활성화되고 그 후 caudal ACG, rostral ACG가 활성화되는 것을 알 수 있다(Fig. 4) 이를 다시 해석하면 먼저 dorsal ACG는 통증이 왔을 때 주의력을 집중시키는 역할을 하고 caudal ACG에서는 실제로 통증을 느끼고 rostral ACG에서는 통증을 조절하는 역할을 하는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Apkarian AV, Shi T. Thalamocortical connections of the cingulate and insula in relation to nociceptive inputs to the cortex. In: Ayrapietian A and Apkarian AV eds. Pain Mechanisms and Management, Series. Amsterdam: IOS Press, 1997., pp 212-220.
2. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. Magn. Reson. Med 1992;25(2):390-397.
3. 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(Part 2):310-319.
4. 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(5):1044-1057.
5. Becerra LR, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D: Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. Neuron 2001;32(5): 927-946.
6. Buckner RL, Koutstaal W, Schacter DL, Dale AM, Rotte M, Rosen BR: Functional-anatomic study of episodic retrieval ii - selective averaging of event-related fmri trials to test the retrieval success hypothesis. Neuroimage 1998;7(3):163-175.
7. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn. Sci 2000;4(6):215-222.

8. 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(2):802-807.
9. 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(5):2670-2673.
10. 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(2):331-335.
11. Cho ZH, Na CS, Wong EK, Lee SH, Hong IK. Functional magnetic resonance imaging of the brain in the investigation of acupuncture. In: Stux G and Hammerslag R eds. *Clinical acupuncture-scientific bases*, Series. Berlin: Germany Springer, 2000, pp 83-96.
12. Cho ZH, Oleson TD, Alimi D, Niemtow RC. Acupuncture: The search for biologic evidence with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography techniques. *JAltern.Complem. Med* 2002; 8(4):399-401.
13. Cho ZH, Ro YM, Lim TH. NMR venography using the susceptibility effect produced by deoxyhemoglobin. *Magn. Reson. Med* 1992;28: 25-38.
14. Cho ZH, Ro YM, Park ST, Chung SC. NMR functional imaging using a tailored rf gradient echo sequence - a true susceptibility measurement technique. *Magn. Reson. Med* 1996;35(1):1-5.
15. Cho ZH, Son YD, Han JY, Wong EK, Kang CK, Kim KY, Kim HK, Lee BY, Yim YK, Kim KH. fMRI Neurophysiological Evidence of Acupuncture Mechanisms. *Medical Acupuncture* 2002;14(1):16-22.
16. 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. To be appeared in *J. Magn. Reson. Imaging*. 2003.
17. Dymond R, Norris DG, Pollmann S, Zysset S. Application of double voxel functional spectroscopy to event-related cognitive experiments. *Magn. Reson. Med* 1999;41(2):217-223.
18. Gilles Bonvento, Nicola Sibson, Luc Pellerin. Does glutamate image your thought? *Trends in neurosciences* 2002;25(7):359-364.
19. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat. Rev. Neurosci* 2002;3(2):142-151.
20. Jones AK, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RS. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc. R. Soc. Lond., Ser. B: Biol. Sci* 1991; 244(1309):39-44.
21. Josephs O, Turner R, Friston K. Event-related fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 1997;5(4):243-248.
22. Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain* 2000;85(3):359-374.
23. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng H, Brady TJ, Rosen R. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992;89(12):5675-5679.
24. 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.
25. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150:971-979.
26. Miezin FM, Maccotta L, Ollinger JM, Petersen SE, Buckner RL. Characterizing the hemodynamic response: Effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage* 2000;11(6 Part 1):735-759.
27. Ogawa S, Tank DW, Menon R, JMellermann, SKim, HMerkle, and KUgurbil. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992;89(13):5951-5955.
28. Paus T. Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. *Nat. Rev. Neurosci* 2001;2(6):417-424.
29. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia - Imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295(5560): 1737-1740.
30. Phelps ME, Mazziotta JC. Positron Emission Tomograph and brain imaging. *Science* 1985;228:299-809.
31. Posner MI, Raichle ME. The neuroimaging of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95(3):763-764.
32. Posner MI, Rothbart MK. Attention, self-regulation and consciousness. *Proc. R. Soc. Lond., Ser. B: Biol. Sci* 1998;353(1377):1915-1927.
33. Rosen BR, Buckner RL, Dale AM. Event-related functional MRI - past, present, and future. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95(3):773-780.
34. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991;251(4999):1355-1358.
35. Wall PD, Melzack R. Introduction to Pain. In: Wall PD and Melzack R eds. *Textbook of pain*, 4th ed Series. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999, pp 1-8.
36. 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(5528):311-315.