

H₂¹⁵O 양전자단층촬영술을 이용한 뇌기능 지도 작성(II): 작업 기억의 지도 작성

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 대학원 협동과정 의용생체공학전공¹, 신경과학교실², 의공학교실³

이재성¹ · 이동수 · 이상건² · 남현우² · 김석기
박 광 석³ · 정 재 민 · 정 준 기 · 이 명 철

= Abstract =

Functional Brain Mapping Using H₂¹⁵O Positron Emission Tomography (II): Mapping of Human Working Memory

Jae Sung Lee, M.S.¹, Dong Soo Lee, M.D., Sang-Kun Lee, M.D.², Hyunwoo Nam, M.D.²
Seok Ki Kim, M.D., Kwang Suk Park, Ph.D.³, Jae Min Jeong, Ph.D.
June-Key Chung, M.D. and Myung Chul Lee, M.D.

*Departments of Nuclear Medicine, Interdisciplinary Program in Medical and
Biological Engineering Major¹, Neurology², Biomedical Engineering³,
Seoul National University College of Medicine*

Purpose: To localize and compare the neural basis of verbal and visual human working memory, we performed functional activation study using H₂¹⁵O PET. **Materials and Methods:** Repeated H₂¹⁵O PET scans with one control and three different activation tasks were performed on six right-handed normal volunteers. Each activation task was composed of 13 matching trials. On each trial, four targets, a fixation dot and a probe were presented sequentially and subject's task was to press a response button to indicate whether or not the probe was one of the previous targets. Short meaningful Korean words, simple drawings and monochromatic pictures of human faces were used as matching objects for verbal or visual memory. All the images were spatially normalized and the differences between control and activation states were statistically analyzed using SPM96. **Results:** Statistical analysis of verbal memory activation with short words showed activation in the left Broca's area, premotor cortex, cerebellum and right cingulate gyrus. In verbal memory with simple drawings, activation was shown in the larger regions including where activated with short words and left superior temporal cortex, basal ganglia, thalamus, prefrontal cortex, anterior portion of right superior temporal gyrus and right infero-lateral frontal cortex. On the other hand, the visual memory task activated predominantly right-sided structures, especially inferior frontal cortex, supplementary motor cortex and superior parietal cortex. **Conclusion:** The results are consistent with the hypothesis of the laterality and dissociation of the verbal and visual working memory from the invasive electrophysiological studies and emphasize the pivotal role of frontal cortex and cingulate gyrus in working memory system. (Korean J Nucl Med 1998;32:238-49)

Key Words: O-15 water, Brain PET, Functional brain mapping, Working memory

Corresponding Author: Dong Soo Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University
College of Medicine, 28 Yungun-Dong, Chongno-Gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 760-2501, Fax: 766-9083, E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

※ 이 연구는 1997년도 한국과학재단 특정기초연구비의 지원에 의한 결과임.

서 론

기억의 구조를 밝히려는 연구가 시도되어 상당한 지식이 축적되었다. 최근의 연구에 따르면 기억은 서로 다른 몇 개의 시스템으로 구분되며 각각이 뇌의 특정 부위와 연결되어 국소화되었다¹⁾. 작업기억(working memory)은 Baddeley가 단기기억(short-term memory)을 이해하기 위하여 도입한 개념으로 연상기억(associative memory), 의미기억(semantic memory) 등과 달리 최근어야 개념이 정립되어 가고 있다^{2,3)}. 일련의 연속된 일들을 처리할 때 이 일을 적절하게 수행하려면 순차적으로 일어나는 순간적인 일을 임시로 저장하여야 하는데 이 역할을 담당하는 것이 작업기억이다^{4,5)}. 작업기억을 통해 짧은 시간 동안 떠오르는 생각을 유지하고 정보를 처리하며 감각기관을 통해서 들어오는 현상이나 사실을 이해하고 추정하며 다음 행동을 계획할 수 있다. 이 때문에 불과 몇 초 동안에 작동하는 작업기억은 인간의 행동, 언어, 사고를 구성하는 중요한 요소다. 만약 작업기억이 작동하지 않으면 매일 다니는 길을 찾지 못할 뿐 아니라 짧은 문장을 읽고 이해하는 것도 어렵다.

특정한 심신 기능을 수행하는 데 참여하는 뇌의 부분을 밝혀 가상 공간에 정의된 표준 뇌지도(standard brain atlas) 위에 표시하는 것을 뇌기능 지도 작성(functional brain mapping)이라 한다⁶⁻⁸⁾. 단층촬영술을 이용한 뇌기능 지도 작성 작업은 비침습적인 특성 덕분에 사람 뇌를 직접 연구할 수 있게 하므로 전기생리학적인 동물실험이나 병변(lesion) 연구를 보완하고 대체할 방법으로 자리 잡아가고 있다⁹⁾. 양전자단층촬영술(positron emission tomography: PET)을 이용하여 뇌기능 수행에 따른 뇌혈류 변화를 측정하는 방법이 예민도가 뛰어나고 공간적 국소화 능력이 믿을만 하다는 것이 널리 받아들여지고 있다^{6,7)}.

이 연구에서 우리는 H₂¹⁵O 뇌혈류 PET을 이용한 뇌활성화실험(brain activation study)과 통계적 파라미터 지도 작성법²⁹⁾을 통해 작업기억(working memory)에 대한 뇌기능 지도를 작성하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

오른손잡이 정상인 6명(남 5, 여 1:27±1세)에 대해서 각각 대조과제 1 종류, 언어성 작업기억 활성화과제 2 종류, 시각적 작업기억 활성화과제 1 종류씩을 수행시키며 뇌혈류 H₂¹⁵O PET 촬영을 시행하였다.

2. H₂¹⁵O PET 영상획득

ECAT EXACT 47* (Siemens-CTI, Knoxville, USA) PET 스캐너(BGO crystal detector, 공간 분해능=6.1 mm, 축방향 분해능=4.3 mm, 예민도=214 kcps/μCi/ml)를 이용하여 20분간의 투과스캔(transmission scan)을 시행한 후 370~925 MBq (10~25 mCi)의 H₂¹⁵O를 정맥주사하고 개인 당 총 4회의 방출스캔(emission scan)을 시행하였다. 방출스캔 사이의 간격은 30분이었다.

언어성 작업기억중추를 자극하기 위한 첫 번째 시행에서는 정맥주사 후 2분간 H₂¹⁵O PET 촬영을 시행하며 4개의 단어를 순차적으로 보여주고 1초 후 1개의 단어를 보여주어 동일한 단어가 4개의 단어 중에 있었으면 버튼을 누르게 하였다(Fig. 1A). 언어성 작업기억중추를 자극하기 위한 두 번째 시행에서는 단어 대신에 특정 단어가 연상되는 사물의 그림을 보여 주었으며(Fig. 1B) 시각적 작업기억중추를 자극하기 위한 시행에서는 사람의 얼굴 사진을 보여 주며 동일한 실험을 시행하였다(Fig. 1C). 대조과제의 뇌혈류 영상은 의미 없는 기호를 보여 주면서 특정한 기호가 나오면 버튼을 누르게 함으로써 시각적 자극과 손가락 운동으로 인한 뇌혈류 분포를 포함하게 하여 활성화 상태에서 얻어진 영상과의 차이가 기억중추 자극만을 반영하도록 하였다(Fig. 1D).

Shepp 저역통과필터(lowpass filter, cutoff=0.30 cycles/pixel)를 이용한 여과후역투사(filtered back-projection) 방법으로 구성된 횡단면상(128×128×47 matrices, 2.1×2.1×3.4 mm pixel size)들은 통계적 분석을 위하여 SGI 워크스테이션(Indigo 2, Silicon Graphics Inc., USA)으로 옮겼다.

3. 통계적 파라미터 지도 작성²⁹⁾

Matlab (Mathworks Inc., USA)을 이용한 SPM96

(Statistical Parametric Mapping 96, University College of London, UK) 소프트웨어^{10,11)}를 이용하였다.

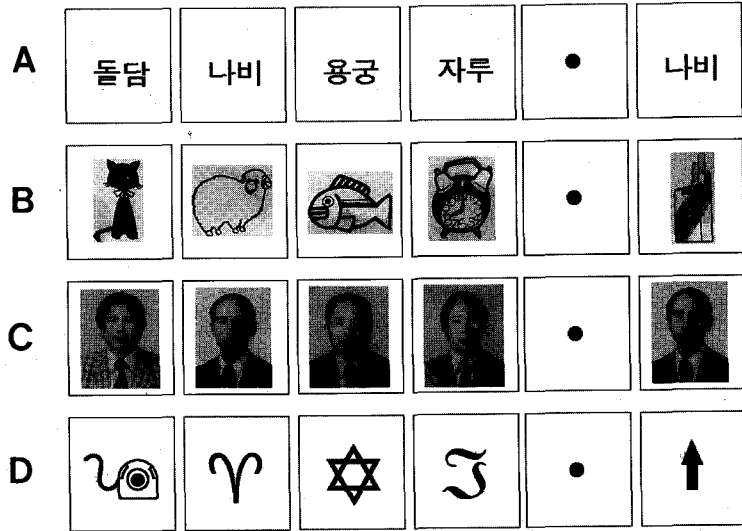


Fig. 1. Figures used for activation and reference tasks (A) short meaningful words to activate the verbal working memory, (B) common objects to activate the verbal working memory, (C) human faces to activate the visual working memory, (D) meaningless figures and arrow to remove the effect of visual stimulation by watching the LCD monitor and activation due to the movement of finger to push the button.

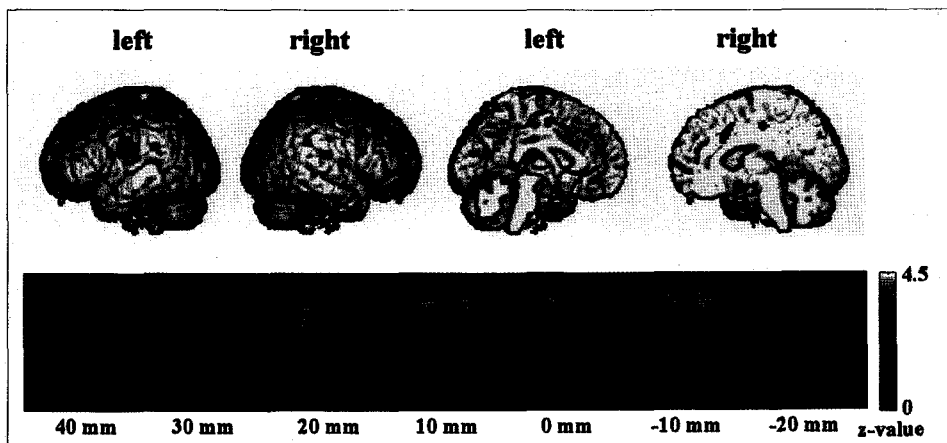


Fig. 2. Increased rCBF in verbal working memory activation with short words: Colored voxels are those with significantly increased rCBF ($Z > 1.66$, $p < 0.05$). The number below each transaxial image shows its z-coordinate. In left hemisphere, premotor cortex, Broca's area and cerebellum were activated. In right, anterior and posterior portion of cingulate gyrus was activated. Brodmann areas, spatial coordinates and Z scores of all significant foci of activation are given in Table 1.

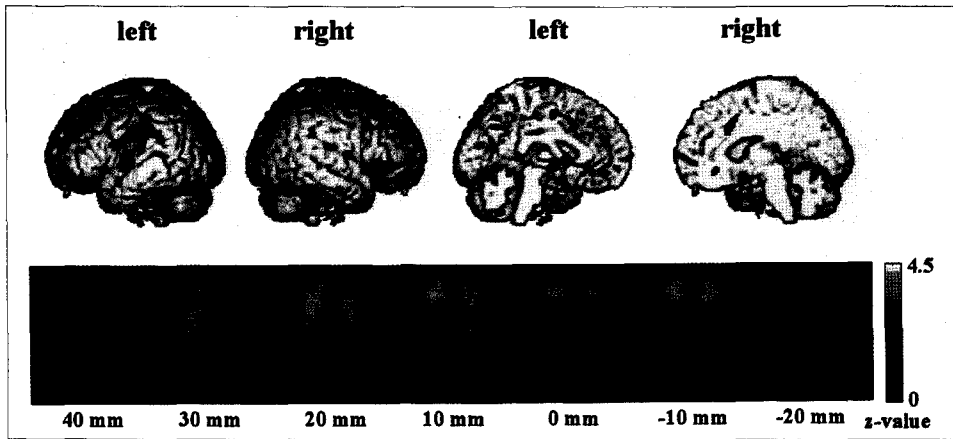


Fig. 3. Increased rCBF in verbal working memory activation with common objects which enable the subjects to associate certain specific words in his mind: Colored voxels are those with significantly increased rCBF ($Z > 1.66$, $p < 0.05$). The number below each transaxial image shows its z-coordinate. In left hemisphere, premotor cortex, Broca's area, superior temporal cortex, basal ganglia, dorsomedial nucleus in thalamus, cerebellum and prefrontal cortex were activated. In right, anterior portion of superior temporal gyrus, anterior cingulate gyrus and Broca's area were activated. Brodmann areas, spatial coordinates and Z scores of all significant foci of activation are given in Table 2.

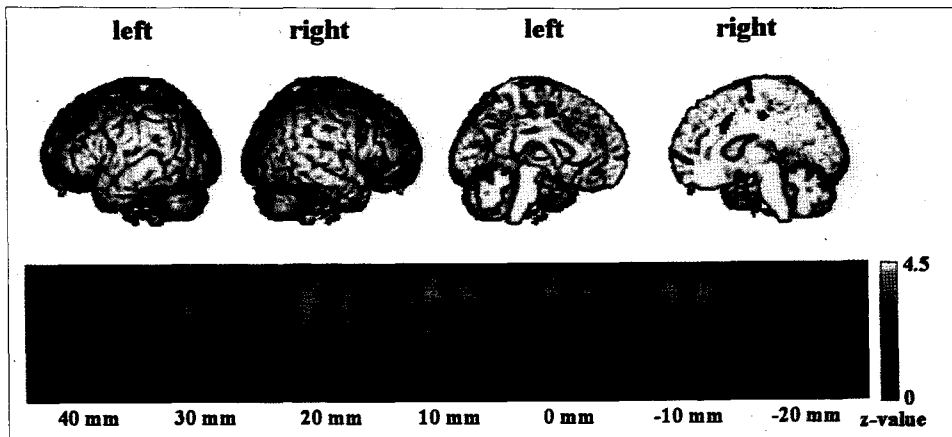


Fig. 4. Increased rCBF in visual working memory activation with human faces: Colored voxels are those with significantly increased rCBF ($Z > 1.66$, $p < 0.05$). The number below each transaxial image shows its z-coordinate. In left hemisphere, paracentral lobule and premotor cortex were activated. In right, inferior frontal cortex, anterior and posterior portion of cingulate gyrus, supplementary motor cortex (SMA), Broca's area, superior parietal cortex and premotor cortex were activated. Brodmann areas, spatial coordinates and Z scores of all significant foci of activation are given in Table 3.

PET 영상을 Analyze 소프트웨어 파일 형식으로 변환하여 SPM96 소프트웨어에 입력하였다. 각 대상에서 얻은 영상에 대해 공간 정합(registration)하

여 머리 위치 이동에 따른 오차를 제거하고 정합한 영상을 PET 표준지도 위에 공간정규화하였다¹²⁻¹⁵.

각 영상에서 추출한 anterior commissure, AC-PC

선, 정중면, 뇌피질 경계가 표준지도에 일치 되도록 부분 선형적(piecewise linear)으로 변형하였다. 선형화한 비선형적(linearized nonlinear) 변형 방법으로 사람에 따라 나타나는 뇌피질 및 내부 구조의 미세한 차이를 마저 제거하였다. 16 mm의 FWHM(full width at half maximum)을 갖는 가우시안 커널(Gaussian kernel)로 중첩적분(convolution)하여 편평화하였다.

각 기억중추 자극과제에서 대조과제에 포함된 시각적 자극과 손가락 운동에 의한 지역 뇌혈류의 증강을 제거하여 비특이적인 부분을 배제하고 순수하게 세가지 종류의 작업기억 과제 수행에 의해서 지역 뇌혈류가 증가된 활성화 부위를 찾았다.

지역 뇌혈류의 변동에 전체 혈류값이 독립변인으로 영향을 미친다고 보고 공분산분석(analysis of covariance: ANCOVA) 방법으로 전체 뇌혈류의 간섭을 보정하였다^{11,16}). 각 화소의 방사능 계수는 뇌피질 전체 뇌혈류와 활성화에 의한 특정 효과 및 여러 교란 변수의 영향과 오차 효과의 선형결합으로 이루어진다는 일반선형모델(general linear model)을 가정하여 선형회귀분석하고 오차효과를 최소화하는 변수의 가중치 행렬(β)을 찾았다.

각 화소의 방사능 계수가 평탄한 무작위 가우시안장의 행동을 따른다고 가정하고 특정 과제를 수행할 때 뇌활성화에 따른 특정 화소의 계수차이가 이 무작위장의 정상적인 교란 이상인지 검정하였다. 뇌영역내의 모든 화소의 계수에 대해 평탄한 무작위 가우시안장의 오일러(Euler) 특성값에 대하여 Student t 검정을 시행하여 화소별 t 값을 Z 값으로 바꾸어 표현하고 가설검정하여 화소, 덩어리(cluster), 화소 또는 덩어리의 차이가 얼마나 유의한지 p 값을 제시하였다.

세 가지 과제 각각을 수행할 때 화소별 Z 값이 기준 이상인 화소를 골라 파라미터 영상을 만들고 이어 세 과제 모두를 수행할 때 활성화되는 부위를 결합분석(conjunction analysis)¹⁷)으로 찾았다. 찾아진 화소별 Z 값을 3차원으로 렌더링(rendering)한 표준지도 위에 투사하여 표현하였다.

결 과

각 과제에 대해서 뇌혈류가 유의하게 증가된 영역을 표준지도 위에 나타냈다(Fig. 2-5). 각 그림의 윗줄은 뇌혈류가 증가된 영역들을 렌더링된 표준

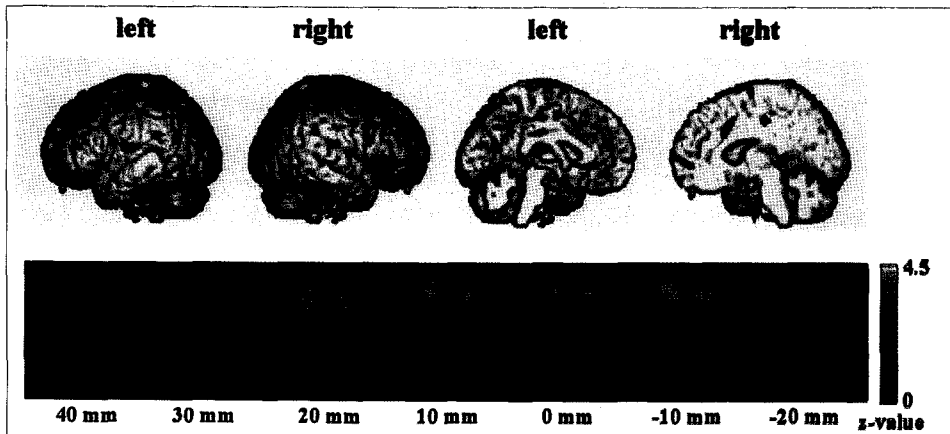


Fig. 5. Significantly activated regions in conjunction analysis of three experiments: Colored voxels are those with significantly increased rCBF ($Z > 1.66, p < 0.05$). The number below each transaxial image shows its z-coordinate. In left hemisphere, premotor cortex, Broca's area, cerebellum and basal ganglia were activated. In right, anterior and posterior portion of cingulate gyrus and Broca's area were activated. Brodmann areas, spatial coordinates and Z scores of all significant foci of activation are given in Table 4.

지도 위에 투사한 것이고, 아래줄은 단층면 위에 표시한 것이다. 각 단층면 아래 숫자로 AC-PC선을 기준으로 한 종축 거리를 나타냈다. 뇌혈류 증가 유의 수준을 p=0.05로 설정하고 화소들의 덩어리 크기에 대한 유의수준은 p=0.9로 설정하여 크기가 작은 영역은 잡음으로 보고 제거하였다. 표준지도에서 찾은 활성화된 각 영역의 좌표, 해당 브로드만 영역(Brodmann area: 이하 “영역”), 해부학적 이름을 Table로 나타냈다(Table 1-4).

번째 실험에서는 왼쪽 대뇌반구에서 영역 6에 해당하는 전-운동영역(premotor cortex)과 영역 44에 해당하는 브로카 영역과 그 주변, 그리고 소뇌에서 뇌혈류가 의미 있게 증가하였다(Fig. 2, Table 1). 오른쪽 대뇌반구에서 앞쪽 대상회(anterior cingulate: 영역 32)와 뒤쪽 대상회(posterior cingulate: 영역 23 또는³¹⁾에 뇌혈류가 증가하였다(Fig. 2, Table 1). 활성화된 영역의 크기로 보아 주로 왼쪽 대뇌반구가 활성화되었다.

1. 단어를 이용한 언어성 작업기억의 뇌기능 지도

단어를 이용하여 언어성 작업기억을 활성화한 첫

2. 그림을 이용한 언어성 작업기억의 뇌기능 지도

사물의 그림을 이용하여 언어성 작업기억을 활성화

Table 1. Significantly Activated Brain Areas and their Brodmann Areas, Spatial Coordinates and Z Scores (Test of Verbal Working Memory with Short Words)

Brain area	Brodmann area	Coordinates			Z score
		x	y	z	
Left hemisphere					
Premotor, Broca's	6, 44	-54	-8	20	2.89
Cerebellum		-40	-46	-26	2.85
Right hemisphere					
Post. cingulate	23, 31	14	-20	44	2.64
Ant. cingulate	32	8	16	40	2.19

Table 2. Significantly Activated Brain Areas and Their Brodmann Areas, Spatial Coordinates and Z Scores (Test of Verbal Working Memory with Simple Drawings of Common Objects)

Brain area	Brodmann area	Coordinates			Z score
		x	y	z	
Left hemisphere					
Premotor, Broca's, sup. temporal	6, 44, 22	-58	-6	10	3.35
Basal ganglia		-18	8	2	2.85
Thalamus (dorsomedial n.)		-10	-8	-6	2.71
Cerebellum		-50	-40	-34	2.67
Prefrontal	10	-6	56	-4	2.57
Right hemisphere					
Ant. & sup. temporal	38	26	18	-40	3.15
Ant. cingulate	32	8	16	38	2.71
Ant. cingulate	24	2	34	-6	2.66
Broca's	44	54	26	2	2.08

Table 3. Significantly Activated Brain Areas and Their Brodmann Areas, Spatial Coordinates and Z Scores (Test of Visual Working Memory with Human Faces)

Brain area	Brodmann area	Coordinates			Z score
		x	y	z	
Left hemisphere					
Paracentral lobule	4, 5	-2	-24	60	2.28
Premotor	6	-6	0	50	2.23
Right hemisphere					
Inf. frontal	47	42	38	-4	3.26
Ant. cingulate	32	4	16	38	3.02
Pos. cingulate	23, 31	14	-18	44	3.02
SMA	6	14	-6	62	2.65
Broca's	44	48	16	26	2.54
Sup. parietal	7	44	-32	42	2.20
Premotor	6	50	-16	34	2.03

Table 4. Significantly activated brain areas and their Brodmann areas, spatial coordinates and Z scores (conjunction analysis)

Brain area	Brodmann area	Coordinates			Z score
		x	y	z	
Left hemisphere					
Premotor, Broca's	6, 44	-34	-20	22	2.58
Cerebellum		-40	-46	-26	2.50
Basal ganglia		-24	6	2	1.81
Right hemisphere					
Ant. cingulate	32	6	16	38	3.20
Pos. cingulate	23, 31	12	-20	44	2.95
Broca's	44	54	28	2	2.55

화한 두 번째 실험 결과에서는 왼쪽 대뇌반구에서 첫 번째 실험에서 관찰된 전-운동영역(premotor cortex, 영역 6)과 브로카 영역(영역 44)의 뇌혈류 증가가 위쪽 측두엽(superior temporal cortex, 영역 22)까지 확장된 넓은 영역에서 관찰되었다. 첫 번째 실험에서 나타난 곳과 같은 소뇌 피질에서 뇌혈류가 유의하게 증가하였다. 첫 번째 실험에는 증가하지 않았던 미상핵(caudate nucleus)과 피각(putamen)에 걸친 기저핵(basal ganglia)과 시상(thalamus)의 배내측핵(dorsomedial nucleus) 그리고 영역 10에 해당하는 전-전두엽(prefrontal cortex) 등의 영역들에

도 혈류가 증가하였다.

오른쪽 대뇌반구에서는 첫 번째 실험에서와 같이 앞쪽 및 뒤쪽 대상회에서 각각 뇌혈류가 증가하였다. 위쪽 측두엽의 앞쪽 끝 부분(영역 38)과 브로카 영역의 뒤쪽 부분(영역 44)에도 뇌혈류가 증가하였다(Fig. 3, Table 2). 두 번째 실험의 결과에서도 주로 왼쪽 대뇌반구가 활성화된 것을 관찰할 수 있으나 첫 번째 실험에 비해 오른쪽 대뇌반구에서 많은 영역의 혈류가 증가하였다.

3. 얼굴 사진을 이용한 시각적 작업기억의 뇌기능 지도

사람 얼굴 사진을 이용하여 시각적 작업기억을 활성화한 세 번째 실험에서는 오른쪽 대뇌반구가 주로 활성화되었다(Fig. 4, Table 3).

오른쪽 대뇌반구에서 아래쪽 전두엽(inferior frontal cortex: 영역 47)과 브로카 영역(영역 44)에 걸친 넓은 영역과 앞쪽 및 뒤쪽 대상회, 보조 운동영역(supplementary motor cortex, SMA: 영역 6), 위쪽 두정엽(superior parietal cortex: 영역 7), 그리고 전-운동영역(영역 6)에서 뇌혈류가 증가하였다. 왼쪽 대뇌반구에는 영역 4와 5에 걸친 부중심소엽(paracentral lobule)과 전-운동영역(영역 6)에만 작은 크기의 활성화된 영역이 보였다.

4. 공통 작업기억의 뇌기능 지도

세 가지 기억중추 자극에 대해 공통적으로 활성화된 영역을 결합분석으로 찾은 결과 앞의 세 가지 실험에서 공통적으로 활성화된 오른쪽 앞쪽 및 뒤쪽 대상회와 왼쪽 전-운동영역(브로카 영역 포함)에서 뇌혈류 증가가 뚜렷했다(Z=3.20, 2.95, 2.58).

첫 번째 실험과 두 번째 실험에서 공통적으로 활성화된 왼쪽 소뇌와 두 번째 과제를 수행할 때 혈류가 증가하였던 오른쪽 브로카 영역의 뒤쪽 부분(영역 44) 및 기저핵에도 뇌혈류가 증가하였다.

고 찰

1. 단층촬영기법에 의한 뇌기능 지도 작성

병변이 생긴 환자의 뇌기능을 조사하여 특정 기능을 담당하는 뇌 영역을 추론할 수 있으나 두 가지 문제가 있다. 보통 뇌 병변이 특정한 뇌 영역에만 국한되기보다는 넓은 영역에 걸치기 때문에 국소화가 쉽지 않고, 둘째는 병변으로 인해서 상실된 기능이 반대편이나 주변으로 기능 전이가 일어날 수 있다⁸⁾. 게다가 기억의 경우 뇌 병변에 의해서 기억 장애만이 나타나는 경우가 드물고 대부분 기억 장애가 다른 인지기능의 장애를 동반하므로 평가하기가 쉽지 않다. 기억에 참여하는 뇌 영역을 비침습적인 단층촬

영기법으로 사람 뇌에서 찾으려는 연구가 시도되고 있다^{8,10)}.

2. 작업기억의 구조

Baddeley와 Hitch는 작업기억이 언어성 기억(verbal memory, phonological or articulatory loop)과 시각적 기억(visual memory, visuo-spatial sketch pad)을 위한 독립적인 두 개의 임시 저장소와 이 임시 저장소의 정보를 조정하고 통합하는 중앙 처리부로 구성된다고 하였다^{2,4,5)}. Goldman-Rakic 등 여러 연구자가 서로 다른 뇌 영역들이 이들 하위구조의 작동에 참여한다는 것을 입증하려 하였다^{3,18)}.

이 가설을 바탕으로 언어성 작업기억과 시각적 작업기억에 참여하는 뇌 영역을 조사하였다. 두 기억중추를 활성화하기 위한 세 가지 활성화과제(activation task)와 기억 작용을 제외하고 이들 과제들에서 공통적으로 동원되는 인지, 감각, 운동기능의 대조과제(reference task)를 수행시키면서 H₂¹⁵O 뇌혈류 PET 영상을 얻어 각 활성화과제 영상과 대조과제 영상의 차이를 평가하였다.

3. 인지기능 감산(cognitive subtraction) 가설

활성화과제와 대조과제를 수행할 때 뇌혈류 차이가 단순히 새로 추가된 뇌 활동과 관련하여 더해지므로(pure insertion) 두 상태의 뇌혈류 영상을 감산(subtraction)하면 특정 뇌 활동에 의한 혈류 증가만을 얻을 수 있다고 가정하였다. 인지기능감산의 가정은 그 단순성에도 불구하고 여러 경우에 유용하고 타당성이 있다고 주장되었다¹⁷⁾.

4. 자극 패러다임

한글로 된 단어를 보여 주고 이를 기억하게 한 첫 번째 단어 기억과제(Fig. 1A)는 언어성 기억중추를 자극하기 위한 것으로 연속적인 네 개의 단어를 LCD 화면을 통해서 본 피험자에게 이를 기억하도록 하여 1초가 지난 후 다시 보여준 단어가 앞의 네 단어 가운데 있었나를 판단하게 하였다. 이러한 작업을 계속하기 위하여 피험자는 기억했던 단어를 기억 저장고에서 꺼내어 비교, 판단한 후 잊어버리고

새로이 주어지는 단어를 입력하는 작업을 반복하게 된다. 이 때 나중에 보여준 단어가 앞의 단어 가운데 있었으면 버튼을 누르게 하고 버튼을 누르면 불빛이 들어오게 하여 피험자가 실험에 성실하게 참여하고 있는가를 확인하였다.

첫 번째 실험에서 얻은 뇌혈류 영상은 이러한 언어성 작업기억의 기호화(encoding), 저장(storage), 복구(retrieval) 과정을 통해서 국소 뇌혈류가 증가한 것을 모두 반영한다고 할 수 있다. 이 연구에서는 이러한 각 과정을 나누어서 자극하지 않고 전반적인 기억중추의 위치를 찾으려 하였으며 이들 과정 각각에 참여하는 영역들을 분리하지 않았다.

언어성 기억을 활성화하기 위한 자극 패턴으로써 한글을 사용하였는데 한글은 특성상 약간 제한점이 있다. 즉 한글은 자음과 모음이 합쳐져서 하나의 글자를 이루기 때문에 보통 한글을 인식할 때는 자음과 모음의 배열을 보고 판단하기보다는 하나의 글자가 이루고 있는 전체적인 형태를 기억하고 있다가 음과 뜻을 판단하게 된다. 이 때문에 한글을 인식하는 것은 알파벳과 달리 한자를 인식할 때와 같이 완결된 기호 내지는 형상을 인식하는 인지 기능이 동원될 수 있다고 한다. 이는 한글 단어를 순수한 언어성 기억 자극 패턴으로 쓰는데 원래 포함된 한계다. 알파벳같이 대·소문자가 나누어져 있는 경우에 대문자로 이루어진 단어나 글자를 기억시킨 후 소문자로 이루어진 단어나 글자를 보여주고 있었는지 여부를 판단하게 하여 문자나 단어의 형태를 보고 기억하지 않도록 한 실험이 보고되었다¹⁹⁾. 한글은 이러한 차별화가 가능하지 않아 피험자가 의식적으로나 무의식적으로 시각적인 정보에 의존해서 판단했을 가능성을 배제할 수 없다.

두 번째 그림 기억과제(Fig. 1B)를 수행할 때 피험자는 언어성 기억과 시각적 기억을 모두 동원하였을 가능성이 있다. 그림 기억과제에서 보여주고 기억시킨 사물은 '침대', '고양이' 등 주변에서 쉽게 접할 수 있고 그 명칭을 붙일 수 있는 간단한 것으로 이런 그림을 보여주고 기억시킨다면 대부분 시각적으로 관찰되는 형태를 기억하려 하기보다 사물의 이름을 기억할 것이라 가정하였다. 이 실험을 수행하는 동안 언어성 기억이 주로 동원될 것으로 기대하여

언어성 기억이라 불렀다. 이 과제를 수행하였을 때 피험자가 사물의 형태를 보고 판단하였을 가능성은 첫 번째 과제보다 높다.

세 번째 얼굴 기억과제(Fig. 1C)는 시각적 기억중추 중 동일대상 찾기(object identity)에 동원되는 기억중추를 활성화시키려 하였다. 기억시킨 것은 사람의 상반신 사진으로 피험자는 주로 사진에 나타난 언어로 치환할 수 없는 얼굴의 특징이나 머리 모양 등의 시각적 패턴을 기억할 것으로 기대하였다.

대조과제(Fig. 1D)는 의미 없는 그림을 보여주어 시각 자극 자체에 의한 뇌혈류 증가를 반영하게 하였다. 화살표 방향에 따라서 버튼을 누르게 하여재인 판단 주의집중에 따른 감각영역과 손가락을 움직이는 운동영역의 뇌혈류 증가를 포함하게 하였다. 이 과제는 앞의 세 과제에 포함된 공통 기능만을 포함하였으므로 각 활성화과제와의 차이는 순수하게 기억 작용과 관련된 영역 뿐 아니라 이들과 연관되어서 동원되는 영역들을 포함한다.

예를 들어 언어성 기억을 보려고 한 단어 기억과제 및 그림 기억과제와 대조의 차이는 언어성 기억의 기억중추 자체와 더불어서 문자를 시각적으로 인지했을 때 뇌의 사전(lexicon dictionary)²⁰⁾안에 이미 기억되어 있는 그 문자의 의미를 되살려내는 작업이 포함되었을 것이다. 그 뿐 아니라 단어나 이름 붙일 수 있는 사물을 기억하는 과정에서 속으로 그 단어들 중얼거렸다면(subvocal rehearsal) 이 또한 뇌혈류를 증가시켰을 것이다²¹⁾. 우리 연구는 넓은 의미의 기억중추를 찾는 실험이 될 것이라 보았으며 그 이유는 이러한 기능들이 동시에 수행되지 못하면 작업기억이 제대로 작동하지 못할 것이기 때문이다.

5. 활성화된 영역의 분포와 의미

작업기억에 대하여 보고된 결과^{9,19,22-24)}를 종합하면 전-전두엽(주로 브로드만 영역 44, 45, 46)과 대상회가 언어성, 시각적 작업기억에 공통적으로 참여하고, 언어성 작업기억에서는 왼쪽 혹은 양쪽 전-전두엽이 동원되며 시각적 작업기억에는 전-전두엽을 포함한 양쪽 대뇌반구가 참가하지만 주로 오른쪽이 우세하다고 한다.

우리연구에서 언어성 기억과 시각적 기억의 두

활성화 과제에 공통적으로 활성화된 영역이 있었으며 각각의 과제에 특이한 활성화 영역이 보였다. 작업기억이 세분화된 하위구조로 이루어지며 이들이 서로 공유하는 부분들을 갖는다는 가설과 맞았다. 언어성 기억은 왼쪽 대뇌반구가 주로 활성화되었고 시각적 기억은 오른쪽 대뇌반구가 활성화되었다. 오른쪽 대상회는 모든 과제에 공통적으로 활성화되었다.

1) 전두엽

전-전두엽을 포함하는 전두엽이 언어성 및 시각적 작업기억 모두에서 중요한 역할을 하였다. 대부분 언어성 기억에 의존해야 하는 단어 기억과제에서는 왼쪽 전-운동영역과 브로카 영역(영역 44)이 활성화되었으며 시각적 기억이 동원되어야 하는 얼굴 기억과제에서는 오른쪽 아래쪽 전두엽(영역 47) 및 브로카 영역(영역 44)이 활성화되었다. 언어성 작업 기억과 시각적 작업기억에 전두엽이 적극 참여하며 활성화 영역이 양쪽 대뇌반구에 치우쳐 나타났다.

언어성 기억이 우세하나 시각적 기억도 어느 정도 동원될 것으로 보이는 두 번째 그림 기억과제에서는 단어 기억과제에서 활성화된 왼쪽 Sylvian fissure 주변 영역이 더 광범위하게 활성화되었다. 왼쪽 Sylvian fissure 주변 영역은 언어성 활동 기억에서 정보를 저장하는 영역이지만 동시에 시각적으로 인지한 문자의 의미를 되살려내고 속으로 단어를 중얼거리는 작업을 담당한다고 알려진^{21,22,24} 부분이기도 하다. 그림 기억과제에서 이 곳이 활성화된 이유가 둘 중 어느 활동 때문인지 알 수 없었다. 그림 기억과제를 수행할 때는 오른쪽 반구 중에 얼굴 기억과제에서 활성화된 영역 중 일부인 아래쪽 전두엽의 뇌혈류도 증가하였다.

언어성 기억이나 시각적 기억 모두가 오른쪽 전두엽을 동원하지만 수행 과제의 난이도가 높을 때만 전두엽이 관여한다는 위와 다른 제언⁹이 있다. 수행 과제의 난이도로 보아 오른쪽 전두엽에서 주관적으로 판단했을 때 가장 쉬웠던 단어 기억과제에서는 유의한 변화가 없고 가장 어려웠던 얼굴 기억과제에서 가장 큰 활성화가 관찰되었다는 점이 이 해석과도 맞는다. 결합 분석(Fig. 5)에서 오른쪽 전두엽이

공통적으로 활성화되었다. 이 결과는 단어 기억과제 때에도 통계적으로 유의하지는 않으나 이 영역이 활성화되었음을 보여 준다.

시각적 작업기억을 조사한 얼굴 기억과제의 결과를 보면 크기는 작지만 오른쪽 전-운동영역, 보조적 운동영역, 두정엽이 활성화되었다. 이 영역들은 시각적 작업 기억을 다룬 다른 연구에도 대부분 나타난 영역으로 특히 두정엽에서 활성화된 점은 동물 실험에서 수립한 기억 모델과 잘 맞았다^{3,18}.

2) 대상회

대상회에는 해부학적으로 기억 기능에 있어 중요한 역할을 하는 전-전두엽과 해마(hippocampus)를 연결하는 신경로가 위치하고 있다. 대상회 전후 영역이 활성화되었다는 보고가 많은데 특히 이 영역이 어떤 과제를 수행하는 동안에 외부 혹은 내부적인 방해를 극복하고 주어진 목표를 유지하는 데 있어 중요한 역할을 한다고 한다^{9,23,25}. 이 연구에서 피험자가 단어나 사물의 형태를 마음속으로 기억, 유지하고자 하는 노력이 이 영역을 활성화하였다고 본다 (Fig. 5).

3) 소뇌

단어와 그림을 기억한 언어성 기억과제에서 피험자가 마음속으로 단어를 중얼거렸을 수도 있다. 언어성 기억에서 소뇌는 말을 할 때 계획(planning)과 실행(execution)에 도움을 준다고 주장되었다^{19,23}. 언어성 기억 과정을 수행할 때 마음속으로 발음을 함으로써 왼쪽 소뇌가 활성화되었을 수 있다.

소뇌가 운동 기능 외의 여러 인지 기능에 참여한다는 주장이 제기되었다^{26,27}. 익숙하지 않은 과제를 수행하는 경우에 많은 노력이 필요하고 집중해서 과제를 수행할 때 소뇌의 바깥쪽 영역이 관여한다는 증거가 제시되었다.

이 연구의 결과 언어성 작업기억을 동원해야 하는 앞의 두 과제에서 이 영역이 활성화되었으나 얼굴을 식별하여 기억하느라 난이도가 높아 주의가 필요하였던 얼굴 기억과제 활성화되지 않은 것 때문에 우리는 소뇌 영역이 주의 집중 과정과 관련하여 활성화되었다고 하기는 어렵다고 생각하였다.

4) 기저핵과 시상

그림 기억과제에서 특징적으로 관찰되는 기저핵과 시상의 뇌혈류 증가는 전두엽-피질하 회로(frontal-subcortical circuit)로 연결된 전두엽의 활성화와 관련되어서 일어난 것으로 보았다²⁸⁾. 영상법을 이용한 연구들에서는 해상력의 한계 때문에 명확하게 이 영역들의 역할을 설명하고 있지 않다. 그러나 기억력 장애와 병변을 통한 연구들을 통해 심부 피질의 역할이 알려졌다.

시상은 뇌궁(fornix)을 통해 해마와 연결되고 대뇌 피질의 서로 다른 영역과 연결되어 있다. 이 중에 그림 기억과제에서 활성화되었던 배내측핵은 전두엽의 각 영역과 연결되어 작업기억과제에 의해 전두엽이 활성화하면서 함께 활성화되었다고 생각한다²⁴⁾. 특히 언어성 기억을 활성화하였을 때 왼쪽 시상이 활성화된 것이 왼쪽 시상에 경색이 있는 환자에서는 언어성 기억에 장애가 생겼다는 보고와 일치하였다²⁸⁾.

요 약

목적: PET을 이용하여 특정한 자극에 대한 국소 뇌혈류 변화를 영상화함으로써 비침습적으로 뇌의 기능적 구조를 밝혀 낼 수 있다. 이 연구에서는 대조과제와 언어성 및 시각적 작업기억중추에 대한 활성화과제를 수행하면서 뇌혈류 PET을 시행하고 그 차이를 분석하여 작업기억에 관한 뇌기능지도를 구성하였다. **대상 및 방법:** 정상인 6명에 대해서 각각 대조과제, 단어기억 언어성 작업기억 활성화과제, 그림기억 언어성 작업기억 활성화과제, 시각적 작업기억 활성화과제를 수행시키면서 뇌혈류 PET을 촬영하였다. 언어성 작업기억과제로서 단어 기억과제에서는 4개의 단어를 순차적으로 보여주고 1초 후 1개의 단어를 보여주어 동일한 단어가 4개의 단어 중에 있었으면 버튼을 누르게 하며 H₂¹⁵O PET을 촬영하였다. 두 번째 언어성 작업기억과제인 그림 기억과제에서는 단어 대신에 특정 단어가 연상되는 사물의 그림을 보여 주었다. 시각적 작업기억과제로는 사람의 얼굴 사진을 보여 주고 같은 실험을 하였다.

의미 없는 기호를 보여 주면서 특정한 기호가 나오면 버튼을 누르게 함으로써 시각적 자극과 손가락 운동으로 인한 뇌혈류 분포를 포함하게 하여 대조과제로 삼았다. SPM96 소프트웨어를 이용하여 각 영상을 표준 지도 위에 공간적으로 정규화하고 활성화 상태에서 뇌혈류가 의미 있게 증가된 영역을 찾아내기 위하여 각 화소의 방사능 계수에 대한 공분산분석을 하여 전체 계수 차이를 제거한 후 국소 계수 차이에 대한 귀무가설을 검증하여 각 화소의 Z 값에 대한 통계적 파라미터 영상(statistical parametric image)으로 뇌기능지도를 작성하였다. **결과:** 단어를 이용한 언어성 작업기억에 대한 뇌기능지도에서는 왼쪽 브로카 영역과 전-운동영역, 왼쪽 소뇌, 오른쪽 대상회에서 뇌혈류가 증가하였다. 그림 기억과제 때에는 단어 기억과제에서 활성화된 각 부위에 더하여 왼쪽 위쪽 측두엽, 왼쪽 기저핵과 시상, 왼쪽 전-전두엽 등에서 뇌혈류가 증가하였다. 얼굴기억과제는 오른쪽 아래쪽 전두엽, 브로카 영역, 대상회, 위쪽 두정엽 등 주로 오른쪽 대뇌반구의 뇌혈류가 증가하였다. 세 가지 실험에 공통적으로 활성화된 영역을 찾기 위한 결합분석에는 왼쪽 전-운동영역, 소뇌와 기저핵, 오른쪽 대상회, 브로카 영역, 기저핵에서 뇌혈류가 증가하였다. **결론:** 이상의 결과는 언어성 작업기억은 주로 왼쪽 대뇌반구의, 시각적 작업기억은 주로 오른쪽 대뇌반구의 활동에 의해서 주도되며 작업기억에 공통적인 활성화지역이 있다는 가설을 지지하였다. 전두엽이 작업기억에 중요한 역할을 한다고 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Parkin AJ. Memory and amnesia: an introduction. Massachusetts: Blackwell Publishers Inc.; 1997. p. 24-9.
- 2) Richardson JTE, Engle RW, Hasher L, Logie RH, Stoltzfus ER, Zacks RT. Working memory and human cognition. New York: Oxford University Press; 1996. p. 3-30.
- 3) Goldman-Rakic PS. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13473-80.
- 4) Baddeley A. The fractionation of working me-

- mory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13468-72.
- 5) Baddeley A, Sala SD. Working memory and executive control. *Phil Trans Roy Soc Lond* 1996; 351:1397-404.
 - 6) Fox PT, Mintun MA. Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of H₂¹⁵O tissue activity. *J Nucl Med* 1989;30:141-9.
 - 7) Fox PT, Mintun MA, Reiman EM, Raichle ME. Enhanced detection of focal brain responses using intersubject averaging and change-distribution analysis of subtracted PET images. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:643-53.
 - 8) Sergent J. Brain-imaging studies of cognitive functions. *Trends in Neuroscience* 1994;17:221-7.
 - 9) Buckner RL, Tulving E. Neuroimaging studies of memory: theory and recent PET results. In: Boller F, Grafman J, editors. *Handbook of neuropsychology*. Elsevier Science B.V.; 1995. p. 439-66.
 - 10) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RSJ. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:458-66.
 - 11) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-P, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995;2:189-210.
 - 12) Talairach J, Tournoux T. A co-planar stereotaxic atlas of a human brain. Stuttgart: Thieme; 1988.
 - 13) Friston KJ, Passingham RE, Nutt JG, Heather JD, Sawle GV, Frackowiak RSJ. Localization in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:690-5.
 - 14) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ. Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:634-9.
 - 15) Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 1995;2:165-89.
 - 16) McIntosh AR, Grady GL, Haxby JV, Maisog JM, Horwitz B, Clark CM. Within-subject transformations of PET regional cerebral blood flow data: ANCOVA, ration and Z-score adjustment on empirical data. *Human Brain Mapping* 1996;4:93-102.
 - 17) Friston KJ. Imaging cognitive anatomy. *Trends in Cognitive Sciences* 1997;1:21-7.
 - 18) Goldman-Rakic PS. Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: the relevance of working memory. In: Carroll BJ, Barrett JE, editors. *Psychopathology and the brain*. New York: Raven Press Ltd.; 1991. p. 1-24.
 - 19) Smith EE, Jonides J, Koeppel RA. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex* 1996;6:11-20.
 - 20) Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 1996;38:499-595.
 - 21) Roland PE. Brain activation. New York: Wiley-Liss Inc.; 1993. p. 269-290.
 - 22) Frackowiak RSJ. Functional mapping of verbal memory and language. *Trends in Neuroscience* 1994;17:109-15.
 - 23) Dolan RJ, Paulesu E, Fletcher P. Human memory systems. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, editors. *Human brain function*. San Diego: Academic Press; 1997. p. 367-405.
 - 24) Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Shallice T, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. *Brain* 1995;118:401-16.
 - 25) Fletcher PC, Frith CD, Rugg MD. The functional neuroanatomy of episodic memory. *Trends in Neuroscience* 1997;20:213-8.
 - 26) Fiez JA. Cerebellar contributions to cognition. *Neuron* 1996;16:13-5.
 - 27) Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997;275: 1940-3.
 - 28) Cummings JL. Amnesia and memory disturbances in neurologic disorders. In: Oldham JM, Riba MB, Tasman A, editors. *Review of psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1993. p. 725-45.
 - 29) Lee DS, Lee JS, Kim KM, Chung J-K, Lee MC. Functional brain mapping using H₂¹⁵O positron emission tomography (I): Statistical Parametric Mapping Method. *Korean J Nucl Med* 1998; in press.