

활성자극 파라다임 fMRI에서 저주파요동 성분분석

나 성 민¹ · 박 현 정² · 장 용 민^{1,3}

목적 : 활성자극 파라다임을 사용한 기능적 자기공명영상 데이터에서 자발적 요동에 해당하는 저주파 BOLD 신호의 존재여부를 규명해 보고자 하였다.

대상 및 방법 : 20명의 여자 양궁선수들과 양궁 경험이 없는 23명의 여자들을 대상으로 finger-tapping 파라다임은 30초간의 운동기와 휴지기를 3회 반복하였다. 혈액산소수준의존(BOLD) fMRI 영상은 3.0 T MR 기기에서 경사자장 반향 EPI 영상을 해부학적 영상은 3차원 T1 강조영상을 사용하였다. 뇌활성화 차이는 SPM-5를 사용하여 분석하였고 저주파 요동성분을 찾기 위해 GIFT 프로그램을 사용하였다.

결과 : 두군 모두에서 finger-tapping에 따라 대뇌좌측의 주운동영역과 보조운동영역 그리고 우측 소뇌에서의 활성화가 관찰되었다. GIFT를 사용한 ICA 분석에서 피검자들의 반측 감각운동망, 동측 감각운동망 그리고 인지기능과 연관된 신경망에 해당하는 독립적인 성분들이 구별되었다.

결론 : Finger-tapping fMRI 데이터에서 BOLD 신호의 자발적 요동에 해당하는 저주파 신호 성분들을 ICA 기법을 사용하여 분리해 낼수 있었고 이러한 독립성분들이 일차운동감각 신경망 그리고 운동 인지기능을 담당하는 신경망의 휴지기 신경활동을 나타낸다는 사실을 규명할 수 있었다.

서 론

현재까지 시행되고 있는 고식적인 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging: fMRI) 기법은 주로 특정한 활성자극(active stimulation)을 주고 자극에 반응하는 뇌영역을 규명하는 방법이 대부분이다 (1, 2). 최근 특정한 자극이 주어지지 않은 휴지상태(resting-state)에서도 자발적으로 요동하는 혈액산소수준의존(blood oxygen level dependent: BOLD) 신호가 존재하며 이러한 BOLD 신호의 자발적 요동(spontaneous fluctuation)은 뇌대사의 대부분을 차지하는 자발적 신경활동(spontaneous neuronal activity)을 반영하는 것으로 해석되고 있다 (3-5). BOLD 신호의 자발

적 요동은 매우 낮은 주파수 영역에서 일어나는 것으로 알려져 있으며 자발적 요동 성분을 찾기 위해서는 활성자극이 주어지지 않은 휴지상태에서 BOLD 신호를 측정후 0.01에서 0.1 Hz 영역의 저주파 신호를 분리한 후 동일한 양상(pattern)으로 자발적 요동을 나타내는 뇌영역을 표시하게 되는데 이를 휴지상태 기능적 자기공명영상(resting-state fMRI) 이라 한다.

본 연구에서는 활성자극 파라다임을 사용한 고식적인 기능적 자기공명영상 데이터에서 BOLD 신호의 자발적 요동에 해당하는 저주파 BOLD 신호의 존재여부를 규명해 보고자 하였다. 고식적인 기능적 자기공명영상의 자극상태에서 발생하는 저주파 BOLD 신호의 규명은 자극에 대한 뇌활성화 영역과 자극과 상관없는 자발적 신경활동을 구분할 수 있다는 점에서 매우 중요한 의미를 가진다. 또한 자극상태에서 발생하는 자발적 신경활

대한자기공명과학회지 14:115-120(2010)

¹경북대학교 대학원 의용생체공학과

²제주대학교 수의과대학

³경북대학교병원 영상의학과

본연구는 보건복지가족부 보건의료연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임 (A092106)

접 수 : 2010년 11월 1일, 수 정 : 2010년 11월 5일, 채 택 : 2010년 11월 8일

통신저자 : 장용민, (700-721) 대구광역시 중구 삼덕동 50, 경북대학교병원 영상의학과

Tel. (053) 420-5471 FAX. (053) 422-2677

동인 저주파 BOLD 신호를 나타내는 뇌영역이 전문가 집단과 대조군 사이에 차이를 보이는지 알아보기 위해 단순한 감각운동 (sensorimotor) 활성화 자극 패러다임인 finger-tapping 패러다임을 사용하여 저주파 BOLD 신호를 나타내는 뇌영역이 양군 선수군과 대조군 사이에 차이를 보이는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

가. 대상

20명(평균나이: 28.9세)의 오른손잡이 여자 양군선수들과 대조군으로 양군 경험이 없는 23명(평균나이: 26.3세)의 오른손잡이 여자들을 대상으로 하였다. 두 군간 나이차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.49$). 선수군과 대조군 모두 과거 신경학적 병력이 없고 현재 뇌신경계에 영향을 미칠수 있는 약물을 복용하지 않는 사람을 대상으로 하였다. 모든 대상자는 연구의 목적과 방법에 대하여 충분히 이해하였으며 자발적 동의 후, 실험에 참가하였다.

나. 활성화 자극 패러다임 및 기능적 자기공명영상 데이터 획득

대상자들은 몸의 움직임을 최소화하기 위해 고정기구를 사용하였다. finger-tapping 패러다임은 운동기동안에 오른손 엄지를 제외한 네 손가락을 “첫번째 손가락(1)-세번째 손가락(3)-두번째 손가락(2)-네번째 손가락(4)”의 순서로 반복적으로 두드리는 동작을 시행하고 휴지기동안에는 동작을 멈추었다. 30초간의 운동기와 30초간의 휴지기를 반복하였으며 각각의 운동기와 휴지기는 3회 반복하였으며 총 3분이 소요되었다.

혈액산소수준의존(BOLD) fMRI 영상은 3.0 T MR 기기 (VHi, GE healthcare, USA)에서 8채널 두부코일을 사용하여 경사자장 반향 EPI 기법을 적용하였다. 영상획득 파라미터는 TR/TE = 2 sec/30 ms, FOV 220 mm, matrix 64×64, slice thickness 4 mm로 하였으며 모든 영상은 전교련과 후교련을 연결한 선(AC-PC line)에 평행이 되도록 경축면(transaxial)으로 촬영하였다. 고해상도 해부학적 영상은 3차원 FSPGR T1 강조영상을 사용하여 획득하였다.

다. 기능적 자기공명영상 데이터 분석

(1) 활성화 자극 데이터 분석

Finger-tapping에 따른 운동기와 휴지기의 뇌활성화 차이는 MATLAB(Mathwork INC, Natick, MA, USA)에서 SPM-5 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)을 이용해 분석하였다. 기능적 영상 데이터는 분석에 앞서 움직임을 보정하기 위해 재정렬과 SPM에서 제공하는 Montreal Neurological Institute (MNI) 템플릿에 맞추어 규격화(normalization) 하였다.

뇌 활성화 차이는 일차적으로 개별 데이터를 분석한후 랜덤 효과분석법을 사용하여 군별 그룹분석을 시행하였다. 또한 다중

비교에 따른 1종 오류인 false positive error를 보정하기 위해 false discovery rate(FDR) 보정을 시행하였으며 통계적으로 $p < 0.05$ (FDR corrected)일 때 의미있게 활성화 된 영역으로 간주하였다.

(2) 저주파 요동성분 분석

기능적 자기공명영상 데이터로부터 저주파 요동성분을 찾기 위해 SPM에서 제공하는 GIFT (<http://www.icatb.sourceforge.net>) 프로그램을 사용하였다. GIFT는 사용자가 주관적으로 관심영역을 설정하여 분석하는 seed 분석법과 달리 영상 데이터를 통계적인 의미로써 최대한 독립적인 요소들을 분리하는 매우 객관적인 방법인 독립요소분석(Independent Component Analysis: ICA)를 사용하는 장점이 있다. GIFT를 사용한 저주파 요동성분 분석 역시 앞서 활성화 자극 데이터 분석에서처럼 영상 데이터의 전처리 과정을 거친 후 0.01에서 0.1 Hz대역의 저주파 BOLD 신호를 ICA 분석법으로 분석하였다. 일차적으로 개별 데이터를 분석한후 랜덤효과분석법을 사용하여 군별 그룹분석을 시행하였으며, 다중비교에 따른 오류를 보정하기 위해 false discovery rate(FDR) 보정을 시행하였으며 통계적으로 $p < 0.05$ (FDR corrected)일 때 의미있는 저주파 BOLD 신호를 나타내는 영역으로 간주하였다.

결 과

가. Finger-tapping 자극에 따른 뇌활성화 영상

양군 선수군 및 대조군 모두에서 오른손가락의 finger-tapping에 따라 대뇌좌측의 주운동영역(primary motor area)과 보조운동영역(supplemental motor area) 그리고 우측 소뇌에서의 활성화가 관찰되었다 (Fig. 1). 두 군 모두에서 대뇌 우측 주운동영역 및 premotor 영역에서 미약한 활성화가 추가적으로 관찰되었다. 두표본 t 검정(two sample t-test)에서 두군간 차이는 나타나지 않았다.

나. 저주파 요동성분 영상

GIFT를 사용한 ICA 분석에서 오른손잡이인 피검자들의 반측(contralateral) 감각운동망(Fig. 2), 동측(ipsilateral) 감각운동망(Fig. 3) 그리고 인지기능과 연관된 신경망(Fig. 4)에 해당하는 독립적인 성분들이 구별되었다. 반측 및 동측 감각운동두표본 t 검정(two sample t-test)에서 두군간 차이는 나타나지 않았다.

고 찰

Finger-tapping 자극은 감각운동 신경망을 알아보는데 매우 보편적으로 사용되고 있는 패러다임으로 Finger-tapping 자극에 반응하여 활성화된 뇌영역들은 다른 연구자들에 의해 보고된 영역들과 유사한 결과를 나타내었는데 오른손가락 운동에 대하

여 대뇌의 반측 감각운동 신경망이 주로 활성화되는 결과를 보여 주고 있다 (6, 7). 또한 숙련된 운동집단인 양궁 선수군과 대조군에서 활성화 영역들에 차이가 없었다는 결과는 Finger-tapping과 같은 단순 운동에 대해서는 훈련된 운동선수들이나 일반인 모두 동일한 뇌영역을 사용한다는 사실을 보여주고 있다.

운동기와 휴지기를 반복하는 Finger-tapping 파라다임 수행 동안 획득된 영상데이터의 0.01에서 0.1 Hz대역의 저주파 BOLD 신호를 ICA 분석법으로 분석한 결과 몇 개의 의미있는 독립성분들을 분리해 낼 수 있었다. 첫째 대뇌 반측 및 동측 감각운동망에 해당하는 독립성분들이 분리되었는데 이는 대뇌 반측

및 동측 감각운동망이 서로 기능적으로 연결성(connectivity)을 가지는 것으로 해석할수 있다. 해부학적 그리고 기능적으로 대뇌 좌우 반구의 감각운동 신경망이 서로 연결되어 있다는 사실은 과거 많은 연구를 통해 잘알려져 있다 (8, 9). Finger-tapping 자극에 반응하여 활성화된 뇌영역들과 자발적 저주파 BOLD 신호를 통해 획득한 감각운동망사이의 일치하는 감각운동 신경망이 Finger-tapping과 같은 능동적인 운동을 시행하지 않는 경우에도 감각운동망을 형성하는 대뇌 구조물사이에 자발적(spontaneous)이고 서로 밀착된(coherent) 저주파 요동성분의 신호를 형성하고 있다는 사실을 시사한다. 즉, 운동을 하

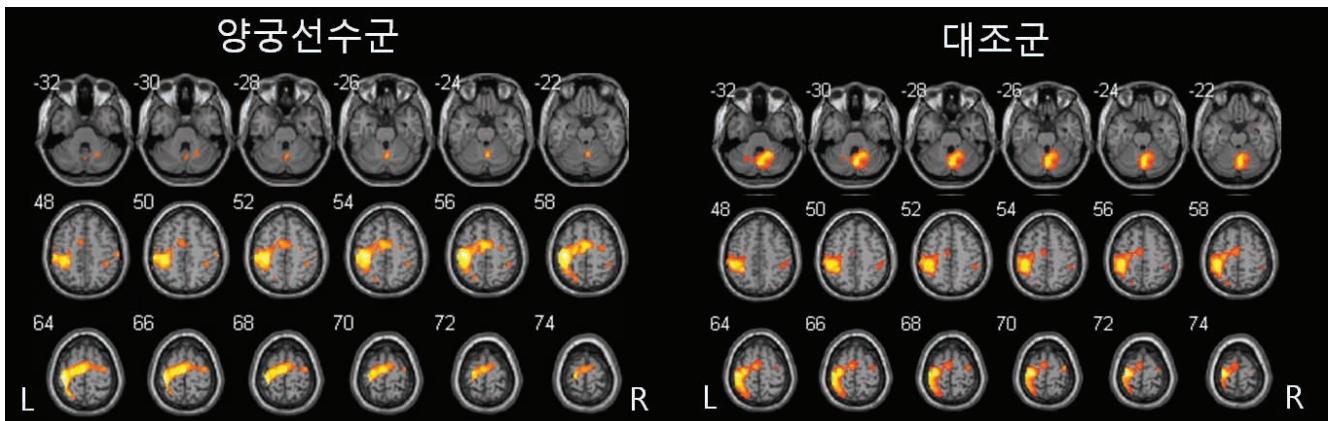


Fig. 1. One sample t-test group activation map for active finger-tapping task (FDR corrected $p < 0.01$).

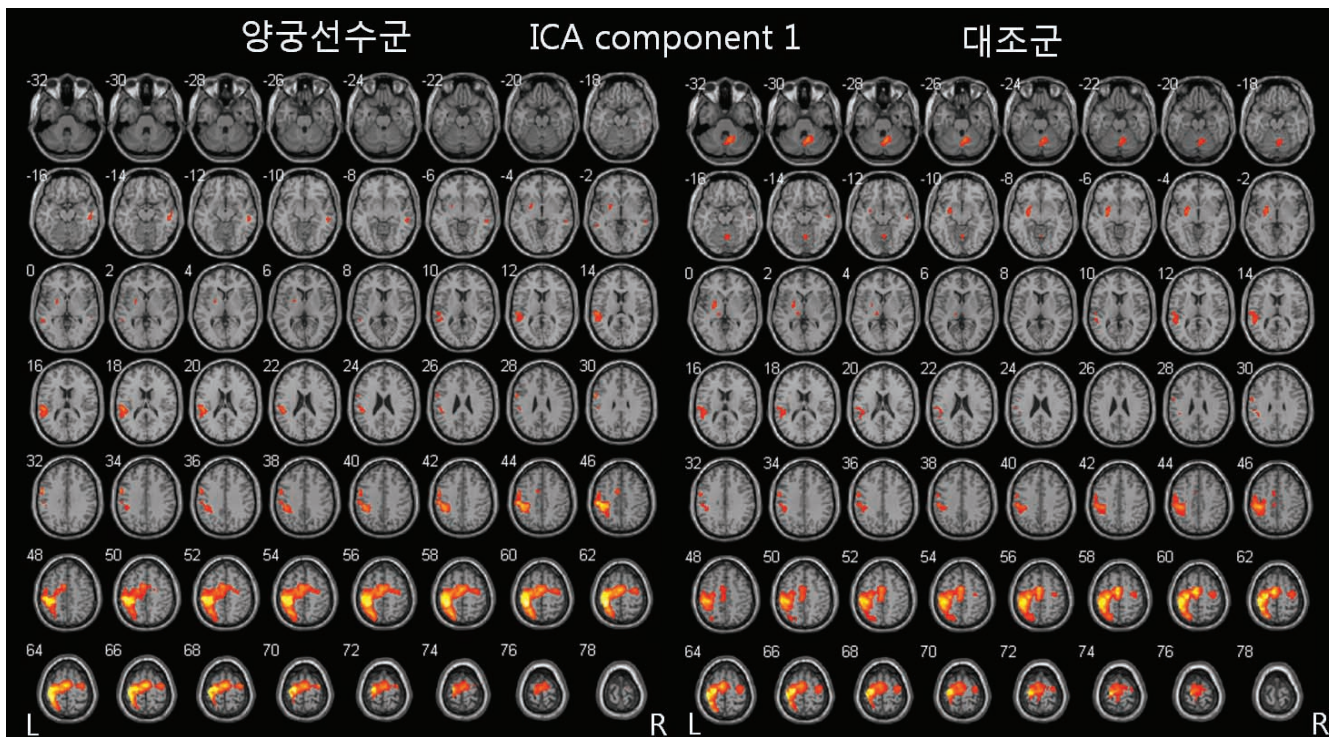


Fig. 2. Group map of ICA component-1 represents contralateral sensorimotor network for dominant right hand (FDR corrected $p < 0.01$).

나성민 외

지 않는 휴지상태에서도 대뇌 감각운동망은 자발적 신경활동을 하고 있음을 의미하는 것으로 해석할 수 있다. 본 연구결과의 중요한 또다른 시사점은 휴지상태에서 뇌가 사용하는 대사 소모량에 비해 자극에 따른 활성화는 5% 미만의 증가를 보인다는 연구결과에 비추어 볼 때 Finger-tapping 자극에 반응하여 활성화된 뇌영역의 대사(metabolism) 증가는 휴지상태에서 대뇌 감각운동망의 자발적 신경활동에 사용되는 대사량과 비교하는 경우 매우 미약한 증가라는 점이다. 또한 양궁 선수군과 대조군에서 대뇌 반측 및 동측 감각운동망에 해당하는 독립성분들에 차이를 보이지 않았다는 결과는 대조군에 비해 많은 훈련을 거친 운동 전문가 집단이나 대조군 모두에서 휴지상태에서 대뇌 감각운동망의 자발적 신경활동에는 차이가 없다는 사실을 시사한다. 즉, Finger-tapping과 같이 일상적으로 반복되는 매우 단순한 운동에 대한 대뇌 감각운동망의 자발적 신경활동은 훈련에 의해 변화하지 않는 것으로 해석할 수 있다. 그러나 피아노 연주자와 같이 Finger-tapping과 연관된 훈련과정을 반복한 전문가 집단에서도 훈련에 의해 대뇌 감각운동망의 자발적 신경활동이 변화하지 않는지 여부는 추후 연구를 통해 규명하여야 할 것으로 판단된다.

ICA 분석결과 서로 밀착된 저주파 BOLD 신호를 나타내는 또다른 독립성분으로는 전운동영역(premotor area), 전보조운동영역(pre-SMA), 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex), 왼쪽 복외측 전전두피질(ventrolateral prefrontal cortex)로 구성된 신경망이 있다. 전운동영역은 움

직임의 감각적 유도(sensory guidance)를 주관하는 뇌영역으로 알려져 있는데 Finger-tapping 운동시 손가락으로 고정판을 두드리는 과정에서 고정판과 손가락의 접촉에 의한 감각을 감지하여 손가락이 적절하게 고정판을 두드리게 하는 역할을 담당하는 것으로 판단된다 (10). 전보조운동영역은 새로운 운동순서(sequence)를 학습하는 과정에서 중요한 역할을 하는 구조물로 알려져 있다 (11, 12). 본 연구에서 사용한 Finger-tapping 파라다임은 운동기동간에 오른손 엄지를 제외한 네 손가락을 “1-3-2-4”의 순서로 반복적으로 두드리는 동작을 시행하게 하였으므로 대부분의 피검자들이 이러한 일련의 운동순서를 학습하는 것과 연관된 것으로 판단된다. 배외측 전전두피질은 운동계획(motor planning), 구성, 규제 등 운동의 인지적 기능에 중요한 역할을 담당한다 (13). 즉, Finger-tapping 운동시 네 손가락을 “1-3-2-4”의 순서로 반복적으로 두드리는 동작을 계획하고 운동순서를 구성하며 계획된 순서를 제대로 시행하는지 모니터링하는 과정을 담당하는 것으로 판단된다. 최근의 연구결과에 따르면 왼쪽 복외측 전전두피질은 기억조절(memory control)과 매우 밀접한 연관성을 가진다는 사실이 보고되었다 (14). 본 연구에서는 네 손가락을 “1-3-2-4”의 순서로 반복적으로 두드리는 동작을 기억하여 조절하는 것과 연관되어 자발적인 신경활동을 보이는 것으로 판단된다. 전운동영역, 전보조운동영역, 배외측 전전두피질, 왼쪽 복외측 전전두피질로 구성된 신경망은 앞서의 감각운동신경망이 일차운동감각(primary sensorimotor) 신경망을 구성하는 대뇌 구조물간의

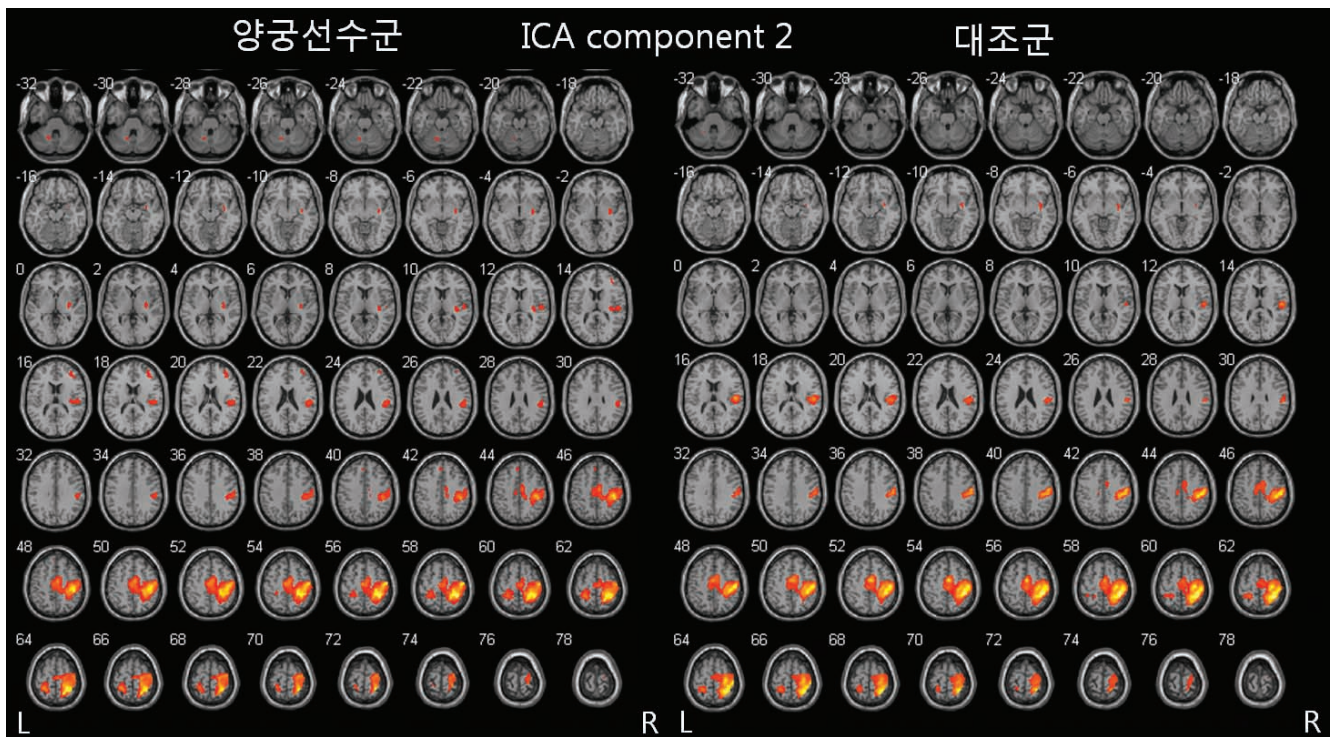


Fig. 3. Group map of ICA component-2 represents ipsilateral sensorimotor network for dominant right hand (FDR corrected $p < 0.01$).

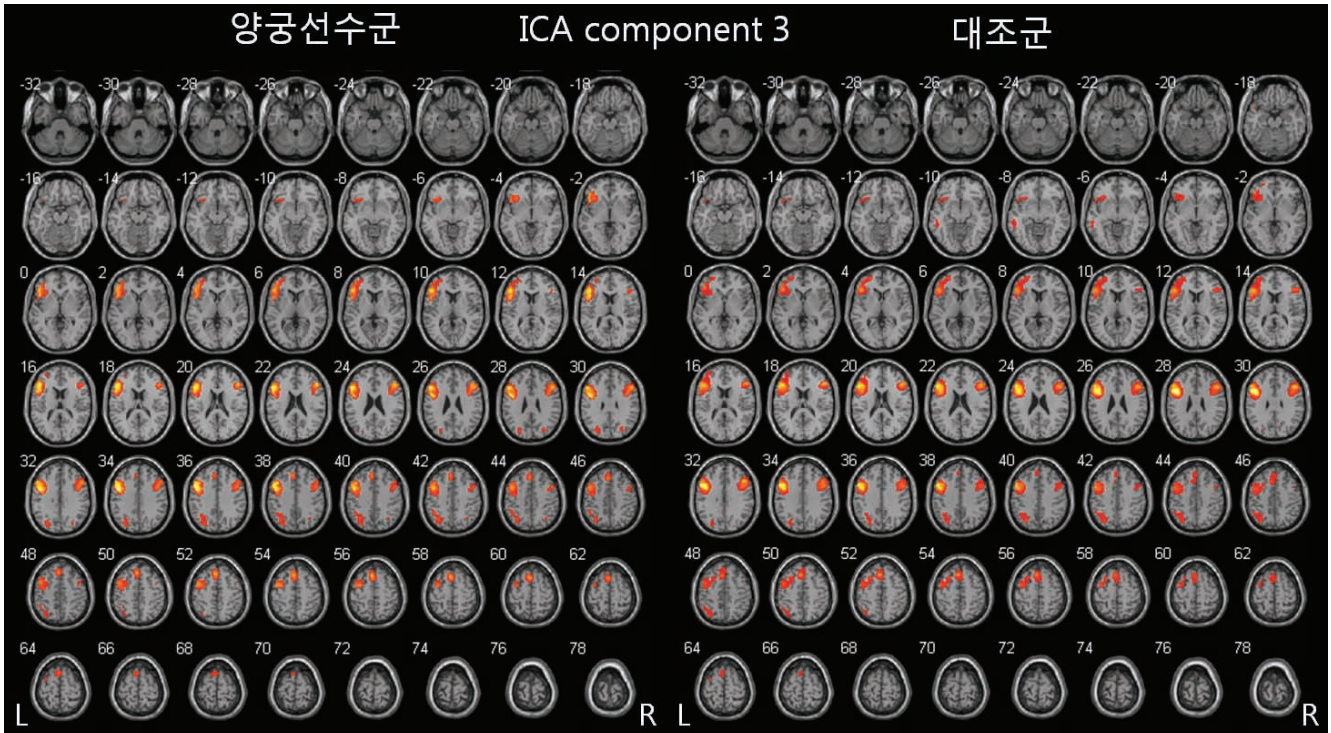


Fig. 4. Group map of ICA component-3 represents cognitive network for dominant right hand (FDR corrected $p < 0.01$).

자발적이고 서로 밀착된 요동을 나타내는 것과 비교하여 Finger-tapping 운동의 학습, 계획, 순서기억 및 모니터링과 같은 인지기능을 담당하는 신경망 구조물사이의 자발적이고 서로 밀착된 요동을 나타내는 것으로 해석할 수 있다.

본 연구의 제한점으로는 호흡 및 심장박동에 따른 저주파 잡음을 별도로 제거하지 않았다는 점이다. 호흡이나 심장박동 주기에 의해 발생하는 저주파 잡음은 저주파의 자발적 요동 신호에 영향을 미칠수 있으나 여러 보고에 따르면 저주파의 자발적 요동 신호는 호흡이나 심장박동 주기에 의해 발생하는 저주파 잡음 신호와는 주파수 특성과 양상이 매우 다르다고 알려져 있다 (15, 16). 하지만 호흡이나 심장박동과 같은 생리적인 저주파 잡음은 저주파의 자발적 요동 신호를 분리해 낼 때 주요 잡음으로 작용하여 신호대잡음비(signal-to-noise ratio)를 떨어뜨릴 가능성이 있으므로 동기화(gating) 기법등을 사용하여 가능한 이러한 잡음 원인을 제거하는 것이 필요할 것이다.

결론

본 연구에서는 활성자극 파라다임인 Finger-tapping 기능적 자기공명영상 데이터에서 BOLD 신호의 자발적 요동에 해당하는 저주파 BOLD 신호성분들을 ICA 기법을 사용하여 분리해 낼수 있었고 이러한 독립성분들이 일차운동감각 신경망 그리고 운동의 학습, 계획, 순서기억 및 모니터링과 같은 인지기능을 담당하는 신경망의 자발적이고 서로 밀착된 신경활동을 나타낸

다는 사실을 규명할 수 있었다.

참고문헌

1. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain-function during task activation. *Magn Reson Med* 1992;25:390-397
2. Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation-functional brain mapping with magnetic-resonance-imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5951-5955
3. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signalling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:1133-1145
4. Ames AI. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Rev* 2000;34:42-68
5. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:449-76
6. Indovina I, Sanes JN. Combined visual attention and finger movement effects on human brain representations. *Exp Brain Res* 2001;140:265-279
7. Sadato N, Campbell G, Ibáñez V, Deiber M, Hallett M. Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci* 1996;16:2691-2700
8. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain. *Magn Reson Med* 1995;34:537-541
9. Mayka MA, Corcos DM, Leurgans SE, Vaillancourt DE. Three-

- dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a metaanalysis. *Neuroimage* 2006;31:1453-1474
10. Mushiake H, Inase M, Tanji J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol* 1991;66:705-718
 11. Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage* 2002;15:373-385
 12. Deiber MP, Honda M, Ibanez V, Sadato N, Hallett M. Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J Neurophysiol* 1999;81:3065-3077
 13. Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, and Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 2000;123:1216-1228
 14. Badre D, Wagner AD. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* 2007;45(13):2883-901
 15. Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage* 2006;15:1536-1548
 16. Shmueli K, van Gelderen P, de Zwart JA, et al. Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage* 2007;38:306-320

J. Korean Soc. Magn. Reson. Med. 14:115-120(2010)

Low Frequency Fluctuation Component Analysis in Active Stimulation fMRI Paradigm

Sung-Min Na¹, Hyun-Jung Park², Yongmin Chang^{1,3}

¹Department of Medical and Biological Engineering, Kyungpook National University

²Jeju National University College of Veterinary Medicine

³Department of Radiology, Kyungpook National University Hospital

Purpose : To separate and evaluate the low frequency spontaneous fluctuation BOLD signals from the functional magnetic resonance imaging data using sensorimotor active task.

Materials and Methods : Twenty female archery players and twenty three control subjects were included in this study. Finger-tapping task consisted of three cycles of right finger tapping, with a subsequent 30 second rest. Blood oxygenation level-dependent (BOLD) data were collected using T2*-weighted echo planar imaging at a 3.0 T scanner. A 3-D FSPGR T1-weighted images were used for structural reference. Image processing and statistical analyses were performed using SPM5 for active finger-tapping task and GIFT program was used for statistical analyses of low frequency spontaneous fluctuation BOLD signal.

Results : Both groups showed the activation in the left primary motor cortex and supplemental motor area and in the right cerebellum for right finger-tapping task. ICA analysis using GIFT revealed independent components corresponding to contralateral and ipsilateral sensorimotor network and cognitive-related neural network.

Conclusion : The current study demonstrated that the low frequency spontaneous fluctuation BOLD signals can be separated from the fMRI data using finger tapping paradigm. Also, it was found that these independent components correspond to spontaneous and coherent neural activity in the primary sensorimotor network and in the motor-cognitive network.

Index words : fMRI, Active paradigm, Spontaneous fluctuation, ICA

Address reprint requests to : Yongmin Chang, Ph.D., Department of Radiology, Kyungpook National University Hospital, Sam-duk-dong, 2ga 50, Daegu 700-721, Korea.
Tel. 82-53-420-5471 Fax. 82-53-422-2677