

## 뇌기능 영상장치를 이용한 통증의 평가

### New Trend of Pain Evaluation by Brain Imaging Devices

이성진\* · 배선준\*\*†

Sung-Jin Lee\* · Sun-Joon Bai\*\*†

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 마취통증의학연구소\*

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

**Abstract** : Pain has at least two dimensions such as somatosensory qualities and affect and patients are frequently asked to score the intensity of their pain on a numerical pain rating scale. However, the use of a unidimensional scale is questionable in view of the belief, overwhelmingly supported by clinical experience as well as by empirical evidence from multidimensional scaling and other sources, that pain has multidimensions such as sensory-discriminative, motivational-affective and cognitive-evaluative. 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 brainimaging devices allow us to evaluate the patients pain status and plan to treat patients objectively. Based on our findings we presented what are the new brain imaging devices and the results of study by using brain imaging devices.

**Key words** : Pain, multidimensional scaling, brain imaging devices, positron emission tomography, functional magnetic resonance imaging

**요약** : 통증은 다른 일반 감각과는 달리 감각적인 면과 정서적인 면이 있어, 인격, 기대, 암시, 과거 통증경험과 같은 개인의 심리적 특성이나 사회문화적 환경 등 여러 요인에 의해 크게 영향을 받는다. 이러한 환자의 주관적인 통증의 호소를 객관화하려는 노력은 여러 통증 치료 의사들한테 많이 시도되어 왔으나 아직도 정확한 객관적인 진단방법이 나타나고 있지 않다. 최근에 PET이나 fMRI의 등장은 이러한 면에서 통증에 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 신경활동이 항진되면 이와 함께 그 부위의 국소적 뇌 혈류 및 대사가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이러한 생리적 변화를 이용하여 뇌에 국소적 신경활성화가

† 교신저자 : 배선준(연세대학교 의과대학 마취통증의학교실)

E-mail : sjbail@yumc.yonsei.ac.kr

TEL : 02-2228-2421

FAX : 02-312-7185

생기는 위치를 mapping 할 수 있다. mapping 대상 뇌기능은 지각, 운동, 기억, 언어 등의 기능에서 출발하여 최근 감정, 정서, 사회적 인식, 도덕적 판단, 의식, 마음까지 조사대상이 넓어지고 있다. 본 발표에서는 이러한 뇌기능 영상기법에 대한 내용과 뇌기능 영상 기법을 이용하여 통증의 평가를 어떻게 할 수 있는지를 알아보려고 한다.

**주제어** : 통증, 뇌 기능적 자기공명영상, 통증의 평가

## 1. 서론

통증은 주관적인 개념이므로 이를 평가하고 감시하는 것은 통증치료 의사들한테 매우 어려운 과제 중에 하나이다. 통증자극이 주어지면 말초에서부터 중추신경계에 이르는 동안 매우 복잡한 기전과 다양한 상호작용을 거쳐 통증을 인지하게 된다. 그동안 통증에 관한 연구를 하는 많은 학자들이 동물 실험이나 분자적 수준에서 통증 감각의 처리과정을 규명하고자 노력하였다. 그러나 이러한 연구결과들만으로는 인간이 느끼는 통증을 다 설명할 수는 없다. 즉, 통증은 다른 일반 감각과는 달리 감각적인 면과 정서적인 면이 있어, 인격, 기대, 암시, 과거 통증경험과 같은 개인의 심리적 특성이나 사회문화적 환경 등 여러 요인에 의해 크게 영향을 받기 때문이다[1,4,26].

환자의 주관적인 통증의 호소를 객관화하려는 노력은 여러 통증 치료 의사들한테 많이 시도되어왔으나 아직도 정확한 객관적인 진단방법이 나타나고 있지 않다. 현재까지는 환자로부터 정확한 병력청취나 이학적 검사, 방사선검사, 신경 생리학적 검사, 정신과학적 검사, 진단적 감별 차단법, 체열차단법 등 많은 진단적 방법들을 종합적으로 시행하고 평가를 함으로써 객관화된 진단을 얻으려고 노력하고 있다[12,13,18].

최근에 PET이나 fMRI의 등장은 이러한 면에서 통증에 관한 연구를 하는 학자들에게 커다란 도움을 주고 있고 현재에도 이러한 뇌 기능적 자기공명 영상을 이용한 많은 연구결과들이 보고 되고 있다 [2,3,5-7]. 뇌는 어떠한 기능을 수행하기 위하여 특

정부위의 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 mapping 할 수 있다. mapping 대상 뇌기능은 지각, 운동, 기억, 언어 등의 기능에서 출발하여 최근 감정, 정서, 사회적 인식, 도덕적 판단, 의식, 마음까지 조사대상이 넓어지고 있다[15-17].

본 발표에서는 이러한 뇌기능 영상기법에 대한 내용과 뇌기능 영상 기법을 이용하여 통증의 평가를 어떻게 할 수 있는지를 알아보려고 한다.

## 2. Functional Brain Imaging Device

최근에 medical science의 발전과 더불어 medical engineering분야도 많은 발전을 하였다. 특히 Computerized Tomography(CT)나 Positron Emission Tomography(PET), functional Magnetic Resonance Imaging(f-MRI)의 등장은 뇌 연구에 많은 도움을 주었고, 주고 있다. 1972년 CT가 Godfrey Hounsfield와 Allan Cormac에 의해 발명이 되었다. 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 번째 functional brain imaging device인 PET이 등장하였다. PET은 glucose utilization과 방사선동위원소등을 이용한 것으로 보통 glucose는 뇌 안에서 H<sub>2</sub>O와 CO<sub>2</sub>로 완전히 대사가 되지만 방사선동위원소와 함께 특수한 효소를 첨가하면 뇌

안에서 더 이상 대사되지 않고 남아 있어 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. 1). 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. 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 줌

으로써(이를 인코딩한다고 한다) 우리가 원하는 영상을 얻을 수 있다.

1990년 초 한국의 조장희 박사와 일본의 오가와 박사에 의해 동시에 f-MRI를 개발하였다. 이는 뇌에서 blood oxygen level를 이용한 것으로 다른 영상기법보다 공간, 그리고 시간해상력이 우수하면서 비 침습성이라는 장점으로 뇌연구에 새 지평을 열었다. f-MRI의 기법에는 여러 종류가 있으나 BOLD (brain oxygen level dependent)가 가장 기본적이며 널리 사용되는 기법이다[21](Fig. 2). 뇌의 활성화 되면 그 부위의 혈류, 산소공급, glucose metabolism은 즉각적으로 증가한다. 그러나 뇌 조직에서 산소를 소모하는 oxidative glucose metabolism은 즉각적으로 증가하지 못하여 초기에는 non-oxidative glucose metabolism이 주로 일어나다가 수분에 걸쳐 천천히oxidative glucose metabolism의 비율이 증가하게 된다. 따라서 수분 동안은 증가된 산소를 모두 소모하지 못하는 시기이며 이때 잉여분의 oxyhemoglobin은 활성화된 뇌조직의 유출정맥계로 흘러 들어가 이곳에서 deoxyhemoglobin의 농도를 상대적으로 낮게 만든다. Oxyhemoglobin은 산소원자가 hemoglobin 속의 Fe원자들 사이에 위

**Positron Annihilation Coincidence Photon Detection**

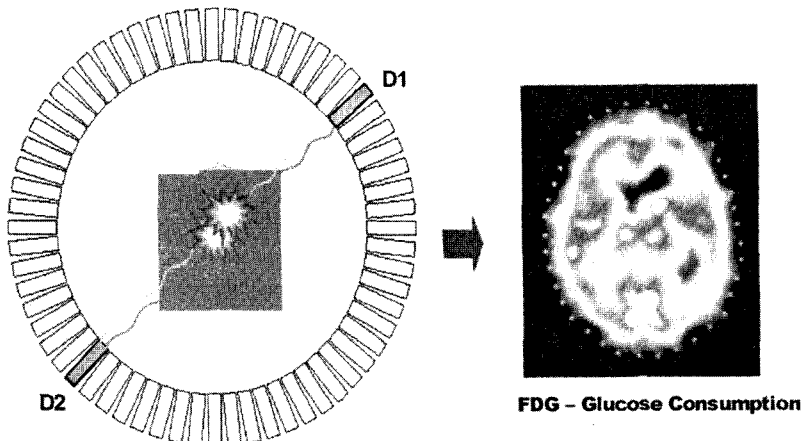


Figure 1. Positron emission tomograph-PET

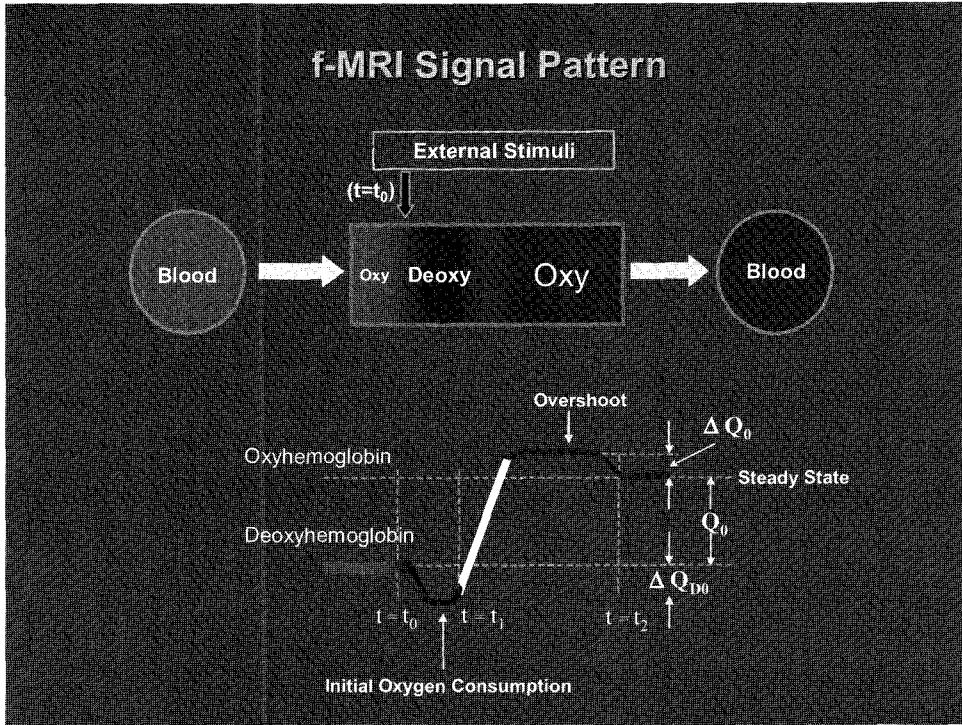


Figure 2. The signal pattern of fMRI

치함으로써 산소원자가 결핍된 deoxyhemoglobin 보다 자기장에 관한 susceptibility가 감소하게 된다.

susceptible한 정도에 따라 자기공명 신호의 크기가 바뀌는데 susceptible할수록 신호가 작아진다. 즉, oxyhemoglobin/deoxyhemoglobin의 비가 커질수록 신호의 크기가 커진다.

예를 들어 뇌가 활성화되면 초기에는 oxyhemoglobin의 농도가 감소하나 이차적으로 뇌 혈류량이 증가하여 oxyhemoglobin의 양이 증가하게 된다. 이에 따라 fMRI의 신호가 증가한다.

### 3. Glucose and Oxygen metabolism & Functional Neuroimaging

19세기 말 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 충족시키

려면 에너지원인 glucose와 산소가 들어와야 하는데 이것이 뇌 혈류량을 증가시킨다. 즉, functional brain imaging technique는 뇌의 glucose utilization, oxygen consumption, blood flow의 변화를 이용해 신경활성화를 영상화할 수 있다.

사실 뇌의 glucose utilization, oxygen consumption, blood flow의 변화는 매우 복잡하고 아직 잘 알려지지 않은 부분도 많다. 현재까지 알려진 사실은 glutamate가 중요한 역할을 한다는 것이다. 뇌신경세포의 80%가 흥분성 뇌신경세포이고 이 중 90%가 glutamate를 분비한다. Glutamate가 신경세포 밖으로 분비되고 재흡수되는 과정에서 에너지를 필요로 하고 이러한 과정이 신경활성화를 형성화시키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다[14].

Glutamate가 presynaptic neuron에서 분비가 되면 postsynaptic receptor인 AMPA(a-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazolepropionicacid)나 NMDA(N-methyl-D-aspartate) receptor에 작용을

해서 Na이온과 Ca이온을 세포 안으로 통과시켜 신경세포를 depolarize시킨다. 세포 밖으로 분비된 glutamate는 즉각적으로 신경세포를 둘러싸고 있는 glial cell인 astrocyte로 흡수된다. 즉, glutamate transporter가 작동을 해서 glutamate를 astrocyte내로 들어 보내는데 이때 Na이온 3개가 같이 astrocyte 내로 따라들어가게 된다.

이 들어간 Na이온은 Na펌프를 통해 세포 밖으로 나가게 되는데 이때 에너지를 소비함으로써 astrocyte 내 ATP의 감소가 오게 되고 이로 인해 astrocyte에 있는 glucose transporter가 열려 혈관으로부터 glucose가 astrocyte 내로 들어오게 된다.

최근에 Magistretti가 발표한 바에 의하면 astrocyte 내에선 산소가 있는 상황인데도 불구하고 glycolysis 만 일어나 2개의 ATP만을 생성하여 하나는 Na펌프가 작동하는 데 사용하고 다른 하나의 ATP는 glutamate가 glutamine으로 바뀌는 데 사용된다[19].

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 glycolysis 만 일어나가 그 후 천천히 산소가 필요한 에너지 metabolism이 일어난다(Fig. 3).

이러한 과정에서 PET은 glucose utilization과 방사선동위원소 등을 이용한 것으로 보통 glucose는 뇌에서 H<sub>2</sub>O와 CO<sub>2</sub>로 완전히 대사가 되지만 동위원소와 함께 특수한 효소를 첨가하면 뇌에서 더 이상 대사되지 않고 남아 있어 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. 또한 f-MRI는 뇌의 활성화에 따

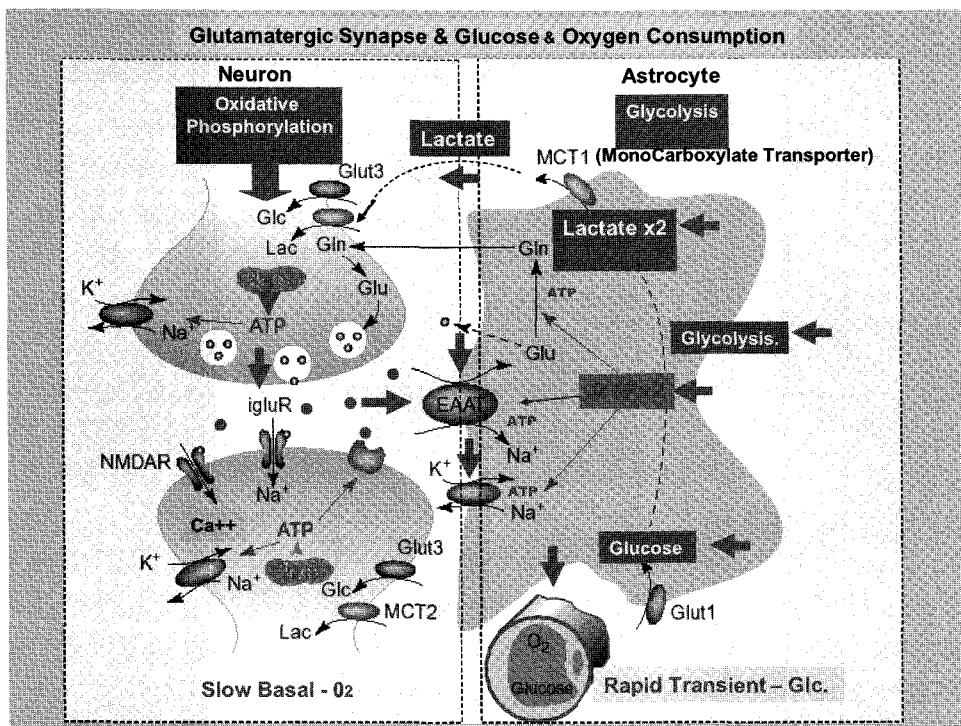


Figure 3. Putative mechanisms involved in neurometabolic and neurovascular coupling during functional activation

라 증가된, 그러나 초기에는 사용되지 잉여분의 oxyhemoglobin을 이용하여 뇌의 활동을 영상화한다.

#### 4. Pain Dynamics; Cortical Observation by f-MRI

통증의 전달과정을 보면 크게 3단계로 나누어 볼 수 있다. 첫 번째는 peripheral에서의 noxious stimuli을 nociceptor에서 전기적인 에너지로 전환하는 과정이고 두 번째는 이 자극을 일차구심성 신경섬유를 통해 척수후각까지의 전달과정이고 세 번째는 척수에서 2차와 3차 구심성 신경섬유를 통해 시상, 대뇌까지 전달하는 것이다[20].

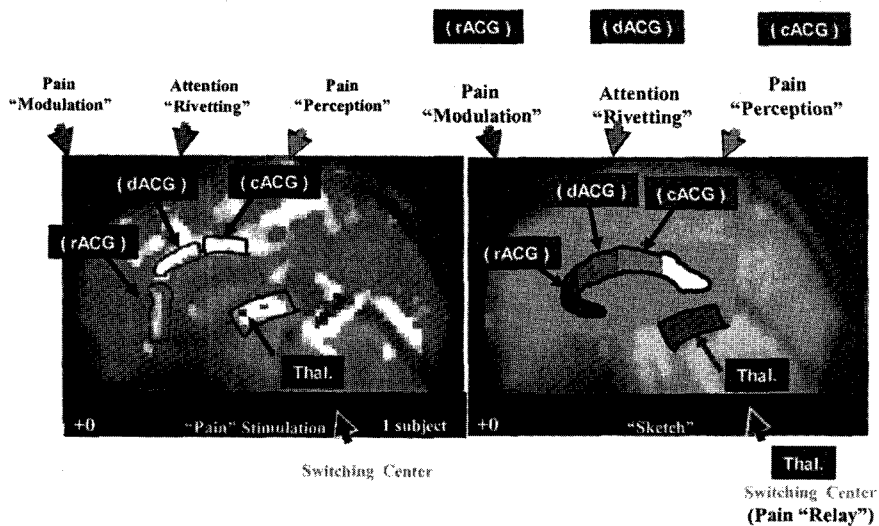
이 중 nociceptor에서의 통증의 전달과 척수에서의 통증의 전달에 대해선 현재 어느 정도 알려져 있으나 thalamus에서 cerebral cortex까지의 전달

에 대해선 아직 잘 모르고 있다.

현재까지 발표된 논문에 의하면 감각중추인 Sensory area 1(S1), S2, motor area, supplementary motor area, anterior cyngulate gyrus(ACG), prefrontal area, amygdale, insular, 등이 관여하지 않나 추측하고 있다[11,22,24,25,27].

최근에 본 연구진에서 fMRI를 이용해 50에서 52도에서 30초간의 통증자극을 주었을 때 뇌에서 어떤 부위가 활성화되는지 그 변화를 알아보았다.

결과를 보면 단순 통증에 의한 대뇌피질활성은 통증이 dorsal anterior cingulate cortex(dACC), caudal anterior cingulate cortex(cACC), rostral anterior cingulate cortex(rACC)와 같은 잘 알려진 대부분의 통증처리센터와 함께 supplementary motor, motor area를 활성화시킨다는 것을 명확하게 시사하고 있다(Fig. 4). 또한 시상은 통증 감각신호를



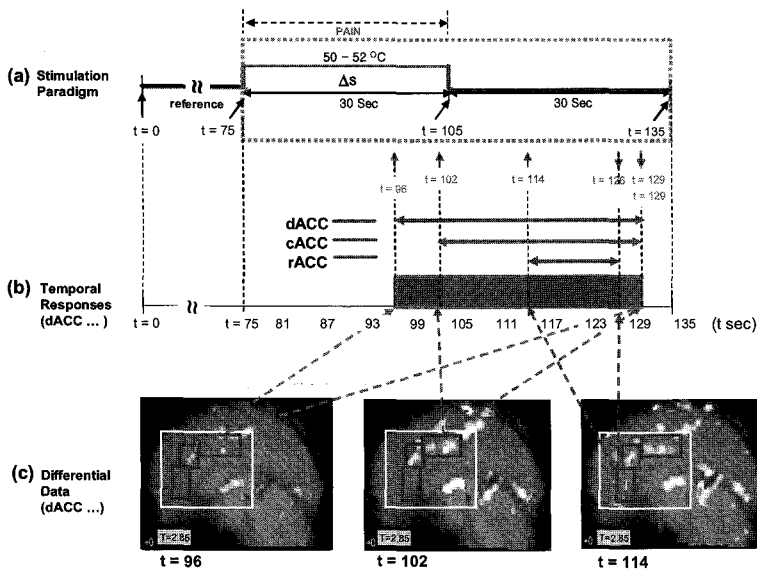
**Figure 4.** Time-dependent cortical activation as a result of pain stimulation. At the left, an anatomical image of a mid-sagittal view is shown to indicate the locations of the various pain-related cortical areas, namely, the locations of the cingulate cortices (dACC, cACC, rACC), the supplementary (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.

대상회(ACC)를 포함한 상위 대뇌피질로 전달하는 역할을 하는 곳이므로, 예상했던 바와 같이 시상부위가 활성화되어 나타나 있다. 또한 시간에 따른 활성화의 변화를 보면 통증자극을 준 후 먼저 thalamus와 dorsal ACG가 활성화되고 그 후 caudal ACG, rostral ACG가 활성화되는 것을 알 수 있다 (Fig. 5). 이를 다시 해석하면 먼저 dorsal ACG는 통증이 왔을 때, 정신을 집중시키는 역할을 하고 caudal ACG에서는 통증을 느끼고, rostral ACG에서는 통증을 조절하는 역할을 하는 것으로 생각된다.

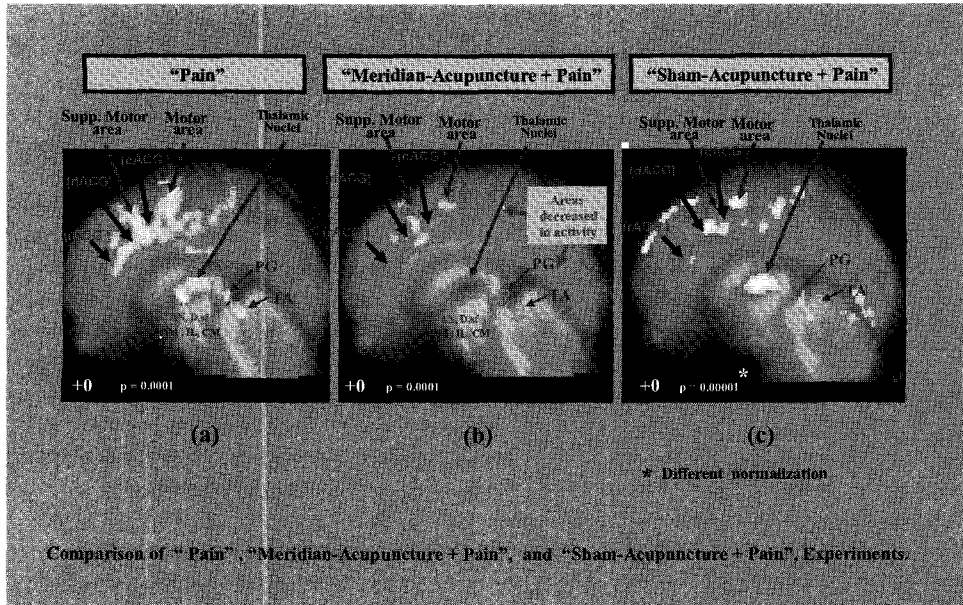
### 5. Pain and Acupuncture; Cortical Observation by f-MRI

단순 통증과 침을 놓은 후의 통증에 대한 최근의 fMRI영상관찰은 몇몇 흥미로운 결과를 보여주고 있으며 기초적인 침의 기전을 알 수 있는 단서를 제시하고 있다[8,9,10,11]. 단순 통증, 경혈침(Meridian-Acupuncture)+통증과 모의침(Sham-Acupuncture)+통증에 대한 가장 흥미로운 fMRI결과 가운데 하나가 Fig. 6에 나타나 있다.

위의 세 가지 실험 패러다임에 따른 실험결과에 대한 비교는 다음과 같은 결론을 제시해 주고 있다.



**Figure 5.** Time dependent activation patterns calculated from Fig. 4 are plotted and shown. (a) Stimulation paradigm. (b) Plots of the time course data of the selected voxels within each region of interest, the dACC, the cACC, and the rACC. (c) Activation patterns of the dACC, the cACC, and the rACC. Only the voxels over threshold value in T-value are plotted and the T-values lower than threshold were set to zero. As it is detailed in (b) and (c), first, dACC is activated and rapidly progresses to the area of cACC. Activation of the dACC begins from  $t = 96$  and lasts until  $t = 129$  seconds. The next activation area as time progresses is seen in the cACC, starting from  $t = 102$  secs, and lasts until  $t = 129$  secs. Finally, activation of the rACC starts at  $t = 114$  secs, and lasts only until  $t = 126$  secs. Activation of the rACC follows closely with full activation of cACC and the activation duration is notably brief compared with other areas of the cingulate cortex. The role of rACC is believed to be of modulation and control of pain rather than perceptio



**Figure 6.** Comparison of the fMRI results of "Pain", "Meridian-Acupuncture+Pain", and "Sham-Acupuncture + Pain" experiments.

(a) The cortical activation by pain alone clearly demonstrates that the pain indeed activates most of the known pain processing centers such as the dorsal anterior cingulate cortex (dACC), caudal anterior cingulate cortex (cACC), and rostral anterior cingulate cortex (rACC) together with the supplementary motor and primary motor areas. (b) An activation pattern resulted from pain stimulation after the administration of "Meridian" acupuncture shows substantially decreased activity in most of the areas that were once activated by pain stimulation alone, namely, the dACC, the cACC, and the rACC. (c) Same as (b) with "Sham" acupuncture.

ACC = Anterior Cingulate Cortex, dACC = Dorsal ACC, cACC = Caudal ACC, rACC = Rostral ACC, SMA = Supplementary Motor Area, Thal = Thalamus, and M = Motor.

침을 놓은 후의 통증자극으로부터 얻어진 활성화 형태는 단순 통증에 의해서 운동영역과 더불어 가장 잘 활성화되는 dACC, cACC, rACC와 같은 대부분의 영역에서 크게 감소된 활성을 보여주며 시상 또한 활성이 감소되었다. 전통적으로 기술된 경혈에 근거한 침 시술에 의한 활성 변화는 침 시술이나 자극으로 인하여 통증처리 영역이 둔감화되었다는 것을 명확하게 시사하는 것이다. 그러나 이 실험결과는 고전 침 문헌에 명시된 경혈에 대하여 근거하여 실험한 것이고 전통적 침 이론에 기초하고 있다. 그러나 침의 경혈특이성(경락 이론에 따라 경혈이 특이성이 있다는 생각)은 많은 서양의학 연

구자들에게 이의를 불러일으켰으며 또한 논란의 초점이 되어 왔다. 본 연구진들은 이 경혈 특이성의 문제를 조사하기 위하여 의도적으로 전통적 경혈로부터 떨어져서 선택된 부위에 침 자극을 가하는 가상 침자극(Sham-Acupuncture) 실험을 하였으며 이 실험결과를 Fig.6(c)에 보여주고 있다. 전통 경혈 침자리에 침을 한 것과 가상 침자리에 침을 한 것 사이에는 놀랍게도 같은 활성 패턴이 나타나고 있다. 이러한 연구결과는 침의 경혈점 특이성(point specificity)은 적어도 진통효과 면에서는 의문시되고 있다는 것을 시사한다.



## 6. 결론

현재까지는 뇌 기능적 자기공명영상의 기초과학적인 활용에 비하면 아직 임상적용은 초보단계에 있다. 그러나 앞으로 기술적 발전과 함께 뇌의 각종 활성화를 용이하게 유도할 수 있는 여러 가지 자극 방법이나 도구가 개발되면 보다 많은 뇌기능을 영상화할 수 있을 것이며, 이러한 연구결과들을 보건대, 뇌 기능적 자기공명영상의 통증의 진단이나 평가를 내리는 데 앞으로 유용한 수단이 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- [1] Apkarian, A. V., & Shi, T. (1997). Thalamocortical connections of the cingulate and insula in relation to nociceptive inputs to the cortex. In: Ayrapetian A and Apkarian AV eds. Pain Mechanisms and Management, Series. Amsterdam: IOS Press, pp 212-20.
- [2] Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 125, 310-319.
- [3] Becerra, L. R., Breiter, H. C., Stojanovic, M., Fishman, S., Edwards, A., Comite, A. R., Gonzalez, R. G., & Borsook, D. (1999). Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn. Reson. Med.* 41, 1044-57.
- [4] Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.* 4, 215-22.
- [5] Casey, K. L., Minoshima, S., Berger, K. L., Koeppe, R. A., Morrow, T. J., & Frey, K. A. (1994). Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J. Neurophysiol.* 71, 802-7.
- [6] Cho, Z. H., Chung, S. C., Jones, J. P., Park, J. B., Park, H. J., Lee, H. J., Wong, E. K., & Min, B. I. (1998). New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95, 2670-3.
- [7] Cho, Z. H., Chung, S. C., Lim, D. W., Wong, E. K. (1998). Effects of the acoustic noise of the gradient systems on fmri - a study on auditory, motor, and visual cortices. *Magn. Reson. Med.* 39, 331-5.
- [8] Cho, Z. H., Na, C. S., Wong, E. K., Lee, S. H., & Hong, I. K. (2000). Functional magnetic resonance imaging of the brain in the investigation of acupuncture. In: Stux G and Hammershlag R eds. Clinical acupuncture-scientific bases, Series. Berling: Germany Springer, pp 83-96.
- [9] Cho, Z. H., Oleson, T. D., Alimi, D., Niemtzw. R. C.: Acupuncture. (2002). The search for biologic evidence with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography techniques. *J. Altern. Complem. Med.* 8, 399-401.
- [10] Cho, Z. H., Son, Y. D., Han, J. Y., Wong, E. K., Kang, C. K., Kim, K. Y., Kim, H. K., Lee, B. Y., Yim, Y. K., & Kim, K. H. (2002). fMRI Neurophysiological Evidence of Acupuncture Mechanisms. *Medical Acupuncture.* 14, 16-22.
- [11] Cho, Z. H., Son, Y. D., Kang, C. K., Han, J. Y., Wong, E. K., Kim, K. H., Yim, Y. K., Bai, S. J., Lee, U. J., Sung, K. K., & Kim, K. W. (2003). Pain Dynamics Observed by fMRI: Differential Regression Analysis Technique. *J. Magn. Reson. Imaging.* 18, 273-83.
- [12] Clark, W. C., Yang, J. C., Tsui, S. L., & Clark, S. B. (2002). Undimensional pain rating scales: a multidimensional affect and pain survey (MAPS) analysis of what they really measure.

- Pain, 98, 241-7.
- [13] Donohoe, C. D. (2001). Evaluation of the patient in pain. In: Waldman SD eds. *Interventional pain management*. 2nd ed. 83-94.
- [14] Bonvento, G., Sibson, N., & Pellerin, L. (2002). Does glutamate image your thought? *Trends in neurosciences*, 25, 359-64.
- [15] Heeger, D. J., & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 142-51.
- [16] Jones, A. K., Brown, W. D., Friston, K. J., Qi, L. Y., & Frackowiak, R. S. (1991). Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc. R. Soc. Lond., Ser. B: Biol. Sci.* 244, 39-44.
- [17] Josephs, O., Turner, R., & Friston, K. (1997). Event-related fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 5, 243-8.
- [18] Longmire, D. R. (1996). Evaluation of the Pain Patient. In: Rajpp. *Pain Medicine: a comprehensive review*. Mosby; St. Louis. 26-45.
- [19] Magistretti, P. J., & Pellerin, L. (1999). Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos. Trans. R. Soc. London B Biol. Sci.* 354, 1155-63.
- [20] Melzack, R., Wall, P. D.: Pain mechanisms. (1965). a new theory. *Science* 150, 971-9.
- [21] Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89, 5951-5.
- [22] Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia - Imaging a shared neuronal network. *Science*, 295, 1737-40.
- [23] Phelps, M. E., & Mazziotta, J. C. (1985). Positron Emission Tomograph and brain imaging. *Science*, 228, 299-309.
- [24] Posner, M. I., & Raichle, M. E. (1998). The neuroimaging of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 763-4.
- [25] Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Proc. R. Soc. Lond., Ser. B: Biol. Sci.* 353, 1915-27.
- [26] Wall, P. D., & Melzack, R. (1999). Introduction to Pain. In: Wall PD and Melzack R eds. *Textbook of pain*, 4th ed Series. Edinburgh: Churchill Livingstone. pp 1-8.
- [27] Zubieta, J. K., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, Y., Kilbourn, M. R., Jewett, D. M., Meyer, C. R., Koeppe, R. A., & Stohler, C. S. (2001). Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 293, 311-5.

원고접수 : 2005. 10. 20

수정접수 : 2005. 11. 2

게재확정 : 2005. 11. 3