

신경 활성화 연구의 원리와 최근 동향

강원대학교 심리학과
강은주

Principle and Recent Advances of Neuroactivation Study

Eunjoo Kang, Ph.D.

Department of Psychology, Kangwon National University, Chucheon, Korea

Among the nuclear medicine imaging methods available today, $H_2^{15}O$ -PET is most widely used by cognitive neuroscientists to examine regional brain function via the measurement of regional cerebral blood flow (rCBF). The short half-life of the radioactively labeled probe, ^{15}O , often allows repeated measures from the same subjects in many different task conditions. $H_2^{15}O$ -PET, however, has technical limitations relative to other methods of functional neuroimaging, e.g., fMRI, including relatively poor time and spatial resolutions, and, frequently, insufficient statistical power for analysis of individual subjects. However, recent technical developments, such as the 3-D acquisition method provide relatively good image quality with a smaller radioactive dosage, which in turn results in more PET scans from each individual, thus providing sufficient statistical power for the analysis of individual subject's data. Furthermore, the noise free scanner environment $H_2^{15}O$ PET, along with discrete acquisition of data for each task condition, are important advantages of PET over other functional imaging methods regarding studying state-dependent changes in brain activity. This review presents both the limitations and advantages of ^{15}O -PET, and outlines the design of efficient PET protocols, using examples of recent PET studies both in the normal healthy population, and in the clinical population. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(2):172-180)

Key Words : Cognition, PET, neuroactivation, brain, voxel-wise analysis

정상인이나 환자의 행동, 특히 의식 처리 과정과 연관된 두뇌영역의 위치를 확인하는 것이 두뇌 기능 지도화(mapping) 연구의 우선 목표이다. 1980년대 후반 이후 신경과학과 인지과학의 발전은 인간의 두뇌의 활동과 인간의 감각, 정서, 기억, 언어, 고등인지 기능적 측면의 관계를 연구하는 인지 신경과학(cognitive neuroscience)의 발전을 야기 시켰다. 이 분야의 연구가 가능하게 된 또 하나의 이유는 무엇보다 이런 두뇌 기능 지도화를 가능하게 하는 기능 영상법의 발전이다. 본 중설에서는 두뇌의 활동과 연관되어 특히 정신의 인지적, 정서적 활동과 관련된 신경활성화를 영상화 하는데 주된 핵의학 영상 기법인 [^{15}O] PET을 중심으로 본 연구에서 고려

되어야 하는 방법론적인 장단점, 연구 시 고려하여야 할 여러 요인들을 소개하고 논의하고자 한다. 특히 대표적 또는 최신 연구 예들을 통하여 이 핵의학 영상법이 적절하게 계획되어 수행되었을 때 어떤 과학적 대담이 제시될 수 있는지를 소개하고자 한다.

[^{15}O]은 인간 두뇌의 기능을 지도화하기 위한 비침습적 수단으로 가장 활발하게 사용되는 핵의학 영상법의 방사선 추적자(radioactive tracer)이다. 그러나 [F^{18}]을 사용한 [F^{18}] FDG-PET도 신경활성화 연구에 종종 사용되곤 한다. 두 방사선 추적자의 가장 큰 차이는 반감기이고 이에 따라 어떤 시간대(time window)의 현상을 연구할 수 있는가에 대한 질문이 결정된다. [^{15}O]이 2분 정도 진행되는 일시적(phasic) 현상을 연구할 수 있는 반면 [F^{18}]은 30분 이상 진행되는 보다 장기적(tonic) 현상을 연구하는 데 사용된다. 또한 추적자에 따라 얼마나 자주, 동일 피험자를 방사능에 노출시킬 수 있는가가 결정된다.

[F^{18}] FDG-PET

핵의학 영상법 가운데 참여자/피험자가 특정 과제를 수행

- Received: 2007. 4. 22. • Accepted: 2007. 4. 24.
- Address for reprints: Eunjoo Kang, Ph.D., Department of Psychology Kangwon National University, #192-1 Hyoja 2 dong, Chuncheon 200-701, Korea
Tel: 82-2-33-250-6856, Fax: 82-33-257-6850
E-mail: ekang@kangwon.ac.kr
- ※위의 논문은 2005년도 교육인적자원부의 재원으로 한국 학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF02005-042-H00026).
- ※This work was supported by the Korea Research Foundation Grant funded by the Korean Government (MOEHRD) (KRF-2005-042- H00026).

하고 있는 동안의 두뇌의 활동과 관련된 생리적 변화를 측정할 수 있는 방법이 두뇌의 국소 혈당대사(cerebral metabolic rate for glucose, CMRGI)를 측정하는 [F^{18}] FDG-PET이다. [F^{18}] FDG-PET 영상법을 이용할 경우에는 연구자가 관심을 가지는 과제를 약 30여분 정도 수행하는 동안 영상데이터가 얻어지는데, 이는 [F^{18}] FDG가 두뇌로 보내져서 대사를 거치는 데 걸리는 시간이다. 특정 과제를 수행하는 동안, 또는 간질이나 REM 수면과 같은 특정 상태(state)에 그 과제의 수행이나 그 상태 동안에 특별히 관여하는 두뇌 부위의 신경활동이 증가할 것이고 그럴 경우 ATP의 대부분이 혈당(glucose)에서 추출되며 따라서 CMRGI가 그 영역에서 증가하는 현상에 근거한다. 실제로 정상인이 시각 영상을 보거나, 언어나 음악을 들을 때, 인지과제를 수행할 때, 기억을 형성하는 동안, 손가락 운동을 하는 동안 두뇌의 활성화를 지도화 하여 보면, 과제 종류에 따라 시각피질이라든지, 양측 청각 피질 영역, 전두엽 영역, 해마 또는 운동피질 같은 영역에서 과제의 종류에 따라 CMRGI가 증가하는 것을 영상화 할 수 있다.¹⁾ 그러나 FDG-PET은 동일 피험자에서 반복 측정을 할 수 있는 영상의 수에 한계가 있기 때문에, 두뇌의 과제 특정적 활성화를 연구하기에 제한점이 있다. 그리하여 이 기법은 임상연구에서 환자 고유의 두뇌 상태에 대한 생리학적 측정으로 간주되는 두뇌 상태를 연구하는 데에 더 적절한 기법으로 간주된다. 예를 들면, 환자 군으로부터 휴지기 동안 획득한 영상은 정상인 또는 비교 집단의 두뇌에서 얻어진 FDG-PET영상과 비교될 수 있다.^{2,3)} FDG-PET은 환자와 정상인 집단 간 분석이 가능할 뿐만 아니라, 시간 간격을 두고 동일한 환자에게서 수술 전후^{4,5)} 또는 증세의 변화 전후⁶⁾로 FDG-PET이 획득되었을 경우는 집단 내의 비교도 가능하다. 이럴 경우에는 환자집단과 정상집단의 차이(나이, 성별, 교육 등)에 내재한 혼입변인(confounding variable)에 따른 차이를 고려한 분석, 또는 해석을 하여야 집단 간 FDG-PET영상의 차이를 질병과 관련된 차이로 해석할 수 있다. 아동 환자의 데이터를, 수술 전 후, 치료 처치 전후로 비교하는 경우 이런 처지에 따른 변화 이외에도 발달기 나이의 증가에 따른 변화가 있을 수 있음을 고려하여 보다 철저한 비교 분석을 하는 것이 요구된다.⁷⁾ 만일 동질적인 환자 집단 데이터내에서 각 환자의 개개의 속성(증세와 관련된 측정 점수, 나이)과 관련된 점수와 FDG-PET의 대뇌 피질의 국소적 count값 사이에 직선적 관계성을 가정할 수 있다면, 점수와 상관관계를 보이며 변화하는 두뇌 영역을 확인할 수도 있다.^{5,7)}

[^{15}O] PET

두뇌의 신경 활동은 국소 두뇌 부위의 혈당 대사량(FDG-PET로 측정)의 증가를 수반할 뿐만 아니라 국소혈류의 변화를 수반한다. 따라서 국소혈류의 변화의 측정하면 두뇌에서 일어나는 활성화를 영상화하는 것이 또한 가능하다. [^{15}O]은 [F^{18}]에 비하여 두뇌 활성화를 연구하는 데 여러 점에서 유리하다. [^{15}O]은 반감기가 2분 정도로 동일한 피험자에게서 두뇌 활동을 반복해서 측정되어야 할 경우에 당연히 선호되는 방사성 추적자이다. [^{15}O]은 조직으로 신속히 확산되는 빠른 반응 속도(kinetics)를 가지고 있기 때문이다. $H_2^{15}O$ 를 이용하여 과제 관련 활성화를 영상화 할 때는 자극 제시가 1분이나 2분 정도에 끝나야 하며, 추적자를 주사하기 적어도 몇 초 전부터 그 자극 또는 과제 제시가 시작되어야 한다는 점을 고려하여야 한다. 그리고 이 [^{15}O]은 10분 내에 소멸하므로, PET영상의 획득도 2분 이하로 이루어져야 한다. 빠른 반감기로 인하여, 한 과제가 끝나고 한 10분이 경과하면 다시 다음 과제/자극제시를 시작할 수 있다는 장점이 있다. 이런 특징이 한 개인에게서 두뇌 활성화를 빠르고 반복적으로 영상화 하는 것을 가능하게 하기 때문에 활성화 연구를 위해서는 FDG-PET 보다 $H_2^{15}O$ PET이 더 널리 선호된다. 그러나 국소 혈류를 두뇌 지도화의 대상으로 할 경우, [^{15}O]은 반감기가 짧아서 영상획득 시간이 짧더라도, 한 개인에게 주어지는 방사선량(radioactive dose)를 고려 하면 사실상 한 검사 회기(session)에서 얻을 수 있는 스캔 수가 제한되어 있다(6~18 스캔). 또한 스캔마다 혈류량의 변화도 가능하여 데이터로서의 변산성(variation)은 더 증가하게 된다. 이는 곧 한 개인 데이터의 신호-대-잡음 비(signal to noise: SNR)가 저조함을 의미한다. 따라서 연구자는 조건당 최소 2~3개의 스캔을 획득하여 조건간의 평균 비교를 수행하여야 혈류량 변이로 인한 문제로부터 다소 자유로울 수 있다.⁹⁾ 따라서 효율적인 두뇌 기능의 지도화를 위해서 한 개인에게서 연구자가 관심을 가지는 특정 활성화 과제(activation task or activation condition) 말고도 통제 또는 비교 과제(control task, comparison task) 동안 영상이 획득되거나 아무과제도 하지 않는 휴지 조건(resting period condition) 동안에 영상획득이 이루어져야 조건간 비교가 가능하다. 대부분의 경우, 한 피험자로부터 기본적 비교가 되는 과제(baseline task)와 활성화 과제(activation task)를 한 개의 쌍, 또는 그 보다 많은 쌍으로 획득하여야, 두 과제 상태에 따라 혈류의 차이를 보인 영상과 더불어 통계적 검증을 수행할 수 있으며, 그 결과 과제의 상태에 따라 국소 혈류량의 차이를 보인 영역을 개인 분석 차원에서 영상화 할 수 있게 된다. 한 조건당 한 개인이 한

개 정도의 스캔만을 획득할 경우는 개인 분석은 불가능하고 집단 분석을 통해서만 조건간의 비교가 가능하다.

영상획득 방법(Acquisition method)과 통계적 검증력

한 개인이 노출될 수 있는 방사능의 총합을 고려하면 2D를 사용할 경우 약 50-80 mCi 정도의 방사능이 사용되어야 한 스캔의 $H_2^{15}O$ -Brain PET 영상획득이 가능하다. 그러나 3D 영상획득으로 데이터를 수집하는 스캔방식은 2D 방식에 비하여 적은 양의 방사능(10 mCi 정도)을 사용할 수 있다. 따라서 3D 획득 방법을 사용하면 한 개인에게 더 많은 수의 PET 영상 데이터를 수집하는 것이 가능함을 의미한다. 2D 방식으로 한 피험자에게서 6~8 스캔 정도를 수집할 수 있었다면, 3D 방법으로는 12~16 스캔을 획득하는 것이 가능하여 졌다는 뜻이다. 이럴 경우의 장점은 기초 비교(baseline) 조건과 활성화 조건(들) 당 더 많은 수의 PET 스캔을 반복적으로 획득할 수 있게 된다는 것이다. 각 조건 당 수집된 영상 수가 증가하면 한 개인으로부터도 통계적으로 유의미한 개인 수준의 영상 분석이 가능하다. 이는 영상 처리의 통계적 기법과 직접적인 연결을 가지는 장점이다.

이런 3D 방법의 장점은 조건당 스캔수를 증가하여, 데이터의 변산성을 줄이고, 결국 통상 데이터의 통계적 검증력이 증가한다. 가장 흔하게 쓰이는 부피소 단위 분석(voxel-wise analysis)인 통계 모수적 지도화(Statistic parametric mapping: <http://www.fil.ion.ucl.uk/spm>)의 기본 개념은 기능영상 데이터에 대한 가설을 검증하기 위하여 공간적으로 확장된 통계적 절차를 구성, 평가하는 것을 의미한다. 예를 들면, 연구자가 관심을 가지는 두 조건간의 평균차이에 대하여 각 부피소(voxel) 단위로 검증(t-test)이 수행된 것이며, 이를 두뇌 전체 부피(volume)에 대한 공간적 결과로 표현할 수 있게 한 것이다. 이런 T-test가 부피소당 조건간의 평균비교를 위해 사용되기 위해서는 각 조건 당 해당 부피소에서 적어도 3-4번의 반복적 데이터획득이 있어야 한다는 것이며, 이는 동일 조건이 한 개인의 실험회기(session)중에 그 정도 반복해서 조건당 PET 영상이 획득되었음을 의미한다. 이렇게 부피소당 각 각의 과제 조건의 평균값과 각 부피소의 변산성으로부터 통계치를 산출해야 하는데, 이때 각 조건 당 반복 수가 많아지면 해당 부피소에서 해당 조건에 획득된 데이터의 변산성이 감소할 것이고(자유도 df증가와 더불어), 동일한 평균의 차이가 결과적으로 유의미할 수 있게 된다. 즉 통계적 검증력을 높이는데 조건 당 다수의 스캔을 획득하는 것은 결정적으로 중요한 역할을 한다. 물론 3D PET 영상획득

방법을 정당화 하는데 필요한 여러 가정들, 예를 들어 가우시안 노이즈 분포(Gaussian noise distribution), 변산성의 동질성(homoscedasticity), 변산성 계산을 위해 두뇌 전체의 부피소들 총합하여 쓸 것인가¹⁰⁾ 아니면 국소 부피소를 쓸 것인가¹¹⁾에 대한 논의는 별도의 문헌을 참고할 수 있으므로 본 종설에서는 생략한다.¹²⁾

PET의 통계적 결과 및 해석에 영향을 미치는 요인들

PET 연구의 결과에 미치는 요인들로는 표집의 크기(sample size), 통제 조건(control condition), 각 조건이 반복된 수, 필터의 크기, 데이터 분석 방법, 통계적 유의성 결정 준거 등이 있다.¹³⁾ PET 연구에서 표집의 크기(N)는 주로 크지 않다. 특히 $H_2^{15}O$ PET의 경우 한 피험자로부터 개인 데이터분석이 가능한지 가능하지 않은 지는 연구 결과의 일반화의 문제와 직결된다. 개인 분석이 가능하면 집단 분석을 위해서 각 피험자의 분석 결과(1차 수준의 분석)를 집단 분석(2차 분석)의 자료로 이용하는 두 번째 단계의 분석(second-level analysis)이 가능해진다. 이때 개개인의 개인 차이를 어떤 변인(무선변인 또는 고정변인)으로 간주하느냐가 결과의 일반화에 영향을 미친다. 한 개인으로부터 하나의 데이터로 요약 정리된 것을 다시 분석의 대상으로 데이터로 사용할 때 이때 개개인의 차이, 즉 피험자 변인을 무선변인(random variable)으로 간주하는 것이 가능해진다. 즉 데이터에서 피험자에 따라 보이는 개인차이는, 전체 인간 또는 환자의 모집단으로부터 무선적으로 표집하여 얻어진 변인의 변산성으로, 즉 무선변인의 변량으로 간주된다. 이리하여 이런 개인차이의 변량은 무선 변인에서 야기된 우연한 변량이 된다. 이렇게 하여 연구 조건간의 차이가 유의미할 경우, 개인 차이는 무선변인의 차이로 해석해야할 별다른 유의성을 가지지 않으며, 조건 간의 차이만이 중요한 연구 결과가 된다. 물론 유의미한 차이(집단간, 조건간의 차이에 대한 결과)는 다시 전집(전체 인간, 또는 전체 환자 집단)의 차이로 추정할 수 있게 된다. 이것이 연구결과를 일반화(generalize)할 수 있게 하는 통계적 기반을 제시하게 하는 것이다. 따라서 최근 연구 동향은 보다 넓은 일반화가 가능하도록 피험자 변인을 무선 변인으로 처리하는 연구 방안을 사용하여 집단 분석을 하도록 제안하고 있으며, 이런 피험자에 의한 변이를 무선 변인으로 보고 통계 모델에 대입하는 무선효과 모델(random effect model)에 의한 분석이 선호된다. 무선효과 모델이 가능하기 위해서는 적어도 12명 이상의 피험자로 부터의 개인 결과가 데이터로서 한 집단에 포함되

어야 한다. 이보다 적은 표집의 크기에서는 무선효과모델로 의미있는 조건간의 차이를 발견하기 어렵기 때문이다. 만일 한 집단의 수가 12명 이하인 작은 표집의 연구에서는 조건간 반복 수를 높여 개인분석이 가능한 PET연구에서 조차도 피험자에 의한 차이를 고정변인(fixed variable: 연구자가 의도를 가지고 각 수준별로 또는 종류별로 선택한 변인)으로 보는 고정효과 모델(fixed effect model)을 이용해야 한다. 이 방법으로 집단 분석을 해야 할 경우 연구결과의 일반화에 제한점을 가지게 된다. 이 경우 개인분석에 대한 별도 단계의 분석 없이 모든 피험자로부터의 데이터가 다 한데 합쳐져(pooling) 분석된다. 즉 개인의 차이는 실험회기의 차이와 구별없이 연구 방안에서 모델 되는 것이다. 즉, 동일한 피험자에서 10번 반복되는 하나의 회기로부터 데이터가 획득되었는지, 10명한테서 한 회기 씩 획득되었는지 통계적으로 구분할 수 없음을 의미한다.

따라서 피험자의 수를 증가하여 표본의 수(N)을 증가하는 것 못지 않게 중요한 것이 한 개인 피험자당, 각 조건에서 반복하여 PET 영상을 획득하여 개인 분석을 가능하게 하고, 최소한 12인 이상의 피험자 데이터를 수집하여 무선효과모델(random effect model)을 쓰는 것이다. 정상인을 대상으로 할 때는 연구 자원을 증대하여 이런 연구가 가능하게 하는 것이 매우 중요할 것이다. 그러나 환자를 이용한 연구에서는 환자수의 제한이 있을 가능성이 높다. 즉 random effect model을 이용하지 못하고 고정효과모델(fixed effect model)로 자료를 PET영상을 통계분석 하여야 하는 현실적 한계에 자주 직면하게 된다. 단 이 경우 연구자는 연구결과에 일반화에 제한이 있음을 주지하여야 한다.¹⁴⁾

조건과 두뇌 활동의 관계를 연구하는 방법

H₂¹⁵O PET연구와 같이 인지나 정서, 운동, 지각과 관련된 두뇌 활동을 연구하고자할 때 어떤 활성화 조건과 어떤 통제 조건, 또는 비교 조건을 계획하는 가 하는 것이 연구자가 고려해야 할 가장 중요한 측면 중의 하나이다. 왜냐하면 활성화 조건과 통제 조건의 차이로 활성화 조건에 어떤 두뇌 영역이 더 활성화 되었는가를 국재화(localization) 할 수 있기 때문이다. 기능과 관련된 두뇌 해부학을 규명하는 것이 주로 이런 신경활성화 연구의 핵심이기도 하다. 조건의 차이는 각 조건 중에 수행하는 과제의 차이(예: 가사를 잘 아는 노래로 부르기(singing) vs. 잘 아는 노래의 가사를 말로 하기(speaking)로 결정되기도 하고,¹⁵⁾ 제시되는 자극 범주의 차이(예: 훈련기간 동안 명칭과 함께 본 물건 vs. 훈련기간 동안 명칭 없이 본 물건 vs. 원래부터 친숙한 물건)로 결정되

기도 한다.¹⁶⁾ 또한 연구자가 관심을 가지는 조건이나 과제간의 차이에 따른 활성화 영역을 제대로 규명하기 위해서는 비교조건인 통제 조건 이외에도 가장 단순한 조건인 휴지조건(rest condition: 눈을 감고 있거나 아니면 화면의 응시점('+')를 주시하면서 아무런 감각 및 운동과제를 수행하지 않는 기저조건)을 연구에 포함시킬 수 있다면 분석에 유용할 수 있다. 특별한 과제나 자극을 제시하지 않은 휴지조건, 또는 기저 조건과 다른 조건들을 비교함으로써 과제를 수행하기 위해서, 또는 자극을 지각하기 위해서 사용되는 모든 두뇌 신경망을 규명 할 수 있게 된다. 물론 휴지기에 비해 유의미한 국소혈류 변화를 보인 두뇌 영역이 과제의 특정 정보처리 과정 때문인가 또는 제시된 자극 때문인가를 규명하기 위해서는 언제나 정보처리과정이나 자극조건이 다소 단순한 통제 조건을 연구 방안에 포함시키는 것이 유리하다. 그리고 활성화/실험 조건과 이 통제/비교 조건을 비교하면 훨씬 더 유용한 정보를 얻을 수 있다. 이럴 경우 실험조건(활성화조건 A)에서 비교/통제 조건(B)보다 더 높은 두뇌 활동을 보이는 두뇌 영역(A>B 또는 A-B)을 규명하게 되면, 왜 더 높은 활성화가 일어났는 지 논리를 전개할 수 있게 되고, 그러면 그 영역의 인지신경학적 기능을 유추할 수 있기 때문이다. 이것이 차감법(subtraction method)의 논리적 근간이다. 물론 비교/통제 조건이 실험조건 보다 반드시 쉽거나 그 하위의 정보처리 요소만을 포함하는 정도 여야 하는 것은 아니다. 서로 과제의 속성이 다른 두 실험과제를 비교해 보면 어떤 정보처리 때문에 각 해당 영역의 차별적 활성화가 발견되었는지 규명할 수 있다. 물론 이때 두 비교되는 조건들간에 차이를 귀인할 수 있는 과제 속성, 자극의 속성을 연구자가 확실히 규정 할 수 있어야 한다. 이럴 경우에만 두 실험조건끼리 서로 빼면서 비교할 수도 있다. 예를 들어 노래 부르는 조건이 가사를 말로 하는 조건보다 어디서 더 높은 활성화를 보이는가를 알아보기 위해 singing > speaking 방향으로 비교를 할 수 있으며, 동시에 가사를 말할 때 노래를 부를 때 보다 어느 두뇌 영역에서 더 높은 활성화를 보이는가를 알아보기 위하여 speaking>singing의 비교, 즉 speaking조건 - singing조건을 비교를 통하여 노래 부르기 조건보다 동일한 노래 가사를 말하는 데 더 활성화 되는 두뇌 영역들을 발견할 수도 있었다.¹⁵⁾ 예를 언어 관련 단서가 제시되는 3개의 언어 자극 조건을 언어적 단서가 없는 통제 조건과 비교한 Kang 등⁵⁾의 연구에서도 그런 예를 발견할 수 있다. 세 가지 언어관련 활성화 과제 조건(시청각, 청각, 시각 조건, 단 시각조건과 통제 조건의 비교는 본 종설의 예에서 제외함)과 하나의 통제 조건을 이용하여 각 언어 조건들에 특정적으로 활성화 되는 두뇌 영역의 규명이 가능하였다. 예를 들면,

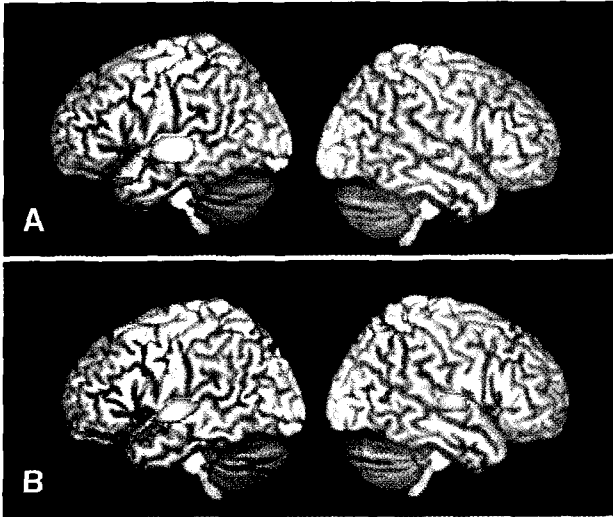


Fig 1. Results of a group analysis (N=17) using a subtraction method in an example $H_2^{15}O$ brain PET study. (A) The brain regions showing significantly ($p < .05$ corrected for multiple comparison) greater activation during an audiovisual speech condition (AV condition) relative to a control condition (C condition) where only auditory white noise was presented with meaningless visual cue (AV condition > C condition, or AV - C). (B) The brain regions showing significantly ($p < .05$ corrected for multiple comparison) greater activation during an auditory speech condition (A condition) relative to the same control condition, which resulted from subtraction (A > C or A - C). Note that the extent of activations were rather reduced in the right superior temporal activation during the A condition (shown in B) than the AV condition (shown in A).

청각소음 조건을 가장 낮은 통제 조건(control condition: C condition)으로 설정하고, 시청각 문장조건(audiovisual speech condition: AV condition)과 청각 문장 조건(auditory speech condition: A condition)을 통제 조건과 각각 차감법으로 비교하였을 경우, 두 활성화 조건 과제와 통제 조건 보다 어떤 부위를 더 많이 쓰고 있는 가를 두뇌 활성화 지도로 산출할 수 있었다.(Fig. 1) 이 경우 AV조건이 시각 언어 단서와 청각 언어 단서가 모두 처리 되어야 함으로 가장 높은 수준의 활성화를 보이고 유의미한 시각 단서가 없이 청각 언어 단서만 제시된 A조건에서 더 적은 인지적 정보처리 요소를 필요로 하고 있다고 가정할 수 있었다. 그러나 예상과 달리, 연구자들은 AV-C의 차감의 결과와 A-C의 차감의 결과를 활성화 지도로 산출한 결과 A-C (A > C) 비교 결과가 AV-C (AV>C) 비교 보다 더 많은 활성화를 야기시킨 결과를 얻었다. 이러한 차이는 주로 우반구의 고등 청각 영역에서 발견되었으며, 이는 시각 언어 단서가 청각 언어 단서와 공존할 때(AV 조건) 시각 언어 단서 없이 청각 언어 단서만 제시된 상태에서 문장을 이해하는 조건(A 조건)에 비하여 우반구 고등 청각피질의 활성도가 사실상 더 감소할 수 있음을 시사하는 결과이다. 이렇게 AV조건과 A조건 차이는 AV

조건과 A조건을 직접 차감한 비교로도 연구가 가능하고 AV-C 대비와 A-C 대비를 동시에 산출하여 논의할 수도 있다. 이 경우 청각 소음만이 제시되었던 조건이 통제 비교 조건으로 사용되어 각각의 활성화 조건에서 이 조건을 차감하여(AV-C, A-C) 활성화 지도를 산출하였음을 주목하라.

이렇게 과제 종류에 따른 평균 영상을 산출하며 차이를 구하고, 그 차이에 대한 통계적 유의성을 통계적으로 검증하여, 유의미한 차이를 보이는 두뇌 영역, 즉 유의미한 국소 혈류 변화를 보이는 두뇌 영역을 확인하는 방법이 차감법이며,^{9,17)} 이 방법이 신경활성화 연구 방법 중에 가장 흔하게 널리 쓰이는 방법이다. 적절한 비교조건이나 통제 조건을 규정하지 않고도 연구자가 관심을 가지는 정신과정을 가능하게 하는 두뇌 영역의 확인하는 것도 또한 가능하다. 이는 모수적 방법(parametric method)라고 불리는 방법으로 연구자의 관심이 있는 과제 또는 정보처리 속성을 조건마다 그 정도를 변화시켜 가며 제시하며 스캔하는 것이다. 그리하여 그 정보처리의 양적 속성(예, 어둠 속에서 움직인 눈동자 움직임의 횟수, rTMS가 제시된 수와 비례관계, 언어 산출의 행동 지표 등)을 그대로 공변수(covariate)로 넣어 그 공변수와 가장 높은 상관을 보이는 두뇌 영역을 지도화 하는 방법이 있다.^{18,19)} 과제나 자극의 속성과 비례하여 활성도가 증가하는 영역이 바로 그 과제나 자극의 속성의 처리에 관여하는 것으로 보는 것으로, 활성화 조건에 대응되는 적절한 통제 조건을 규정하기 어려울 때 매우 편리한 분석 방법이다.

활성화 PET의 기술적 장점

a) 급속성 장비 사용: 신경활성화를 연구하는 영상 기법으로 PET이 fMRI에 비해 가지는 가장 큰 장점은 자기장의 영향에서 자유롭다는 것이다. 임상적으로 $H_2^{15}O$ -PET이 가지는 이런 장점은 fMRI로서는 절대 연구할 수 없는 것을 가능하게 한다. 예를 들어 파킨슨 증세의 치료 목적으로 이식된 하시상핵(subthalamic nucleus; STN)의 뇌심부자극술(deep brain stimulation;DBS) 장치를 한 환자들로 부터 $H_2^{15}O$ -PET으로 두뇌활성화를 영상화 할 수 있다. Geday 등²⁰⁾의 연구가 그러한 연구의 대표적 예이다. 이 연구에서는 이런 환자들이 정서가(valence)가 없는 중성적 얼굴을 보는 것에 비하여 정서적 얼굴을 보는 데 활성화되는 두뇌의 신경망에 DBS가 어떤 영향을 미치는 지 조사할 수도 있었고, 이런 DBS를 장착하지 않은 정상인의 활성화 양상과 DBS를 장착한 환자 집단의 활성화 양상을 비교할 수도 있다. DBS가 켜진 상태에서도 rCBF를 측정하고, DBS가 꺼진 상태에서도 측정하여 DBS의 자극 여부가 미치는 환자들이 두뇌

활성화 양상에 미치는 차이를 직접 비교할 수도 있었다. 물론 DBS가 꺼진 상태에서 정상집단과 환자 집단이 차이를 보이는 영역이 있는 지도 연구되었다. 또 다른 예로 인공 와우관을 이식한 성인 환자가 청각언어 처리에 어떤 두뇌 영역을 사용하는지를 연구한 Giraud 등²¹⁾의 연구가 있다. 이들은 이식 이후의 재활 과정에서 청각 언어 처리에 관여하는 두뇌 영역을 확인하여 이들이 정상성인과 다른 시각 피질의 가소성에 의지하고 있음을 규명하였다. 이런 연구들은 스캐너 내에 환자가 부착한 금속성 물질(인공와우관)이 영상 획득에 영향을 미치지 않는 PET에서만 가능했던 연구들로 H₂¹⁵O-PET을 활용할 좋은 예이다. 이런 맥락에서 PET이 가진 연구 도구로서의 장점을 살려 경두개자극법(TMS: transcranial magnetic stimulation)이 PET 스캔과 함께 사용할 수 있다. 이런 장점은 H₂¹⁵O PET이나 F¹⁸ FDG-PET 모두에 새로운 연구 방향을 제시한다.^{18,22-25)}

b) 자화율 인공물(Susceptibility artifact): 시간해상도와 공간해상도가 좋은 fMRI 방법보다 H₂¹⁵O -PET이 신경활성화 연구에 우월한 또 하나의 이유는 뇌 전체가 가시화될 수 있다는 것에 있다. fMRI영상법의 원리상 코(nasal cavity)와 외이(external ear)의 공기 주머니 근처 부위 뇌조직의 영상화가 불가능한 영역이 필수적으로 존재한다. 이에 비하여 국소 혈류가 분포하는 뇌 전영역을 영상화 할 수 있는 H₂¹⁵O -PET 영상 기법은 해부학적으로 제한 없는 두뇌 전체의 영상화가 가능하다.

c) 스캐너 소음: fMRI가 영상획득 중에 끊임없이 소음이 있는 것에 비해 H₂¹⁵O -PET에는 그런 소음이 없다. 따라서 청각 자극을 이용한 연구를 하기에 유리하다. 정상 청각을 가진 성인에게 문장 수준의 청각 언어 자극을 제시할 때, 그리고 이런 청각 언어 조건을 청각 비언어 조건과 비교하여 언어와 특정적으로 관련적인 두뇌 영역을 지도화 할 수도 있었던 Kang 등²⁶⁾의 연구가 그러한 장점을 활용한 연구이다.

d) 상태(state)에 대한 연구: 두뇌 기능의 연구 중 활성화가 일어나는 두뇌 현상의 비교적 지속적인 기간(duration)의 길이는 연구하고자 하는 두뇌 활동의 내용에 따라 다를 수 있다. 어떤 현상은 수초나 수 ms단위로 일어나며, 그 활동의 속성이 빨리 변화할 수도 있다(지각 현상 등). 그러나 어떤 현상은 수분 단위로 지속적일 수도 있다(감정, 정서관련). fMRI같은 방법은 신호의 성격상 연구하고자 하는 사건(event), 조건(condition)이 중간에 연속적이므로 측정되어야 하며, 한 상태나 한 조건을 30초 이상 길게 하여 신호를 획득하면 그 상태의 개시로부터 시작된 BOLD (blood-oxygenation level dependent) 신호의 강도를 잃게 된다. 그래서 fMRI에서는 한 조건이 30초 이상 지속되지 못하고 이

어서 다른 과제 조건이나 사건으로 바뀌어야 한다. H₂¹⁵O -PET study에서는 시간 해상도(time resolution)가 좋지 않은 대신, 2분 정도 계속되는 조건, 또는 상태(state) 동안의 지속적인 두뇌 변화를 영상화 할 수 있다는 장점이 있다. 이런 이유로 상태 관련 두뇌 변화를 연구하기에 유리하다.

e) 운동에 의한 잡음: fMRI는 공간해상도가 높은 영상 결과물을 산출하는 장점을 가지고 있는 반면 아주 작은 움직임이 영상재구성 과정에서 영상질이나 모양의 왜곡으로 나타날 수 있다. 그리하여 스캐너내에서 피험자의 사소한 머리 움직임도 영상의 질을 저하시키는 핵심적인 요인으로 작용한다. 이에 비해 PET은 사소한 움직임이 있었다 하더라도 영상 자체가 가지고 있는 저조한 공간 해상도로 인하여 fMRI만큼은 심각한 문제를 야기 시키지는 않는다. 그러나 연구 목적상 사소한 몸의 움직임(쓰기 동작)을 배제할 수 없을 경우라면 PET이 fMRI보다 유리한 영상법이 될 것이다. 예를 들면, 스캐너안에서 글씨판위에 받아 쓰기를 수행하는 동안 PET으로 기능 영상을 얻어 '가나(Kana)'나 '간지(Kanji)'의 쓰기에 어떤 두뇌 영역이 활성화 되는가를 비교한 연구²⁷⁾가 그런 예이다. 그러나 머리의 움직임을 최소화하는 것은 스캔 간의 공간적 오차를 최소화 하여 SNR을 높이는 데 없어서는 안 될 절차로 PET연구에서도 고려되어야 할 요인이다.

분석의 절차

a) 공간 정규화(Spatial normalization): 활성화 연구는 개인 연구보다 집단 연구(group study)가 목적일 경우가 많다. 임상적으로 개개 환자의 분석에 관심을 가지는 임상적 목적을 가진 핵의학 영상처리 방식과 다소 다른 사전처리 과정을 거쳐 영상이 분석된다. 이는 한 개인, 또는 집단의 영상 특성을 다른 집단과 비교하는 것(집단간 분석: between group analysis), 또는 개개의 차이에도 불구하고 통합된 대표적인 데이터를 얻는 것(집단 내 분석: within group analysis)을 목적으로 하기 때문이다. 이를 위해서는 동일한 공간으로 두뇌 영상 데이터를 일치시키는 것이 필요하게 된다. 첫째, 동일 개인에게서 연속적으로 반복적으로 스캔을 획득했다 하더라도 약간의 머리의 움직임 등이 있기 때문에 엄격하게 측정된 영상 데이터들이 동일 공간 안에 있지 않을 수 있다. 이를 위해 적어도 동일 개인으로부터 같은 날 얻어진 영상들간의 움직임 보정(motion correction)을 통하여 동일 공간으로 모든 두뇌 영상을 위치시키는 절차가 개인 분석에 앞서 수행되어야 한다. 둘째, 집단 연구를 위해서는 다른 공간에서 획득된 두뇌 영상 위치의 개인 간 차이를 제거하기 위해서 동

일 공간 상으로 영상을 이동하는 공간 정규화과정의 필요하다. 이 과정에서는 개개의 영상을 template 공간으로 이동하는 warping이 일어난다. 피험자나 환자의 MRI(Magnetic Resonance Image) 영상이 존재할 때에는 공간 해상도가 약한 PET영상을 MRI영상에 coregister하여 이 MRI영상의 높은 공간 해상도 정보를 사용하여 공간표준화를 하는 것도 공간해상도가 취약한 PET영상의 문제를 완화시키는 분석 방법이 되기 때문에 이용하는 것이 유리하다.

b) 공간 편평화(Spatial smoothing) : 개개인 두뇌가 동일 분석 공간으로 공간 정규화를 통하여 이동하였다 하더라도, 개개인 간의 미묘한 해부학적 차이로 인한 문제가 남는다. 이럴 경우는 두뇌 영상을 구성하는 개개 부피소를 모두 독립적인 통계 검증의 단위로 보아 통계 분석 절차를 적용되는 것 자체가 적절하지 않을 수 있다. 따라서 개개인 해부학적 차이의 문제를 감소하고 digitalized 된 개개 부피소가 주변 부피소와 생리학적 현실에서는 사실상 독립적이지 않음을 고려한 보정과정으로 공간 편평화과정을 사용한다. 이 과정은 주로 가우시안 분포(Gaussian kernel)을 중첩적분(convolution)하는 절차를 쓰며, 이 가우시안 분포의 크기에 따라 얼마나까지 멀리 있는 주변 부피소와 의존성을 보이는 데이터가 될 것인가가 그 정도가 달라진다. 주로 $H_2^{15}O$ -PET에서는 12~16 mm의 FWHM(Full width at half maximum)을 갖는 분포로 중첩적분 하는 것이 일반적인 절차이다.

c) 계수 정규화(global normalization) : 통계 검증과정 이전에 고려하여야 할 또 다른 요인은 개인마다, 스캔마다 혈류 내로 들어간 방사선동위 원소의 양이 다르다는 것이다. 이를 위하여 뇌의 회백질의 전체의 방사선 count값을 평균 100 또는 50 ml /min/dl 라고 잡고 조정(adjust)하여 다시 uptake-count를 재 조정하는 계수 정규화라는 과정을 사용한다. 이 계수 정규화 과정으로는 모든 스캔이 동일한 gCBF(global CBF) 를 갖게 하기 위해서 $Y_j^k = Y_j^k / (g_j/50)$ (J 조건에서 k번째 부피소의 rCBF Y_j^k 를 조정하는 절차)를 이용하는 비례 변환(proportional scaling) 방식과 조건 J의 gCBF와 모든 조건, 부피소의 평균 gCBF의 차이분($g_j - g$)을 조절하여 이 global value의 차이를 혼입 공변수(confounding covariate)로 보고 공변량분석(analysis of covariate: ANCOVA)으로 조정하는 두 가지 방식이 있다. 전자의 방법으로 활성화에 의한 차이는 기울기의 변화로 일반선형 회귀 모델(general linear model)에서 반영되는데 반하여 ANCOVA 방식을 쓰면 활성화에 의한 차이는 기저조건에 비하여 상수(constant)의 증가 분, 즉 절편이 증가하는 것으로 활성화가 표현된다. 두 방법 중에 어떤 방법을 선택하느냐는 연구자의

결정에 달려 있다. 대부분의 경우에는 어느 방법을 사용하여 계수 정규화를 하던 결과에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보고되고 있다. 주로 개인의 활성화 연구를 위하여 같은 조건에서 반복된 영상을 획득하여 개인 수준의 일차분석을 한 결과를 집단 분석에 사용하는 경우 ANCOVA가 적절하지 않을 이유가 없다고 본다. 이는 동일 개인의 두뇌로 주입된 방사능양(introduced dose)이 일정 하리라는 가정 때문이다. 그러나 실제로 count로 rCBF를 유추하여 측정하는 상황에서 gCBF가 다르게 측정될 가능성이 있는 연구의 경우(주입된 방사능의 양의 차이, 피험자 두뇌의 fraction의 차이, 측정 당시 스캐너의 민감도의 차이 등.), rCBF와 gCBF의 비율로 보정하는 비율 변환이 더 적절할 수도 있다고 본다.²⁸⁾

d) 일반선형모형(General linear model) : 통계적 검증이 이루어질 때, 범주적 독립 변수를 이용한 범주적 비교(조건 A와 조건 B간의 비교, 집단 A와 집단 B간의 비교)를 수행하는 차감법이 있다고 소개한 바 있다. 그 외에 변량 분석방법을 이용한 분석 방법, 즉 독립변인 중에 연속적인 변수(지능, 나이, 단위 시간당 자극 제시 빈도, 환자로부터 측정된 검사수행 점수등)와 선형적 관계를 보이면서 혈류의 증감($H_2^{15}O$ brain PET이나 SPECT영상의 경우)이나 혈당대사의 변화(FDG-PET)을 보이는 영역을 확인하는 모수법(parametric method)이 있다. 이 두 가지 분석 방법 모두 일반 선형 모형을 이용한 것이고, 이것들 중 어느 모형을 선택할 것인가도 연구의 계획과 분석 과정에서 연구자가 결정해야 할 내용이다. 예를 들면, FDG-PET으로 일반적인 분석을 할 경우에 만일 환자 집단 간의 증세의 심각한 정도로 치매의 중증 집단 경증 치매 집단으로 나누어 차감법을 사용하여 집단 간 비교를 할 수 있다(차감법). 즉 치매 중증 집단에서 경증 집단에 비하여 혈류나 당대사가 더 떨어지거나 올라가는 두뇌 영역은 어딘가를 찾아 낼 수도 있다. 그러나 중증과 경증으로 나누기에는 환자의 심한 정도가 너무 다양하고 중간 범위의 환자도 많이 있어 범주화 하기가 어렵거나 범주화가 인위적일 수 밖에 없는 경우에는 환자 증세의 심각성을 보이는 측정치(MMSE점수 등)를 그대로 공변수(covariate)로 넣고 MMSE 점수가 저하되는 것과 비례하여 혈류나 당대사가 저하되는 관찰되는 부위를 탐색할 수 있다. 이럴 경우 인지기능이나 검사 점수, 증세의 경중정도와 두뇌의 생리적 변화의 상관관계를 더 쉽게 관찰 할 수도 있다.²⁸⁾

e) 해부학적 해석(Anatomical interpretation) : 마지막으로 활성화 PET연구 결과는 두뇌 지도로 통계적 결과가 확장되어 표현되는 것이 특징이다. 따라서 정확한 결과 해석을 위해서는 활성화가 유의미한 것으로 발견된 영역의 신경해부학적 국재화(localization)를 확인해야 하는 과정을 필수적

으로 포함한다. 정확한 국제화를 위하여 기능신경해부학에 대한 지식을 연구자가 갖추고 있어야 함은 물론이지만, 다수의 참고 문헌이 존재한다. 영상연구의 특성 상 가장 유용한 자료로는 두뇌를 3차원에 활성화 범위중에 국소 최고점의 3차원 상의 공간적 좌표를 표현한 도감(atlas)이 널리 쓰인다. 가장 많이 쓰이는 이런 두뇌 해부학 도감으로는 Talairach J, Tournoux 등²⁹⁾의 도감이 있으며, 그외에 다른 참고 문헌을 병렬적으로 사용하는 것이 정확한 국제화를 위해 필요하다.³⁰⁻³³⁾

결 언

근래에는 국내에서도 핵의학 영상 의학 분야에 종사하는 의과학자들이 다양한 인지 기능과 관련된 임상적 문제들을 독자적으로 또는 인접 학문과 공동으로 연구할 필요를 직면하고 있다. 그러나 인지 신경과학 분야의 연구를 체계적으로 수행하여 임상적으로 유용한 해석을 얻어내기 위해서는, 특정 인지기능을 연구하는 대표적인 행동 실험 방법론에 익숙해지고, 관련되는 것으로 알려진 해부학적 구조물들의 기능 및 해부학적 기능적 연결성을 숙지하는 것이 필요하다. 본 중설은 신경 활성화를 연구할 수 있는 핵의학 영상법 중에서 특히 [$H_2^{15}O$]PET 기법을 집중적으로 조명하였으나 반복적 데이터획득이라는 점을 제외하고는 위의 논의는 SPECT이나 FDG-PET을 활성화 연구에 사용할 때도 고려될 수 있다.

요 약

^{15}O 을 이용한 양전자 방출 단층촬영 기법(Positron emission tomography)은 핵의학 영상 기법 중에서 두뇌의 인지 기능과 연관된 두뇌 활성화를 정상인과 환자들로부터 연구하는데 큰 장점이 있다. ^{15}O -PET, 특히 $H_2^{15}O$ PET 기법은 두뇌 국소 혈류 변화(rCBF: regional brain flow)를 상대적으로 비침습적이면서 동시에 정량적 측정할 수 있기 때문에 두뇌 기능을 연구하는데 오늘날 존재하는 핵의학 영상기법 중에서 가장 광범위하게 쓰이고 있다. 특히 ^{15}O 은 짧은 반감기로 인하여, 동일한 피험자를 서로 다른 과제 조건에서 반복적으로 측정하는 것이 가능하다. 이 PET기법은 fMRI와 같은 다른 기능 영상 기법에 비하여 기술적 제한이 있는데, 예를 들면 시간과 공간 해상도가 좋지 않다든지, 개인 데이터를 분석하기에 통계적 효율성이 부족하다거나 하는 문제이다. 그러나 최근에 3D 획득방법 같은 기술적인 발전으로 적은 양의 방사능 dose로 좋은 영상을 획득하는 것이 가능하게 되었고, 이는 다시 개개인으로부터 더 많은 수의 PET 스캔을 획득

하는 것을 가능하게 하며, 결과적으로 개인 데이터의 분석이 가능한 통계적 효율성을 제공하게 되었다. 그 외에 ^{15}O PET의 스캐너 환경이 소음에서부터 자유롭다면, 개개 스캔이 각 과제 조건에서 불연속적이지 획득되기 때문에 상대적으로 특정적 두뇌 변화를 연구하기에 유리하다는 PET연구만의 장점이 있다. 본 중설에서는 정상인들이나 임상적 환자 집단을 사용한 예시적 연구들을 들어 ^{15}O PET의 장점과 한계를 논하고, 두뇌 활성화 연구에 효율적인 PET 연구 절차를 고안하기 위해 고려해야 할 사항들에 대하여 논하였다.

References

1. Phelps ME PET: a biological imaging technique. *Neurochem Res* 1991;16:929-40.
2. Jeong Y, Park KC, Cho SS, Kim EJ, Kang SJ, Kim SE, et al. Pattern of glucose hypometabolism in frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Neurology* 2005;64:734-6.
3. Lee HJ, Giraud AL, Kang E, Oh SH, Kang H, Kim CS, et al. Cortical Activity at Rest Predicts Cochlear Implantation Outcome. *Cereb Cortex* 2006;17:909-917
4. Joo EY, Hong SB, Han HJ, Tae WS, Kim JH, Han SJ, Seo DW, Lee KH, Hong SC, Lee M, Kim S, Kim BT Postoperative alteration of cerebral glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain* 2005;128:1802-10.
5. Kang E, Lee DS, Kang H, Lee JS, Oh SH, Lee MC, et al Neural changes associated with speech learning in deaf children following cochlear implantation. *Neuroimage* 2004;22:1173-81.
6. 김유경, 이동수, 강은주, 서정기, 여정석, 정준기, 이명철 주기성 구토 증후군 환아에서 보인 F-18 FDG PET에서의 뇌 포도당 대사 소견. *대한핵의학회지* 2001;35:198-204.
7. Kang E, Lee DS, Kang H, Lee JS, Oh SH, Lee MC, et al. Age-associated changes of cerebral glucose metabolic activity in both male and female deaf children: parametric analysis using objective volume of interest and voxel-based mapping. *Neuroimage* 2004;22:1543-53.
8. Lee DY, Choo IH, Jhoo JH, Kim KW, Youn JC, Lee DS, et al. Frontal Dysfunction Underlies Depressive Syndrome in Alzheimer Disease: A FDG-PET Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:625-8.
9. Cherry, S.R., and Phelps, M.E. Imaging brain function with positron emission tomography. In: A.W. Toga & J.C. Mazziotta et al. Brain Mapping: The Methods. Academic Press, San Diego: 2002. pp 486-511.
10. Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:900-18.
11. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:690-9.
12. Thiel A, Herholz K, Pawlik G, Schuster A, Pietrzyk U, Wienhard K, et al. Noise Characteristic of 3D PET Scans from Single Subject Activation Studies: Effects of Focal Brain Pathology. In: Gjedde A, Hansen SB, Knudsen GM, Paulson OB, editors. Physiological Imaging of the Brain with PET. San Diego, CA: Academic Press; 2001. p.281-87.
13. Gold S, Arndt S, Johnson D, O'Leary DS, Andreasen NC. Factors

- that influence effect size in 15O PET studies: a meta-analytic review. *Neuroimage* 1997;5:280-91.
14. 변창진, 문수백. 사회과학 연구를 위한 실험설계분석의 이해와 활용. 서울: 학지사; 1995. p. 13-41.
 15. Jeffries KJ, Fritz JB, Braun AR. Words in melody: an H(2)15O PET study of brain activation during singing and speaking. *Neuroreport* 2003;14:749-54.
 16. Gronholm P, Rinne JO, Vorobyev V, Laine M. Naming of newly learned objects: a PET activation study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;25:359-71.
 17. Friston, KJ. Statistical parametric mapping. In: R. Thatcher, M. Hallett, T., T. Zeffiro, et al, editors. Functional Neuroimaging. San Diego:Academic Press; 1994.p.79-93.
 18. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* 1998;79:1102-7.
 19. Sidtis JJ, Anderson JR, Strother SC, Rottenberg DA. Establishing behavioral correlates of functional imaging. Signals. In: Gjedde A, Hansen SB, Knudsen GM, Paulson OB, editors. Physiological Imaging of the Brain with PET. San Diego, CA: Academic Press; 2001. p. 305-08
 20. Geday J, Ostergaard K, Gjedde A Stimulation of subthalamic nucleus inhibits emotional activation of fusiform gyrus. *Neuroimage* 2006;33:706-14.
 21. Giraud A, Price CJ, Graham JM, Truy E, Frackowiak RS. Cross-modal plasticity underpins language recovery after cochlear implantation. *Neuron* 2001;30:657-63.
 22. Hayward G, Mehta MA, Harner C, Spinks TJ, Grasby PM, Goodwin GM Exploring the physiological effects of double-cone coil TMS over the medial frontal cortex on the anterior cingulate cortex: an H(2)(15)O PET study. *Eur J Neurosci* 2007;25:2224-33
 23. Fox PT, Narayana S, Tandon N, Fox SP, Sandoval H, Kochunov P, et al. Intensity modulation of TMS-induced cortical excitation: primary motor cortex. *Hum Brain Mapp* 2006;27:478-87.
 24. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21: RC157.
 25. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997;17:3178-84.
 26. Kang E, Lee DS, Kang H, Hwang CH, Oh SH, Kim CS, Chung JK, Lee MC (2006) The neural correlates of cross-modal interaction in speech perception during a semantic decision task on sentences: A PET study. *Neuroimage* :
 27. Oku M., Hashikawa, K., Matsumoto, M., Yamamoto, H., Seike, Y., Nukata, M., et al. Functional neuroanatomy of writing revealed by 3D PET. In: Gjedde A, Hansen SB, Knudsen GM, Paulson OB, editors. Physiological Imaging of the Brain with PET. San Diego, CA: Academic Press; 2001. p.309-316
 28. Friston KJ, Analysing brain images: principles and overview. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. Eds, Human Brain Function. San Diego, CA: Academic Press; 1997. p. 25-41.
 29. Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. New York: Thieme; 1988.
 30. Damasio H. Human Brain Anatomy in Computerized Images. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
 31. Duvernoy HM. The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional. Anatomy and MRI. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1991
 32. Mai JK, Assheuer J, Paxinos G. Atlas of the human brain. 2nd ed. San. Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2004
 33. Schmammann JD, Doyon J, Toga AW, Petrides M, Evans AC. MRI Atlas of the Human Cerebellum. 1st ed. San Diego: Academic Press; 2000.