

근적외선 분광 및 기능자기공명영상의 동시 측정을 통한 고해상도의 뇌기능 영상화

KAIST ■ 탁성호 · 예종철

1. 근적외선 분광 신호의 원리

근적외선 분광(Near infrared spectroscopy, NIRS)은 혈액내 헤모글로빈의 산화정도를 정밀하게 측정할 수 있으므로, 최근 뇌 활성도의 측정에 폭넓게 활용되고 있다. 일반적으로 알려진 뇌 활성도에 대한 생리학적 기전은 다음과 같다. 외부 자극에 의해서 유발된 신경 활성화는 (1) 증가된 ATP(Adenosine triphosphate)의 소비량을 보충하기 위해 glucose와 oxygen을 필요로 하게 되고, (2) 이는 세동맥(arteriole)의 혈관을 확장시켜 뇌혈류량 및 뇌산소대사량의 변화를 유도하며, (3) 최종적으로 산소의 소비 및 공급의 불균형으로 인해 혈액 내의 옥시헤모글로빈(oxy-hemoglobin) 농도는 증가하고, 디옥시헤모글로빈(deoxy-hemoglobin) 농도는 감소하게 된다[1]. 그림 1은 유발된 신경활성과 뇌혈류량 변화의 관계를 보여준다.

생체 조직의 대부분을 차지하는 물(water)은 700-

900nm 파장의 근적외선에 대해서 매우 적은 에너지만을 흡수하므로, 생체 조직에 투과된 700-900nm 대역의 근적외선은 대부분 생체조직을 통과한다. 하지만, 그림 2(a)에서 볼 수 있듯이, 옥시헤모글로빈(oxy-hemoglobin)과 디옥시헤모글로빈(deoxy-hemoglobin)은 물에 비해서 상대적으로 큰 에너지를 700-900nm 대역의 근적외선으로부터 흡수하므로, 생체조직에 투과된 근적외선의 optical density 변화로부터 신경활성에 따른 옥시 및 디옥시헤모글로빈의 농도 변화를 측정할 수 있다. 이러한 중요한 특성을 가진 빛의 파장 대역은 뇌활성도의 비침습적인(noninvasive) 측정을 위한 optical window라고 불려진다[3]. 뇌에 skull에서 투과된 근적외선은 대략 3cm 정도의 깊이까지 뇌의 생체조직을 통과하여 흡수 혹은 산란되며, 남아 있는 근적외선은 바나나(banana) 형태의 경로로 뇌의 skull 밖으로 나오게 된다[4](그림 2). 따라서, 그림 3의 도식에서 볼 수 있듯이, 근적외선 시스템은 뇌의 skull에

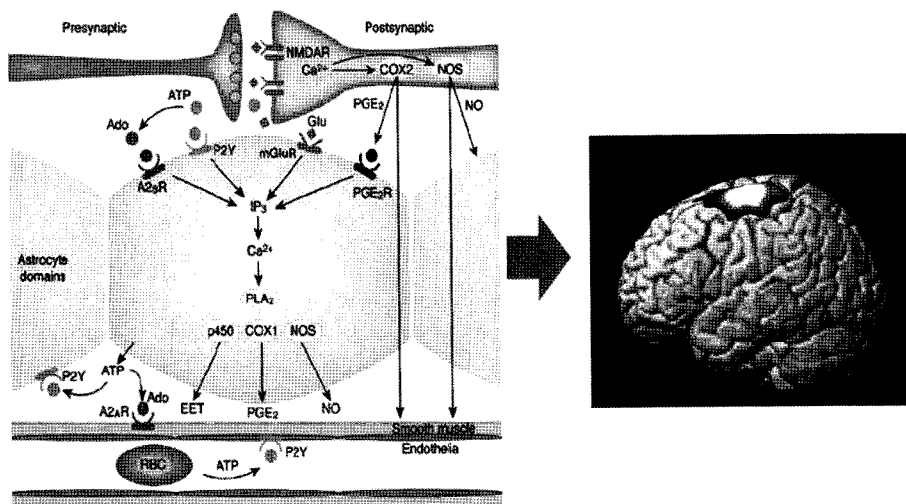


그림 1 신경활성으로 인한 vascular response의 변화 [2].

† ITR&D Program of MKE/IITA [2008-F-021-01].

서 700-900nm 대역의 근적외선을 투과한 후, 옥시헤모글로빈과 디옥시헤모글로빈의 농도에 따라서 변하는 근적외선의 optical density 변화량을 뇌의 skull에서 측정하게 된다. 일반적으로, 2개 파장의 근적외선을 사용하여 optical density의 변화를 측정하며, modified Beer-Lambert law를 이용하여 옥시헤모글로빈과 디옥시헤모글로빈의 농도변화를 구할 수 있다[6].

2. 측정된 근적외선 분광신호의 수학적 모델

Modified Beer-Lambert law에 따르면, 옥시헤모글로빈과 디옥시헤모글로빈의 농도변화에 의한 근적외선의 optical density 변화는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\Delta\phi(r, s; \lambda, t) = [a_{HbO}(\lambda)\Delta c_{HbO}(r; t) + a_{HbR}(\lambda)\Delta c_{HbR}(r; t)]d(r)l(r) \quad (1)$$

여기서, (r,s)는 근적외선이 나오는 source와 뇌를 통과하여 나오는 근적외선을 측정하는 detector의 위치를 나타내며, λ 는 근적외선의 파장을, $a_{HbO}(\lambda)$ [$\mu M^{-1}mm^{-1}$]은 옥시헤모글로빈의 extinction coefficient, $a_{HbR}(\lambda)$ [$\mu M^{-1}mm^{-1}$]은 디옥시헤모글로빈의 extinction coefficient,

$d(r)$ 은 differential pathlength factor, $l(r)$ [mm]은 r 위치에서의 source와 detector 사이의 간격을 의미한다. 최종적으로 수식 (1)로부터, 옥시헤모글로빈과 디옥시헤모글로빈의 농도변화는 다음과 같이 얻을 수 있다.

$$\begin{bmatrix} \Delta c_{HbO}(r_i, s_i; t) \\ \Delta c_{HbR}(r_i, s_i; t) \end{bmatrix} = \frac{1}{d(r)l(r)} \begin{bmatrix} a_{HbO}(\lambda_1) a_{HbR}(\lambda_1) \\ a_{HbO}(\lambda_2) a_{HbR}(\lambda_2) \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta\phi(r_i, s_i; \lambda_1, t) \\ \Delta\phi(r_i, s_i; \lambda_2, t) \end{bmatrix} \quad (2)$$

근적외선 분광은 뇌의 생리화학적 변화를 측정하기 위해서 사용되는 다른 영상 장비, 예를 들면, 기능자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI), PET(postitron emission tomography)에 비해서 많은 장점을 가지고 있다. 우선, 상대적으로 높은 시간해상도(OXYMON MKII기기의 경우, 최대 250Hz까지 지원)로 옥시헤모글로빈, 디옥시헤모글로빈 및 토타 헤모글로빈(total-hemoglobin)과 같은 뇌의 생리학적 변화와 관계를 가진 다양한 functional contrast를 직접적으로 측정할 수 있다. fMRI는 디옥시헤모글로빈의 농도변화에 따른 BOLD(Blood oxygenation level

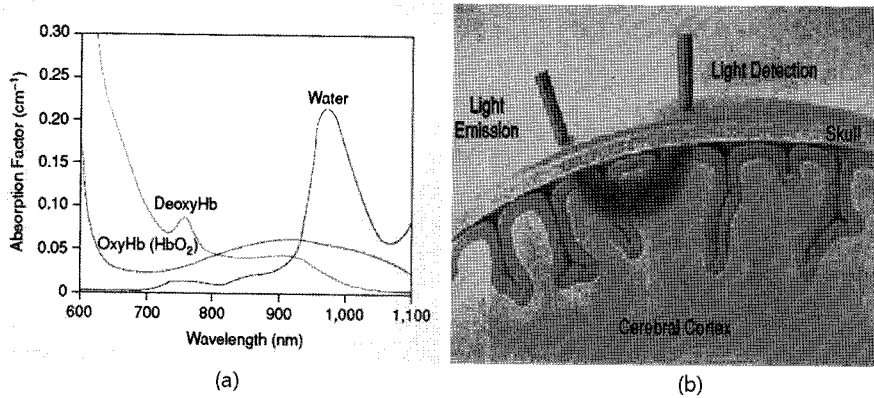


그림 2 (a) 빛의 파장에 따른 흡광도 변화. 특히 700-900nm 파장의 근적외선은 물(water)의 흡광도가 매우 작음에 반해, 옥시헤모글로빈과 디옥시헤모글로빈은 상대적으로 큰 흡광도를 보임. (b) 뇌에 skull에서 투과된 근적외선은 대략 3cm 정도의 깊이까지 뇌의 생체조직을 통과하여 흡수 혹은 산란되며, 남아 있는 근적외선은 바나나(banana) 형태의 경로로 뇌의 skull 밖으로 나오게 됨[5].

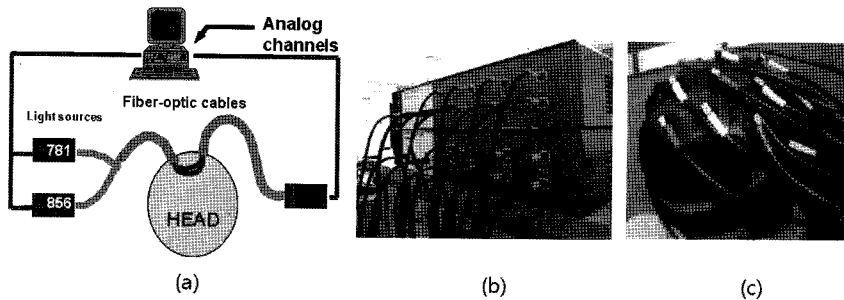


그림 3 (a) NIRS 시스템 Setup의 도식(Willy N.J.M. Colier의 발표자료), (b) NIRS 시스템- OXYMON MKIII(Artinis, Netherlands). (c) 옥시헤모글로빈/디옥시헤모글로빈의 농도변화 신호를 얻기 위해서 피험자의 머리위에 부착된 NIRS 시스템

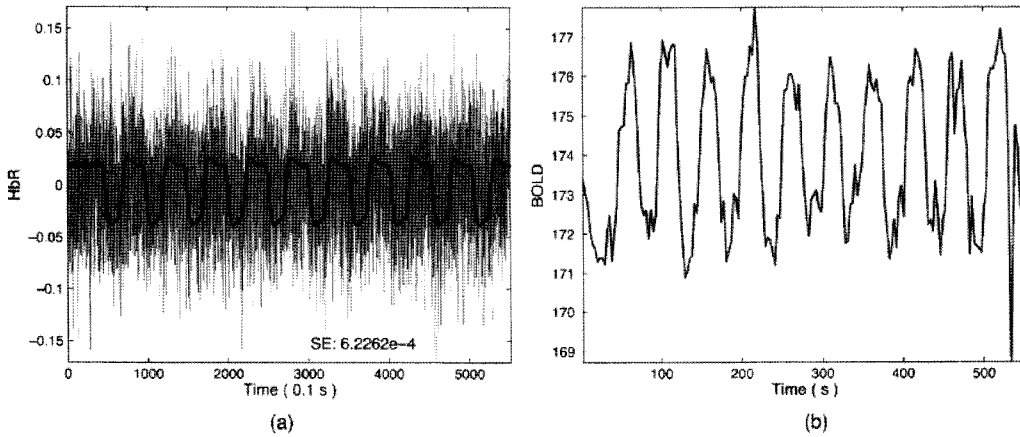


그림 4 근적외선 시스템과 기능자기공명 영상을 동시에 사용하여 측정된 (a) 근적외선 분광 신호, (b) BOLD 신호

dependent) 신호의 변화를 간접적으로 측정하므로, 현재까지 신경활성과 측정신호간의 정확한 메커니즘이 밝혀져 있지 않다[7]. 하지만, 근적외선 분광신호의 경우, 뇌혈류량(cerebral blood flow)의 변화와 밀접한 관계를 가진 토탈헤모글로빈(total-hemoglobin)을 높은 시간해상도로 측정하며, 뇌혈류량과 신경활성의 관계를 밝히기 위한 연구가 활발히 진행되고 있으므로 [8], 궁극적으로는 neural activity와 vascular activity의 관계가 밝혀질 것으로 기대한다. 셋째, 근적외선 분광 시스템은 fMRI과 PET과 같은 뇌기능영상장비에 비해서 상대적으로 간편하고, 이동 가능하다. 또한, 피험자의 움직임에 의한 artifact가 적으므로, 인지 실험(cognitive experiment)에 매우 유용하게 사용될 수 있다.

반면에, 근적외선 분광 시스템은 영상장비가 아니기 때문에, 뇌의 해부학적인 정보를 얻을 수 없으며, 근적외선 측정 지점의 정확한 해부학적 위치 정보를 얻는 것이 어렵다[9]. 또한, 뇌로부터 근적외선의 optical density의 변화량을 측정할 수 있는 채널간의 최소 간격이 약 3.5cm 정도로 제한되어 있으므로, 다른 뇌 영상 장비에 비해서 공간 해상도가 좋지 못하다. 근적외선이 cortex를 통과할 수 있는 깊이가 약 3cm 정도이기 때문에, 대부분 뇌의 cortical activation 만을 측정할 수 있다는 점 또한 근적외선 분광 시스템이 가진 한계점이다.

3. 근적외선 분광신호의 분석 방법 - General Linear Model(GLM)

앞에서 언급한 바와 같이, 근적외선 분광 시스템은 측정 지점의 정확한 해부학적 위치를 얻는 것이 어렵고, 혈액 내 디옥시헤모글로빈의 농도 변화를 반영한 기능자기공명 영상의 BOLD 신호로부터 뇌 활성 위치

를 비교 분석할 수 있으므로, 근적외선 분광 시스템과 기능자기공명영상을 동시에 사용하여 뇌활성도를 측정하는 연구가 활발히 진행되고 있다[10]. 그림 4는 근적외선 시스템과 기능자기공명 영상을 동시에 사용하여 측정된 (a) 근적외선 분광 신호, (b) BOLD 신호를 보여준다. 그림 4(a)에서 볼 수 있듯이, 측정된 근적외선 분광신호의 optical density 변화량으로부터 얻은 디옥시헤모글로빈의 농도변화는 노이즈가 심해서 신호대잡음비가 매우 좋지 않다. 따라서, 시간에 따른 신호의 크기 변화를 분석하여 뇌의 활성도를 판단하는 것보다는 설계된 실험으로부터 예상되는 이상적인 신호의 모델을 설정한 후, 측정된 신호와의 상관관계를 분석하여 뇌의 활성도를 추정하는 general linear model(GLM) 방법이 근적외선 분광신호의 분석에 널리 활용되고 있다[11,12]. GLM 모델을 요약하면 다음과 같다.

$$y^{(n)} = X\beta^{(n)} + \epsilon^{(n)} \quad (3)$$

$$X = \int_0^{\tau} u(t-\tau)h(\tau)dt, \quad h(\tau) = \sum_{k=1}^K \beta_k f_k(\tau) \quad (4)$$

이때, $y^{(n)}$ 는 n번째 채널에서 측정된 옥시헤모글로빈 또는 디옥시헤모글로빈의 변화량을 의미하고, X(design matrix)는 실험 자극의 타이밍 $u(t)$ 와 hemodynamic response function $h(t)$ 를 convolution하여 구할 수 있으며, 설계된 실험의 이상적인 결과 모델을 의미한다. 수식 (3)의 least square estimate β 와 이에 상응하는 t-statistic 값은 다음과 같이 얻을 수 있다.

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T y, \quad T = \frac{c^T \hat{\beta}}{\text{std}(c^T \hat{\beta})} \quad (5)$$

4. 고해상도의 뇌활성 영역 분석 소프트웨어: NIRS-SPM

기능자기공명영상 신호는 general linear model을 기반으로 한 뇌활성 영역 분석 소프트웨어 SPM(Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Center for NeuroImaging, UCL, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)[13]이 개발되어 널리 사용되고 있다. 하지만, 그림 5에서 볼 수 있듯이, 근적외선 분광신호는 기능자기공명영상 신호에 비해서 채널수가 적고 채널간의 간격이 넓은 sparse한 특성을 가지므로, 각 voxel이 매우 밀집하게 모여 있는 기능자기공명영상의 뇌활성 영역 분석 방법을 그대로 적용할 수 없다. 따라서 본 연구실에서는 interpolation을 하여 근적외선 분광신호로부터 조밀한 뇌활성 영역을 얻고, interpolation kernel을 고려한 통계 알고리즘을 개발하여, 신뢰성 있는 높은 시간/공간해상도의 뇌활성 영역을 추출할 수 있는 통합소프트웨어 NIRS-SPM(Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy, <http://bisp.kaist.ac.kr/NIRS-SPM/>)[12]을 개발하였다. 그림 6은 NIRS-SPM 소프트웨어의 Schematics를 보여준다. NIRS-SPM 소프트웨어에서 제공하는 주된 기능중 하나는 Wavelet transform 및 mimimum description length (MDL) principle에 기반을 둔 detrending 알고리즘이다[14]. 피험자의 호흡이나 심장 박동, 혈류량의 변화, 데이터 측정 중 피험자의 움직임에 의해서 근적외선 분광신호에서는 global bias가 존재하게 된다. High pass filtering이나 band pass filtering을 적용하여 global bias를 제거할 경우, general linear model에 필

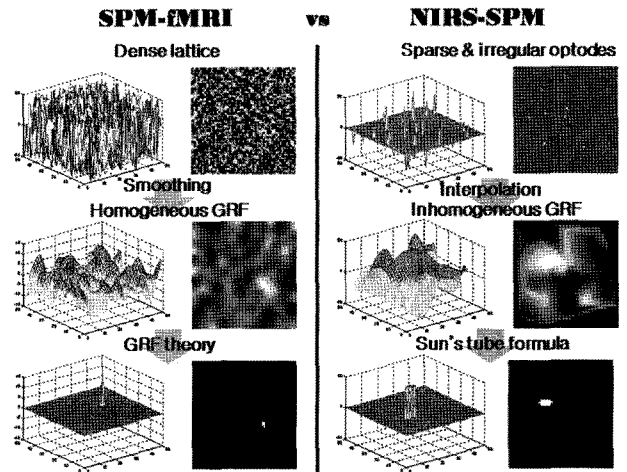


그림 5 기능자기공명영상 분석 소프트웨어 SPM[13]과 본 연구실에서 개발한 근적외선분광신호의 뇌활성영역 분석 소프트웨어 NIRS-SPM[12]의 비교

요한 기본 가정들이 깨질 수 있고, 뇌에서 나오는 의미 있는 신호가 손상될 수 있다. NIRS-SPM에서 제공하는 wavelet-MDL 기반의 detrending 알고리즘은 multi-resolution 분석이 가능하다는 점을 근거로 느리게 변하는 global bias와 의미 있는 신호를 정확하게 분리하여, 근적외선 분광신호로부터 뇌에서 나오는 유의미한 정보의 손상 없이 불필요한 global bias를 정확히 제거할 수 있다. 그림 7은 (a) Wavelet-MDL 기반의 알고리즘과 (b) 일반적인 알고리즘을 적용하여, 근적외선 분광신호로부터 global bias를 추정할 결과를 보여준다. Wavelet-MDL 알고리즘은 실험 설

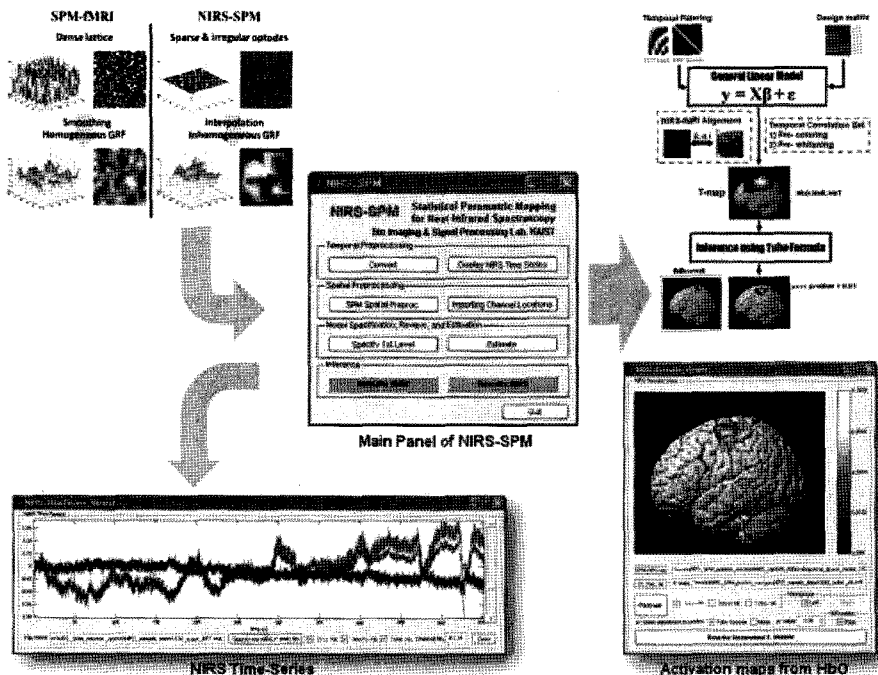


그림 6 NIRS-SPM 소프트웨어의 Schematics

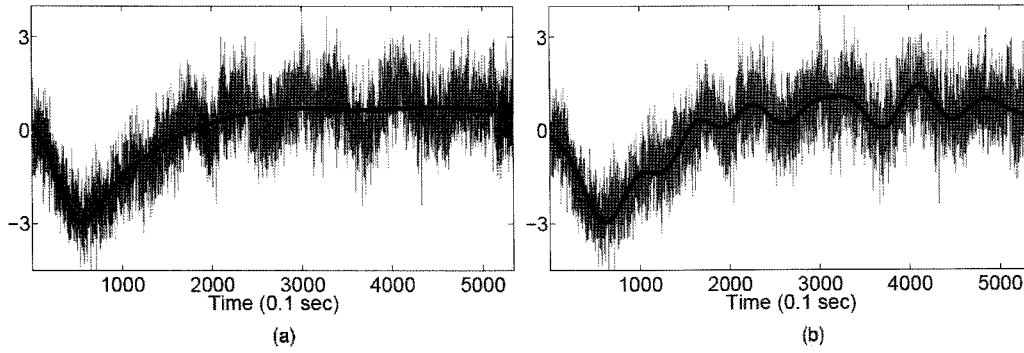


그림 7 (a) Wavelet-MDL 기반의 알고리즘, (b) 일반적인 알고리즘을 적용하여 근적외선 분광신호로부터 global bias를 추정 한 결과

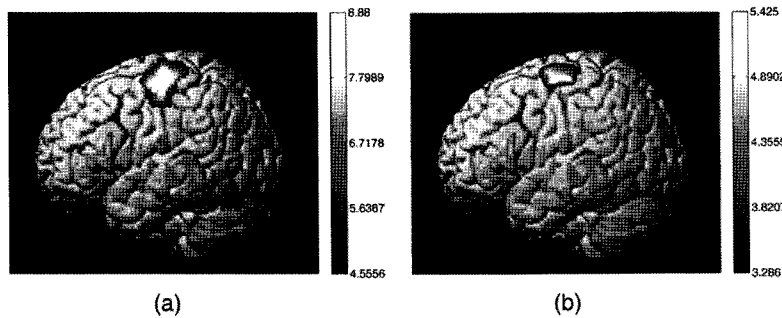


그림 8 NIRS-SPM 소프트웨어를 사용하여 뇌의 primary motor 영역 실험(finger tapping task)을 분석한 결과 (a) 기능자기공명영상 신호로부터 얻은 뇌활성 영역, (b) 근적외선 분광신호로부터 얻은 뇌활성 영역.

계와 관련된 유의미한 신호의 trend는 배제하고, 불필요한 global bias만 estimation함을 확인할 수 있다. (1) Detrending, (2) general linear model을 통한 t-통계값의 획득, (3) 근적외선 분광신호의 coordinate와 기능자기공명 영상의 coordinate alignment의 단계를 마치면, 최종적으로 NIRS-SPM은 Sun's tube formula [15]로부터 p-value를 계산하여, 신뢰성 있는 뇌활성 영역을 보여준다. Sun's tube formula를 기반으로 interpolating kernel을 고려하여 p-value를 구하는 식은 다음과 같다.

$$p = P\{\max I(r) \geq z\} \approx \frac{\kappa_0}{\omega_D} \left(1 - I\left(\frac{D+1}{2}, \frac{z^2}{2}\right) \right) \quad (6)$$

이때,

$$\omega_D = 2\pi^{(D+1)/2} / \Gamma\left(\frac{D+1}{2}\right), \quad \kappa_0 = \int_{\psi} \sqrt{|\det(\nabla u(r) \nabla^T u(r))|} dr \quad (7)$$

$$u = \frac{C^{1/2}(b(r)^T \otimes I_M)c}{\sqrt{b(r)^T \Sigma b(r)} \sqrt{c^T X^T V X^T c}} \quad (8)$$

그림 8은 NIRS-SPM 소프트웨어를 사용하여, 뇌의 primary motor 영역 실험(finger tapping task)을 분석한 결과를 보여준다. 그림 8(a)은 기능자기공명영상 신호로부터 얻은 뇌활성 영역, (b)은 근적외선 분광신호로부터 얻은 뇌활성 영역을 보여주며, 손가락의 움직임을 담당하는 뇌의 primary motor cortex 영역에 정확히 일치함을 확인할 수 있다. 또한, SPM을 사용하여 분석한 기능자기공명영상 신호의 결과와 NIRS-SPM을 통한 근적외선분광신호의 분석 결과가 거의 일치함을 확인할 수 있다.

현재까지, 근적외선 분광 장비는 뇌의 단기기억(working memory), 무의식적 자동화 반응 검사 Stroop paradigm), 대상영속성(object permanence)등의 인지

표 1 근적외선 분광 장비를 사용한 다양한 뇌의 인지 (cognitive) 기능 관련 실험의 요약

Author and Year	Behavior Protocol	Results
Hoshi et al. (2000)	Recall the sequences of digits, 3 or more	Dorsolateral prefrontal cortex activation
Baird et al. (2002)	Object-permanence tests	Correlation between object permanence and frontal increase in oxy-Hb and tot-Hb
Hoshi et al. (2003)	"N-back task" and random number generation	Ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortex activation
Schroeter et al. (2002)	Stroop paradigm (event-related)	Lateral prefrontal cortex activation

기능(cognitive function)에 대한 실험에 활발히 사용되고 있다(표 1 참조). 빠르게 변하는 뇌의 생리학적 반응을 정확하게 측정하기 위해서는 높은 시간 해상도가 필수적이며, 이는 다른 영상장비에 대해서 빠른 시간해상도를 가진 근적외선분광 장비가 해답이 될 수 있을 것이다. 또한, 근적외선 분광 장비가 가진 단점을 보완하여, 높은 공간해상도로 신뢰성 있는 뇌활성 영역을 분석할 수 있는 소프트웨어인 NIRS-SPM을 사용한다면, 기존의 인지기능 실험에서 밝히지 못한 다양한 뇌의 생리학적 반응 및 원리들을 발견할 수 있을 것이라 기대된다.

5. 결론

근적외선 분광 장비는 뇌의 혈액 내 옥시헤모글로빈과 디옥시헤모글로빈의 농도변화를 빠른 시간해상도로 측정할 수 있으므로, 뇌공학 연구에 폭넓게 활용되고 있다. 하지만, 근적외선 분광 시스템은 신호 측정의 정확한 해부학적 위치를 파악하기 어려우며, 다른 영상 장비에 비해서 공간해상도가 좋지 못한 단점을 가지고 있다. 이는 interpolation과 interpolating kernel을 고려한 p-value 계산 알고리즘 개발 및 소프트웨어(NIRS-SPM)의 구현을 통해서 충분히 보완될 수 있음을 본 논문에서는 보여주었다. 빠르게 변하는 뇌의 생리학적 반응을 정확하게 측정하고 통계 분석할 수 있는 근적외선 분광 시스템과 NIRS-SPM 소프트웨어의 통합 framework은 기존의 인지기능 실험에서 밝히지 못한 다양한 뇌의 생리학적 반응과 원리들을 발견할 수 있을 것이다.

참고문헌

- [1] P. Fox and M. Raile, "Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 83, no. 4, pp. 1140-1144, 1986.
- [2] C. Iadecola and M. Nedergaard, "Glial regulation of the cerebral microvasculature," *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 11, pp. 1369-1376, 2007.
- [3] F. F. Jobsis, "Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial sufficiency and circulatory parameters," *Science*, vol. 198, pp. 1264-1267, 1977.
- [4] G. Gratton, J.S. Maier, M. Fabiani, W.W. Mantulin, and E. Gratton, "Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning," *Psychophysiology*, vol. 31, pp. 211-215, 1994.
- [5] S. C. Bunce, M. Izzetoglu, K. Izzetoglu, B. Onaral, and K. Pourrezaei, "Functional near-infrared spectroscopy: An emerging neuroimaging modality," *IEEE Engineering in medicine and biology magazine*, 2006.
- [6] M. Cope and D.T. Delpy, "System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infrared transillumination," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 26, pp. 289-294, 1988.
- [7] N. Logothetis, "The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal," *J. Neurosci.*, vol. 23, no. 10, pp. 3963-3971, 2003.
- [8] G.R.J. Gordon, H. B. Choi, R. L. Rungta, G.C.R. EllisDavies, and B.A. MacVicar, "Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles," *Nature*, vol. 456, pp. 745-749, 2008.
- [9] M. Okamoto, H. Dan, K. Shimizu, K. Takeo, T. Amita, I. Oda, I. Koishi, K. Sakamoto, S. Isobe, T. Suzuk, et al., "Multimodal assessment of cortical activation during apple peeling by NIRS and fMRI," *NeuroImage*, vol. 21, no. 4, pp. 1275-1288, 2004.
- [10] G. Strangman, J. Culver, J. Thompson, D. Boas, "A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recording during functional brain activation," *NeuroImage*, vol. 17, no. 2, pp. 719-731, 2002.
- [11] M. M. Plichta, S. Heinzel, A.C. Ehli, P. Pauli, A.J. Fallgatter, "Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy(NIRS) data: a parametric validation study," *NeuroImage*, vol. 35, pp. 625-634, 2007.
- [12] J. C. Ye, S. Tak, K.E. Jang, J. Jung, J. Jang, "NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy," *NeuroImage*, vol. 44, pp. 428-447, 2009.
- [13] K. J. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. Nichols, W. Penny (Eds), "Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images," Academic Press, Sandiego, CA, USA, 2006.
- [14] K. E. Jang, S. Tak, J. Jung, J. Jang, Y. Jeong, and J. C. Ye, "Wavelet-MDL detrending for near infrared spectroscopy(NIRS)," to appear in *Journal of Biomedical Optics*, 2009.
- [15] J. Sun, "Tail probabilities of the maxima of Gaussian random fields," *Ann. Probab.*, vol. 21, no. 1, pp. 34-71, 1993.



탁성호

2006 경희대학교 동서의료공학과 학사
 2008 KAIST 바이오및뇌공학과 석사
 현재 KAIST 바이오및뇌공학과 박사과정 재학중
 관심분야: 근적외선 분광신호(NIRS), neurovascular coupling
 E-mail : shtak@kaist.ac.kr



예종철

1993 서울대학교 제어계측공학과 학사
 1995 서울대학교 제어계측공학과 석사
 1999 Purdue University 전기 및 컴퓨터 공학 박사
 현재 KAIST 바이오및뇌공학과 교수
 관심분야: Compressive sensing 이론의 의용생체 분야 적용, 바이오이미징(MRI, NIRS, CT, 광학), 통계적 신호처리
 E-mail : jong.ye@kaist.ac.kr

KIPONTO 2009

- 일 자 : 2009년 5월 29일
- 장 소 : 한국과학기술정보연구원
- 주 관 : 언어공학연구회
- 주 최 : KISTI, ETRI 음성언어연구센터
- 문 의 : 최호섭 연구원(KISTI) 042-828-5038