

통계학적 자극설계를 이용한 Event-related fMRI에서 운동과 언어과제의 최적 SOAmin에 대한 연구

문찬홍^{1,2} · 유재욱¹ · 니동규¹ · 이은정¹ · 변홍식¹

목적 : Event-related fMRI를 위한 통계학적 자극설계에서 최소 자극간격(Minimum Stimulus Onset Asynchrony: SOAmin)은 중요한 요소로 알려져 있다. 본 연구에서는 통계학적 자극설계를 이용한 event-related fMRI에서 언어과제와 운동과제의 보다 큰 활성화 신호를 얻기 위한 최적의 SOAmin을 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법 : 4명의 오른손 잡이 정상 자원자를 대상으로 운동과 언어의 event-related fMRI를 얻었다. 기능적 자기공명영상은 1.5T기기에서 EPI-BOLD시퀀스를 사용하였다. 각 과제에서 SOAmin을 2, 3, 4, 6초로 달리한 4회의 자극을 이용하여 활성화를 유도하였다. 영상 후 처리는 SPM99를 이용하였으며 활성화 신호의 유의수준은 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다. 각 과제에서 나타난 활성화 신호를 Z값, 활성화된 화소수와 군집성을 기준으로 비교하였다.

결과 : 운동과제에서는 중심구(1차 운동영역)와 내전두엽(2차 운동영역)에서 활성화 신호가 나타났고, 언어과제에서는 좌측 하전두회(Broca영역)에서 일정한 활성화 신호가 나타났다. 운동과 언어과제에서 활성화 신호는 SOAmin이 작아질수록 커지는 경향을 나타내었다. 운동과제에서 1차 운동영역의 활성화 신호는 3초, 2차 운동영역에서는 2초의 SOAmin을 적용한 경우 가장 큰 활성화 신호가 나타났고, 언어과제에서는 2초의 SOAmin을 적용한 경우 가장 큰 활성화 신호가 나타났다.

결론 : 통계학적 자극설계를 이용한 event-related fMRI로 운동과 언어의 기능적 자기공명영상을 얻기 위해서는 2초 또는 3초의 짧은 SOAmin이 효과적이었다.

서 론

Event-related fMRI(efMRI)란 자극의 단위로 1분 이상의 일정기간 자극을 주는 'block' 방식과는 달리 1초 이하의 짧은 'event'를 가하여 대뇌의 혈류변화(transient hemodynamic response)를 분석하는 새로운 기법이다 (1). 'event'를 이용한 자극을 사용하는 기존의 방법으로는 stimulus locked electrophysiology와 event-related potentials(ERP)등이 잘 알려져 있다. efMRI는 기존의 방법에 비해 양질의 시간과 공간 분해능을 제공하는 장점이 있다. 그리고 efMRI는

positron emission tomography(PET) 등과 초기 fMRI에서 널리 사용되어 왔던 block 설계에 비해 다음과 같은 장점이 있다 (1). 첫째, 무작위로 나타나는 자극을 사용함으로써 피험자의 다음 자극에 대한 인지에 따른 변수(confound)를 제거할 수 있으며, 둘째, 피험자의 반응에 대한 정확도나 반응시간에 따라 일정 부분을 한정하여 분석할 수 있다. 셋째, 자극의 독립화는 몇 가지 과제들을 복합적으로 자극할 수 있다. 넷째, 자극으로 'event'를 사용하는 기존의 연구 방법인 ERP나 반응시간측정 등의 결과와 비교하기 용이하다. 다섯째, 앞에 제시된 일련의 자극들의 문맥과 전혀 다른 자극(event)을 이용한 실험(예, oddball paradigm)에서와 같이 자극들이 block화 할 수 없는 경우에 사용

대한자기공명의과학회지 6:28-34(2002)

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 영상의학과

²삼성생명과학연구소 삼성전자

이 연구는 보건복지부에서 주관한 보건의료기술연구개발사업(HMP-98-N-1-0023)의 지원에 의해 이루어진 것임.

접수 : 2001년 8월 1일, 채택 : 2002년 2월 14일

통신저자 : 유재욱, (135-710) 서울특별시 강남구 일원동 50번지 성균관 의과대학 삼성서울병원 영상의학과

Tel. (02) 3410-0519 Fax. (02) 3410-0084

될 수 있다.

efMRI에서 자극을 제시하는 방법은 자극이 제시되는 시간에 따라 크게 두 가지로 분리할 수 있다. 가장 간단한 형태로는 자극이 일정한 시간에 제시되는 시퀀스가 있고(deterministic design), 평균 제시 간격은 일정하지만 자극 간격 시간(inters-timulus interval or stimulus onset asynchrony, SOA)이 무작위로 변하는 시퀀스(stochastic design)가 있다 (2). 설계된 자극에 대한 효율을 hemodynamic response의 모양을 예측하는 '예측효율(estimation efficiency)' 과 활성화를 검출하는 '검출파워(detection power)' 로 나눌 수 있다. 예측효율에 있어서 자극의 무작위도가 증가할수록 그 값은 증가하고, 반면 검출효율은 자극들이 block화할 수록 증가하는 것으로 알려져 있다 (2-5). 그러나 자극의 block 설계는 실험의 특성상 적합하지 않을 경우가 있고 시간에 대한 뇌 반응의 변화를 알 수 없기 때문에 검출파워가 높더라도 한정된 목적의 실험에 적합하다. 통계학적 자극설계를 할 때 효율에 영향을 미치는 중요한 요소로서 제시된 자극 사이 시간(SOA)과 자극의 확률분포를 들 수 있다.

본 연구에서는 동적 통계학적 자극설계를 이용한 efMRI에서 SOAmin의 변화에 따른 운동과 언어기능의 활성화 정도를 분석하여 최적의 SOAmin을 알아 보고자 하였다.

이론 및 실험 방법

설계된 자극에 대한 효율성 평가시 크게 예측효율과 검출파워를 이용한다. 각 효율에 영향을 미치는 실험인자로는 SOAmin과 자극의 전체 분포를 들 수 있다. 본 연구에서는 검출파워와 관련 있는 자극에 대한 활성화만을 평가의 기준으로 하였다. 이에 대한 간략한 이론적 배경 (3)은 다음과 같다.

자극과는 관련이 없는 활성화를 보이지 않는 null hypothesis(H_0)와 이에 반대되는 alternative hypothesis(H_1)가 다음과 같이 모델링 될 때,

$$\begin{aligned} H_0, y &= Sb + n \\ H_1, y &= Xh + Sb + n \end{aligned} \quad (1)$$

F statistics를 이용하여 활성신호의 존재(H_1)를 검증하게 되며, 검출확률(probability of detection)은 H_1 이 참일 때 H_1 를 선택할 확률로써 정의되고 이를 검출파워(detection power)라고도 한다. 여기서 y 는 $N \times 1$ 의 fMRI 시간 데이터이고, X 는 $N \times K$ 의 디자인행렬(자극 convolution matrix), h 는 샘플링된 hemodynamic response function이다. S 는 $N \times 1$ 의 발생할 수 있는 잡음 모델들(nuisance matrix)(예, constant term, linear trends, or low-frequency drifts)이고, b 는 1×1 의 nuisance parameter, n 은 $N \times 1$ 의 Gaussian 분포를 갖는 잡음이다. 검출파워를 측정할 수 있는 파라미터로서 Rayleigh quotient (6)를 들 수 있다.

$$R = \frac{h^T X_1^T X_1 h}{h^T h} \quad (2)$$

Rayleigh quotient, R 은 h 벡터가 $X_1^T X_1$ 의 principal

eigenvector와 평행할 때 최대값(principal eigenvalue, λ_1)을 얻을 수 있다. 그러므로 R 의 범위는 다음과 같다.

$$R \leq \lambda_1 \leq M \quad (3)$$

여기서 $M = \text{trace}(X_1^T X_1)$ 이다. 수식(3)은 $(X_1^T X_1)$ 의 column들이 서로 서로 평행일 때 즉, rank가 1일때 R 의 상한값이 최대임을 알 수 있다. Rank를 줄이기 위해서는 디자인 행렬을 구성하는 각 행렬들이 가능한 한 서로 평행하게 만들어야 한다. 그러므로 block 설계인 경우 디자인 행렬의 rank가 자극을 무작위로 제시하는 경우의 디자인 행렬의 rank보다 작기 때문에 보다 큰 검출파워를 낼 수 있다. 위의 수식(3)으로부터 개개의 자극들은 서로 무작위하게 떨어져 있는 경우보다 어느 정도 뭉쳐져 있는 것이 검출파워에 유리함을 알 수 있다. 즉, 수식(1)의 convolution matrix, X 의 각 column(time shifted stimulus)들이 서로 orthogonal하기보다 correlation이 있는 자극시퀀스가 유리함을 알 수 있다. Friston등 (2)이 제안한 자극 발생확률에 주기함수로 서서히 변화시킬 경우와 또 다른 하나의 자극으로써 null event를 삽입하는 것이 보다 효율적인 설계임을 위의 내용으로 알 수 있다.

실험방법

대학졸업 이상의 학력을 가진 4명의 23-26세의 정상성인(여자 3, 남자 1)을 대상으로 하였고 모두 오른 손잡이었다. 운동과제는 스크린에 'O' 자가 1초 동안 제시될 때 제시되는 순간부터 1초 동안 오른손의 엄지와 검지를 규칙적으로 마주치게 하였고 나머지 기간은 빈 화면을 보게 하였다. 언어과제의 경우 1초 동안 스크린에 제시된 문자로 시작되는 명사를 가능한 많이 생각하게 하였다 (예, 아 → 아버지, 아들, ...). 기능적 자기공명영상은 1.5 T 기기 (GE medical system, Milwaukee, U.S.A.)에서 EPI-BOLD시퀀스를 사용하여 얻었다 ($TE = 60$ msec, $TR = 3000$ msec, matrix size = 64×64 , spatial resolution = $3.75 \times 3.75 \times 5$ mm³). 전교련(anterior commissure)과 후교련(posterior commissure)을 연장한 선을 기준으로 하여 20개의 축상영상을 얻었으며 영상획득의 순서는 뇌의 밑에서 부터 위로 interleaved (1, 3, 5, ... 19, 2, 4, 6, ..., 20)하게 얻었다. 2, 3, 4, 6초의 SOAmin들을 적용한 4회의 자극과제를 수행하도록 하였다. 해부학적 이미지로 EPI와 같은 절편 기울기와 AC-PC선을 지나도록 T1 영상 ($TE = 8$ msec, $TR = 500$ msec, matrix size = $256 \times 256 \times 30$, spatial resolution = $1 \times 1 \times 5$ mm³)을 얻었다. 실험 자극에 대한 시간 시퀀스는 SPM99(Welch Department of Cognitive Neurology, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 프로그램을 이용하여 무작위(발생확률, 0.5)로 자극이 일어나도록 얻었다. 예측효율과 검출파워를 높이기 위해 'null event'를 포함시켰으며, 32초의 주기를 갖는 sinusoidal dynamic 통계학적 설계를 하였다. 설계된 자극 event에 hemodynamic basis function을 convolution하여 얻어진 결과와 사용된 hemodynamic basis function을 Fig.1에 제시하였다. 자극이 주어진 시간과 영

문헌총 의

상을 얻는 시간이 일치하지 않기 때문에 event자극 후 나타나는 hemodynamic response는 Fig.1(b)와 같이 빨간 점들로 샘플링된다.

데이터 처리

얻어진 데이터는 PC로 옮겨 SPM99을 이용하여 분석하였다. 통계분석 전에 interleaved 영상획득으로 인한 한 phase내에서 각 절편들이 동일한 시간에 얻어지지 않았기 때문에 이를 보정하기 위해 절편시간을 맞춰 줘야 한다. 피험자의 움직임, 호흡, 맥박으로 인한 이미지들의 공간적 불일치를 재정렬을 통해 보정하였다. 4명의 결과를 한 영상에서 분석하기 위해 SPM99에서 제공하는 표준영상(template)을 기준으로 표준화(normalization)를 수행하였다. 먼저 해부학적 영상으로 얻은 T1 영상을 SPM99에서 제공하는 T1 template에 표준화하였고 이때 구해진 변환행렬(transform matrix)을 EPI영상에 적용하였다. 표준화된 영상은 다시 EPI template에 표준화하여 통계분석의 데이터로 사용하였다. SPM99에서 설계된 자극시퀀스의 모델을 이용한 선형 회귀분석을 시행하여 통계적 처리를 하였고, 그룹분석을 위해 conjunction을 fixed model로 가정하여 수행하였다. 유의 수준은 corrected threshold p 값 0.05를 기준으로 활성화 신호를 얻었다. Cluster number는 주관적으로 관찰하였다. 얻어진 활성화신호를 3차원 뇌에 중첩하여 최종 기능적 영상을 얻었다. 얻어진 기능적 영상들은 SOAmin을 달리한 자극 과제 별 나타난 활성화 신호를 Z 값과, 화소수를 기준으로 분석, 비교하였다.

결 과

운동과 언어의 자극과제에서 SOAmin과 관계 없이 대뇌의 일정한 영역에 의미 있는 활성화 신호가 나타났다. 운동과제에서는 1차 운동영역(primary motor cortex)으로 알려진 중심구와 2차 운동영역(supplementary motor cortex)으로 알려진 내전두회에 활성화 신호가 나타났다 (Fig. 2). 언어과제에서는

Broca 영역으로 알려진 좌측 하전두회와 하두정엽(inferior parietal lobule)에 활성화 신호가 나타났다 (Fig. 3). 활성화 신호는 운동과 언어과제 모두에서 SOAmin이 감소함에 따라 커지는 경향을 보였다 (Fig. 2, 3). 운동과제의 경우 1차 운동영역의 활성화는 3초의 SOAmin을 적용한 경우 Z값이 4.72로 가장 높았고 활성화 신호가 크게 나타났다 (Fig. 2, Table 1). 2차 운동영역에서는 SOAmin이 2초에서 가장 큰 신호가 나타났으며 Z 값이 높았다 (Fig. 2, Table 1). 언어과제에서 좌측 Broca영역과 하두정엽의 활성화는 2초의 SOAmin을 적용한 경우 Z 값이 6.99으로 가장 높았고 군집된 화소수도 많았다 (Fig. 3, Table 1).

고찰 및 결론

efMRI는 기존의 block 설계방법에 비해 무작위한 자극 시퀀스로 자극형태의 인지 또는 예측으로 인한 활성화 신호의 감소나 변형을 막을 수 있다. 또한 block 설계가 자극전체에 대한 결론적인 상태를 보는 반면, efMRI는 뉴런이 반응을 하여 시간상으로 변화되는 과정을 hemodynamic response를 통해 볼 수 있다. block 설계는 자극에 대한 활성화 신호의 검출과위가 가장 높으나 hemodynamic response를 예측하기 위한 예측효율은

Table 1. The Z Value and the Number of Activated Pixels According to the Various SOAmins (2, 3, 4, and 6 seconds) During Motor and Language Tasks

SOAmin (second)	Task		Motor task		Language task	
	Z	Pixel	Primary	Supplementary	Z	Pixel
			Z	Pixel		
2	4.09	614	5.40	584	6.99	1351
3	4.72	486	2.81	39	5.49	747
4	2.13	12	3.45	97	5.33	854
6	-	-	-	-	2.99	113

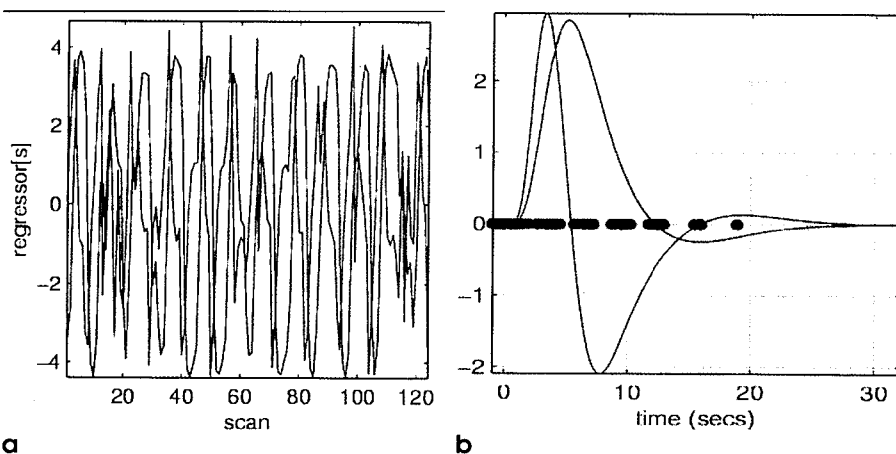


Fig. 1. Reference data convolved with hemodynamic function for linear regression analysis. **a.** Reference data set (blue line) created by convolution of event trials with modeled hemodynamic basis function. **b.** Modeled hemodynamic basis function with its derivative. The red plots come from the asynchrony of image acquisition and trial's stimuli.

가장 낮은 것으로 알려져 있다 (3). 반면 무작위로 자극을 제시하는 efMRI의 경우 예측효율은 높으나 검출파워가 낮은 단점이 있다. 그러나 efMRI가 가지고 있는 실험 설계의 유연성 및 해석 방법의 다양성은 block 설계로 행해졌던 많은 실험을 대체하고 있는 경향이 있으며, 검출파워의 관점에서의 block 설계의 장점을 살리기 위해 동적통계학적 자극설계나 semi-random 자극설계 방법등이 제안되고 있다 (2, 3). 본 실험에서와 같이 동적 통계학적 자극설계와 더불어 실험의 base-line역할을 하는 null event를 포함시킴으로써 보다 효율적인 자극 시퀀스를 만들어 낼 수 있다 (2). 이러한 자극 설계의 바탕은 뇌가 가지고 있는 시스템의 선형성을 가정으로 하는데, 뇌는 순간자극에 대해 뉴런의 활성화가 일어나고 정맥내의 산소의 변화가 T2 효과영상의 신호강도 변화(BOLD 효과)로 나타나게 된다. 이러한 hemody-

ynamic의 신경 활성의 순간적인 변화와는 달리 시간에 따른 어떤 규칙을 가지고 변화는 일어나게 된다. 따라서 hemodynamic response 함수의 특성을 잘 이해하는 것이 efMRI의 신호를 분석하는데 가장 중요한 요소 중 하나가 된다. Boynton (7)은 hemodynamic function을 정의하였고 1차 시각피질(V1)에 적용하여 활성화된 신호를 잘 묘사할 수 있었다.

자극사이의 시간 간격이 10초 이하로 줄어들 때 이전의 자극에 대한 반응 신호와 현재 자극의 신호가 서로 영향을 주게 되는데, 이때 신호들이 단순히 서로 중첩되어 합으로 나타나게 되면, 즉 선형적이면 hemodynamic response의 신호를 분석하기에 용이하게 된다. 몇몇 연구(7-9)에서는 BOLD hemodynamic response는 선형적이거나 선형성에 가깝게 증명된바 있다. 2초 이하의 빠르기로 들려주는 auditory 낱말 자극에 대해서는 비선

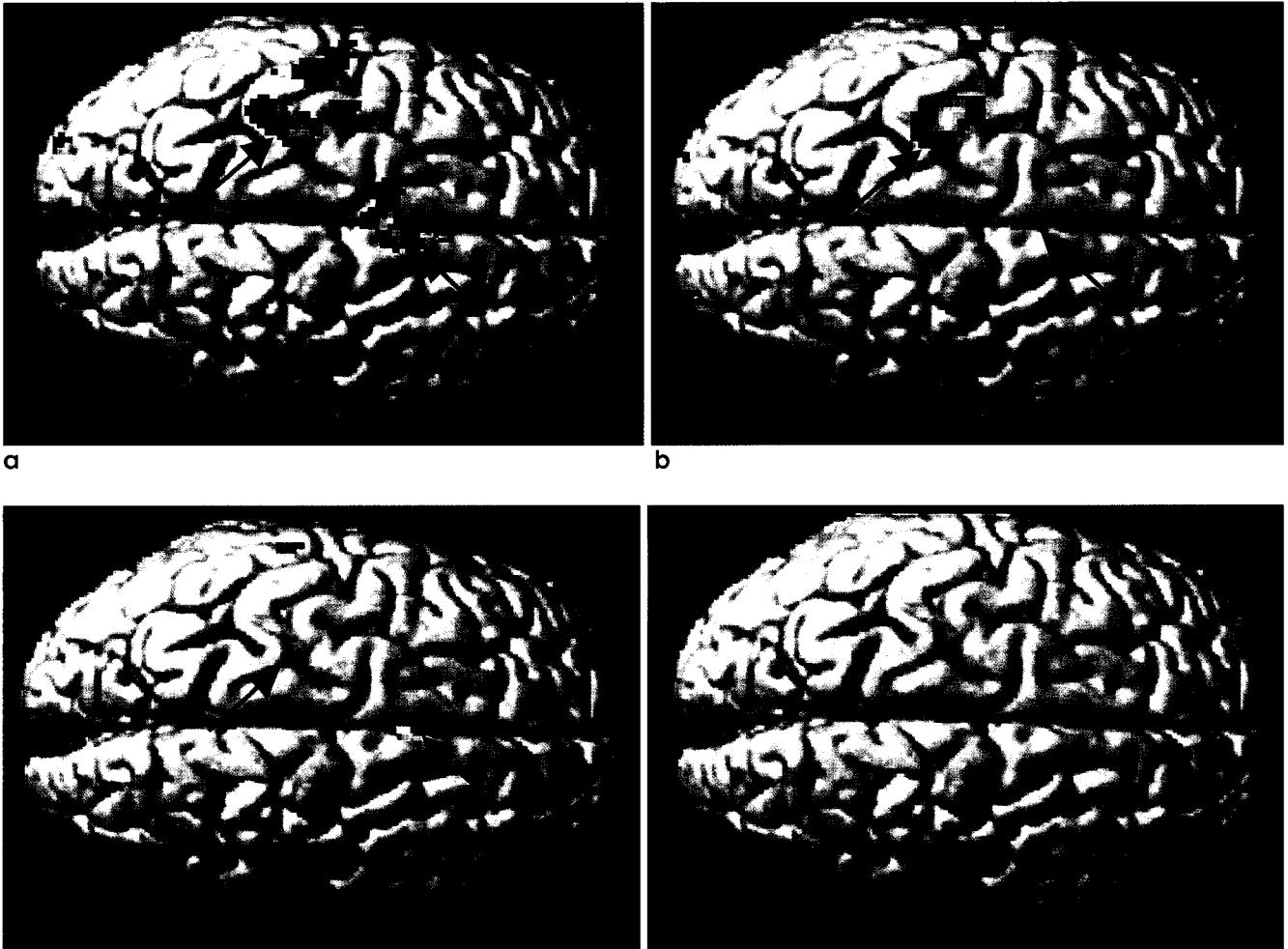


Fig. 2. fMRIs obtained during motor task. The stimuli are designed with SOAmin of **a.** 2 seconds, **b.** 3 seconds, **c.** 4 seconds, and **d.** 6 seconds. With smaller SOAmin of stochastic stimulus sequence, the more strong and clustered signal is shown in the central sulcus (primary motor cortex; red arrows) at 3 seconds and supplementary motor cortex (blue arrows) at 2 seconds.

문찬홍 의

형성적이라는 대한 보고도 있다 (10). 선형회귀분석을 위해 참고 데이터로서 자극 시퀀스와 convolution된 데이터가 사용되어 지는데, 이 과정에는 기본적으로 뇌의 시스템이 선형성이라는 가정이 내포되어 있다. 실제 뇌의 반응(선형 또는 비선형 시스템)을 정확히 알 수 없기 때문에, 기존의 선형성에 관한 연구(7-11)를 참조하여 SOAmin을 적어도 2초 이상을 선택하였다.

본 연구의 결과 운동과 언어과제에서 2초 또는 3초의 짧은 SOAmin에서 큰 활성화된 신호를 얻을 수 있었으며, 이는 운동이나 언어와 연관된 뇌 부위가 적어도 2-3초에서는 선형적이라 할 수 있다.

Hemodynamic response의 선형성과 더불어 동적통계학적 설계에서 예측효율이나 검출과위에 영향을 미치는 중요한 인자로서 SOAmin을 들 수 있다. 선형성이 나타나는 범위 내에서는 SOAmin이 작을수록 검출과위가 시뮬레이션 결과 증가하는 것

으로 알려져 있으며 (2), 본 연구에서도 운동과 언어과제의 활성화 신호는 짧은 자극간격을 이용할 경우 SOAmin이 작을수록 커지는 경향을 나타내었다. 자극간격을 줄임으로써 실험의 전체적인 소요 시간을 절약할 수 있고, 또한 다른 몇 종류의 자극을 한 실험에서 가능케 하므로 뇌의 여러 복잡한 기능을 알아 낼 수 있을 것으로 생각된다.

요약하면 efMRI를 이용한 운동과 언어의 기능적 자기공명 영상을 성공적으로 얻었으며, block 설계를 이용한 기존의 fMRI에서 알려진 활성화 부위와 일치하여 짧은 자극간격을 이용한 efMRI가 언어 및 운동과제에 적용될 수 있을 것으로 판단된다. 본 연구의 결과를 기초로 할 때 통계학적 자극설계를 이용한 efMRI에서 운동이나 언어과제를 단독으로 수행할 경우 SOAmin이 2-3초의 값을 갖도록 설계하는 것이 효과적이라 생각된다.

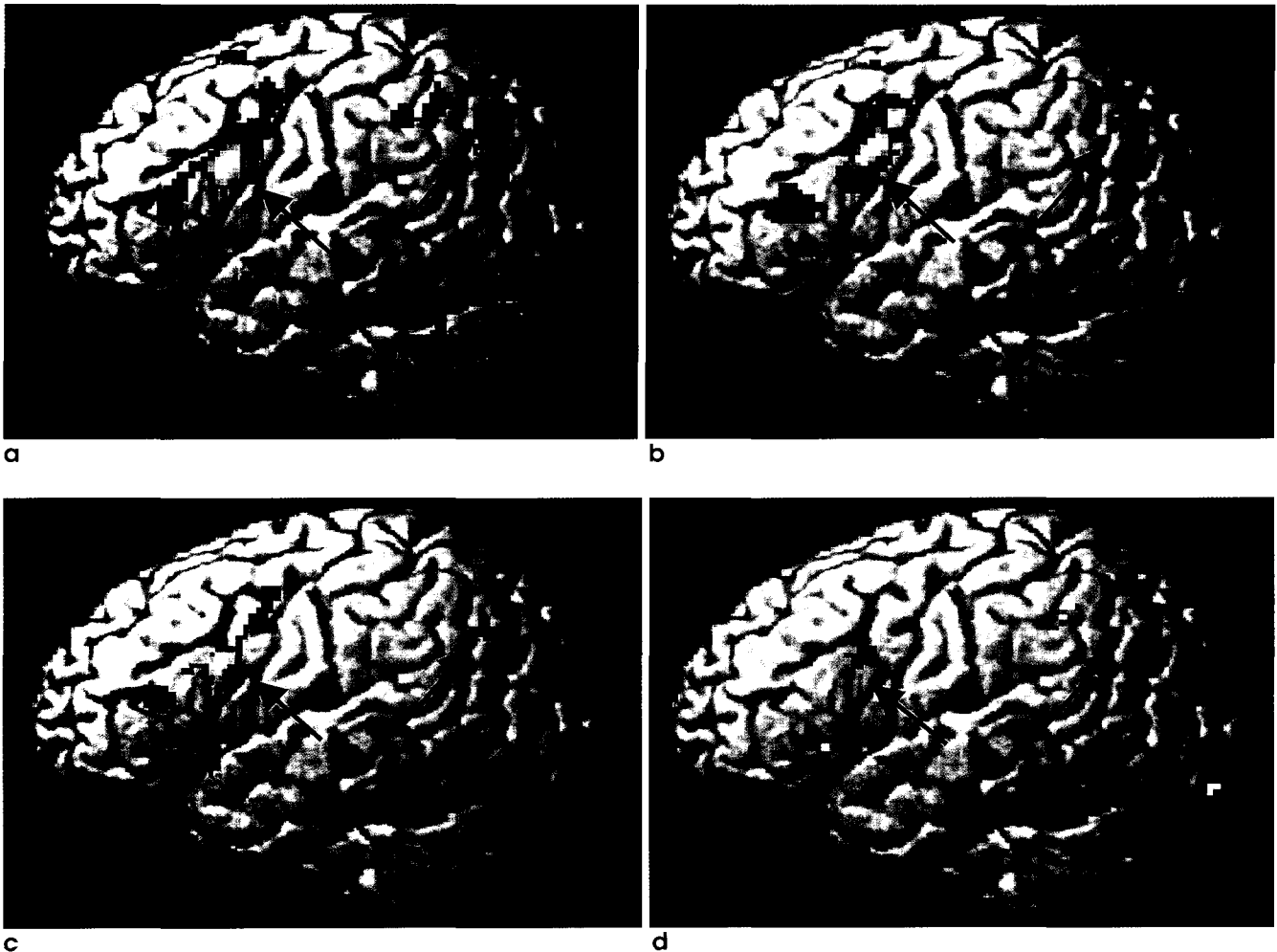


Fig. 3. fMRIs obtained during language task. The stimulus is designed with the parameter SOAmin of **a.** 2 seconds, **b.** 3 seconds, **c.** 4 seconds, and **d.** 6 seconds. With smaller SOAmin of stochastic stimulus sequence, the more strong and clustered signal is shown in the left inferior frontal gyrus (Broca's area, blue arrows) and left inferior parietal lobule (red arrows).

참 고 문 헌

1. Josephs O and Henson RNA, Event-related functional magnetic resonance imaging: modeling, inference and optimization, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 1999;354:1215-1228
2. Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RNA, Dale AM. Stochastic, Designs in Event-Related fMRI, *NeuroImage* 1999;10:607-619
3. Liu TT, Frank LR, Wong EC, and Buxton RB, Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI, *NeuroImage* 2001;13:759-773
4. Dale AM & Buckner RL, Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI, *Human Brain Mapping* 1997;5:329-340
5. Dale AM, Optimal experimental design for event-related fMRI, *Human Brain Mapping* 1999;8:109-114
6. Strang G., *Linear Algebra and Its Applications*, Harcourt, Brace Jovanovich, San Diego, 1980
7. Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ, Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1, *J. Neurosci.* 1996;16:4207-4221
8. Cohen JD, Nystrom LE, Sabb FW, Braver TS, Noll DC., Tracking the dynamics of fMRI activation in humans under manipulations of duration and intensity of working memory processes, *Soc Neurosci Abstr.* 1997;23:1678
9. Burock MA, Buckner RL, Woldorff MG, Rosen BR, Dale AM., Randomized event-related experimental designs allow for extremely rapid presentation rates using functional MRI, *NeuroReport* 1998;9:3735-3739
10. Friston KJ, Josephs O, Ress G, Turner R., Nonlinear event-related responses in fMRI, *Magn Reson Med.* 1997;39:41-52
11. Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R., Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses, *NeuroImage* 1998;7:30-40

A Study of Optimal SOAmin for Motor and Language Tasks in Event-related fMRI using Stochastic Design

Chan Hong Moon^{1,2}, Jae Wook Ryoo¹, Dong Gyu Na¹, Eung Jung Rhee¹, Hong Sik Byun¹

¹Department of Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

²Samsung Biomedical Research Institute, Samsung electronics

Purpose : The minimum stimulus onset asynchrony(SOAmin) is one of important experimental parameters for an event-related fMRI experiment designed with the stochastic stimulus. In this study, the most efficient SOAmin is explored for the stronger activation in motor and language tasks with the stimulus designed stochastically.

Materials and methods : The event-related fMRI during motor and language tasks were obtained in four normal right-handed subjects. EPI-BOLD sequence is used at 1.5Tesla MR system for the acquisition of event-related fMRI. For each task the subjects are responded for the stimulus' with 2, 3, 4, and 6 seconds SOAmin. The obtained images are processed with SPM99, and the p value is set as 0.05 for the significant activation detection. The Z value and the number of activated pixels are compared for each task.

Results : For the motor task, the primary and supplementary motor areas are activated, and for the language task the consistent activated signals are detected in the Broca's. The activated signal is to be stronger for the shorter SOAmin for both motor and language tasks. At primary motor area, the activated signals is the strongest for 3 seconds SOAmin and for the supplementary motor area the result with 2 seconds SOAmin shows the strongest activation. And the result of language task shows the strongest activation at the 2 seconds SOAmin.

Conclusion : In the event-related fMRI of motor and language tasks with the stochastically designed stimulus, the 2 or 3 seconds SOAmin is efficient for more activated and clustered activation.

Index words : Event-related fMRI
SOAmin
Design efficiency
Motor task
Language task

Address reprint requests to : Jae Wook Ryoo, M.D., Department of Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Korea.
Tel. 822-3410-0529 Fax. 822-3410-0084