

소동물 [F-18]FDG 양전자단층촬영 기법을 이용한 청각신경에서의 소리크기에 대한 적응효과 연구

장동표

가천의과대학 교 뇌과학연구소

The Effect of Adaptation to Sound Intensity on the Neural Metabolism in Auditory Pathway: Small Animal PET Study

Dong-Pyo Jang

Neuroscience Research Institute, Gachon University of Medicine and Science
(Received December 3, 2010. Accepted December 15, 2010)

Abstract: Although sound intensity is considered as one of important factors in auditory processing, its neural mechanism in auditory neurons with limited dynamic range of firing rates is still unclear. In this study, we examined the effect of sound intensity adaptation on the change of glucose metabolism in a rat brain using [F-18] micro positron emission tomography (PET) neuroimaging technique. In the experiment, broadband white noise sound was given for 30 minutes after the [F-18]FDG injection in order to explore the functional adaptation of rat brain into the sound intensity levels. Nine rats were scanned with four different sound intensity levels: 40 dB, 60 dB, 80 dB, 100 dB sound pressure level (SPL) for four weeks. When glucose uptake during the adaptation of a high intensity sound level (100 dB SPL) was compared with that during adaptation to a low intensity level (40 dB SPL) in the experiment, the former induced a greater uptake at bilateral cochlear nucleus, superior olivary complexes and inferior colliculi in the auditory pathway. Expectedly, the metabolic activity in those areas linearly increased as the sound intensity level increased. In contrast, significant decrease interestingly occurred in the bilateral auditory cortices: The activities of auditory cortex proportionally decreased with higher sound intensities. It may reflect that the auditory cortex actively down-regulates neural activities when the sound gets louder.

Key words: Sound Intensity, Auditory processing, [F-18]FDG, small animal PET

1. 서 론

소리크기(Sound intensity)는 소리를 인식하는 청각프로세싱에서는 중요한 요소이다. 사람의 경우 약 50 dB 음압레벨 정도의 작은 소리 자극에도 청각 뉴런의 발화율(firing rate)이 포화될 수 있음에도 불구하고, 우리가 들을 수 있는 소리크기에 대한 실제 가청 범위는 120 dB 정도까지 훨씬 넓다고 알려져 있다[1]. 그러나 넓은 범위의 소리크기를 어떻게 들을 수 있는지에 대한 신경학적 메커니즘은 아직도 명

확하지 않다. 이러한 소리크기를 어떻게 처리하는지에 대한 신경학적 메커니즘에 대한 중요한 단서는 청각프로세싱에 관여하는 뇌영역들에서 소리크기의 변화에 대한 기능적인 변화를 영상화함으로써 쉽게 얻어질 수 있을 것이다.

뇌기능적 변화를 보는 방법 중의 하나는 뉴론활성의 지표로써 Immediate early gene(IEG) expression을 이용하는 것이다. Ocucha는 IEG를 이용한 소리크기에 대한 연구에서 소리의 크기가 증가함에 따라 올리브주위핵(periolivary nucleus), 외측섬유띠 핵(lateral lemniscus nuclei), 하부의 하구(inferior colliculus : IC), 및 청각피질(auditory cortex : AC)를 포함한 대부분의 청각경로의 중요구조들에서 c-fos가 발현되는 것을 보고 하였다[2]. 뇌의 활성도를 보는 또 다른 방법중의 하나는 방사성동위원소를 붙인 2-Deoxyglucose(2-

Corresponding Author : 장동표
2804 2nd ST SW, Rochester, MN 55902, USA
TEL: 1-507-202-1871
E-mail: dongpjang@gmail.com

DG)의 축적으로 영상화하는 자가방사기록법(autoradiography)을 이용하는 것이다. Canlon은 쥐에 소리의 크기가 다른 광대역주파수 노이즈를 사용하여 소리의 크기가 클 때 IC(하부의 하구)등의 청각관련 뇌영역들에서 포도당(glucose)의 사용이 증가함을 보고 하였다[3]. 상기 두가지 방법은 실험후 쥐를 희생시켜 뇌를 적출하는 방식으로 영상화하기 때문에 다양한 경우의 조건 및 한 쥐에게 계속되는 실험 디자인의 경우 한계가 있다. 최근에는 기능자기공명영상 기술(functional magnetic resonance imaging: fMRI)를 이용한 영상기술이 소리의 크기에 따른 뇌반응 변화를 연구하는데 사용되고 있다[14]. Losota는 fMRI를 이용하여 사람을 대상으로 소리크기가 증가함에 따라 청각피질이 활성화한다는 것을 보고 하였고[4], Sigalovsky는 연속적인 노이즈 소리를 정상인에게 자극하였을 때, 소리 크기가 증가함에 따라 와우각핵(cochlear nucleus: CN), 위올리브핵(superior olivary nucleus), 내측무릎핵(medial geniculated body)과 청각피질 영역들에서 활성도가 높아진다고 발표하였다[5]. fMRI는 타 영상 기술에 비해 상대적으로 높은 시간해상도 가지고 사람을 대상을 할 수 있다는 장점을 가지고 있지만 MRI 자체에서 발생하는 70 dB 이상의 소리 노이즈 때문에 소리자체에 대한 연구에는 어려움이 있다. 또한 사람을 대상으로 할 때 큰 소리자극에 대한 제한들 때문에 소리 크기 대한 다양한 연구가 쉽지 않은 실정이다. 동물 fMRI의 경우 마취 영향에 때문에 소리 크기에 대한 연구는 많지 않다. 최근 [F-18]FDG (2-[F-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose) 양전자단층촬영(positron emission tomography: PET)을 사용하여 소동물 특히 백서(rat) 뇌에서 포도당 대사변화를 측정하여 기능영상을 할 수 있는 방법을 발표되었다[6-8]. 특히 이 영상기법은 마취없이 [F-18]FDG를 백서에 주입한 후 실험하고, 실험하는 중간에 뇌에 축적된 [F-18]FDG를 실험을 마친후에 영상화함으로써 마취의 효과 없이 행동학적인 영상연구에 성공적으로 적용될 수 있었다[9-10].

본 논문에서는 [F-18]FDG 소동물 전용 PET기술을 소리 크기에 대한 신경학적 메커니즘 연구에 응용한다면 소동물에서 마취에 대한 영향 없이 다양한 실험 디자인을 통해 기존 영상연구의 결과들을 보완하면서도 새로운 중요한 정보를 얻을 수 있을 것이라고 가정하였다. 그래서 여러 가지 다른 크기의 소리 세기에 백서를 노출시키면서 소동물 전용 PET을 이용하여 뇌의 활동변화를 측정하려고 하였다. 우선 소리세기의 레벨에 따른 청각관련 뇌의 각 영역에서의 포도당대사량의 변화를 보기 위해 40 dB, 60 dB, 80 dB, 100 dB 음압레벨(Sound Pressure Level: SPL)의 연속적인 화이트 노이즈 자극을 백서에게 주고 소동물 전용 PET 영상을 촬영하였다.

II. 연구 방법

1. 실험동물

총 9마리의 300-350 g 무게의 Sprague Dawley 백서를 이 실험에 사용했다. 모든 실험진행은 동물연구에 대한 국립보건원지침(National Institutes of Health Guidelines for Animal Research)에 맞추어 진행되었다. 동물은 12시간 주기로 밤/낮(오전 8시 점등)이 구분되며, 50-60% 정도의 습도를 가지 방에서는 자유롭게 음식과 물을 먹을 수 있는 환경에서 보관되어졌다. 기본적으로 실험시작하기 4일전에는 연구실에 배달되어 백서가 실험환경에 적응되도록 여유시간을 두었다.

2. 소리재생

소리음원은 Forge 9.0 소프트웨어를 사용하여 만든 디지털 음원으로 만들어 TDT사의 RP2.1 시스템을 이용하여 아날로그 신호로 변화하였다. 변화된 신호는 앰프를 통해 실험에 맞는 소리 크기로 증폭되어져 자극으로 사용되었다. 그림 1(a)에서 처럼 소리는 자체 제작한 90 cm × 90 cm × 90 cm의 방음사각상자(30 dB 소리감쇄)의 스피커를 통해 백서에 전달되도록 하였다. 정확한 소리크기의 자극을 위해 실험시작전 항상 소리크기측정기(Sound Level Meter)를 이용하여 자극소리에 대한 평균소리크기를 측정하였다.

3. 실험프로토콜

총 9마리의 백서에서 4가지 다른 소리크기(40 dB, 60 dB, 80 dB, 100dB) 화이트 노이즈 소리를 30분간 줄 때 뇌의 변화를 [F-18]FDG 소동물 전용 PET 영상화 하였다. 그림 1(c)의 영상프로토콜에서 보여지는 것처럼 한마리의 백서에 [F-18]FDG 주입 직후 하나의 화이트 노이즈 소리를 30 분간 들려 주고, 소리 자극이 끝나고 난후 소동물 전용 PET을 이용하여 소리자극동안 축적된 [F-18]FDG 을 영상화하였다. 그리고 1 주일 후에 같은 방식으로 다른 크기의 소리를 자극후 영상화하는 작업을 반복하였다. 각 백서당 4 주간 총 4 번의 다른 크기의 소리자극에 대한 뇌활성도 변화가 측정되었으며, 소리자극 순서에 대한 영향을 배제하기 위해 백서마다 랜덤하게 소리크기 자극 순서를 바꾸어 실험을 진행하였다.

4. [F-18]FDG 소동물 전용 PET 영상 프로토콜 및 분석

[F-18]FDG 주입 30 분 전에는 환경에 적응하기 위해 60 dB 화이트 노이즈를 자극을 주었고, 약 30°C의 온도로 따뜻하게 하여 FDG가 몸에 최소한 축적되고, 최대한 뇌에 축적되도록 하였다. 100 g 몸무게당 500uCi [F-18]FDG는 마취없이 꼬리 정맥을 통해 주입하였고, 자극실험 및 [F-18]FDG 축적이 끝난후 30분간 소동물 전용 PET 영상촬영

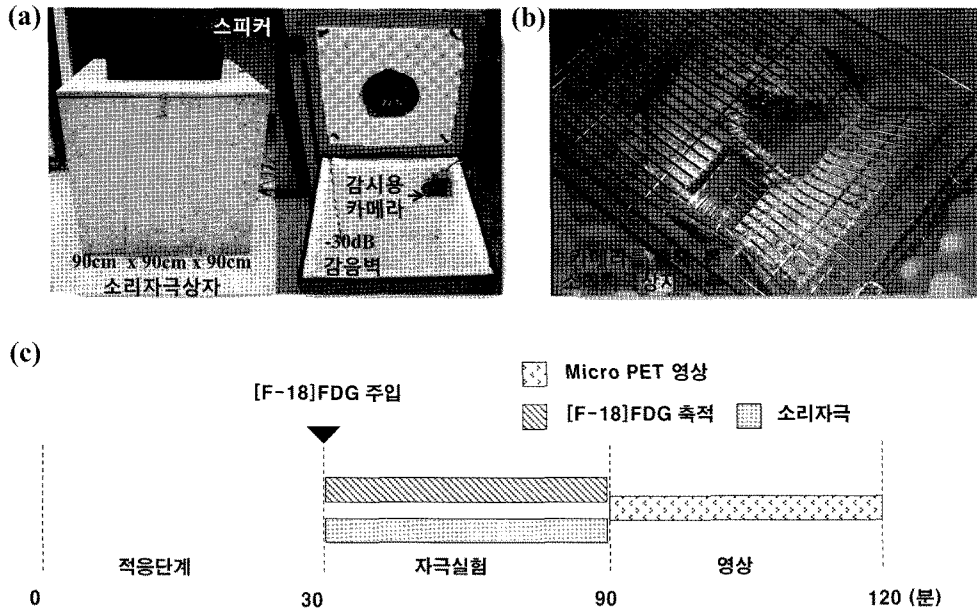


그림 1. 소리자극실험을 위한 소리자극시스템 및 프로토콜 (a) 소리 자극을 위한 소리자극챔버. 30 dB 정도의 소음 차단되며, 내부를 모니터링 할 수 있도록 구성되었다. (b) 실험시 소리자극챔버의 내부 모습 (c) micro PET 영상 실험 프로토콜
 Fig. 1. Experimental system and protocol for sound stimulation (a) Sound stimulation chamber with 30 dB sound proof and monitoring camera (b) Scene monitored during the sound stimulation experiment (c) Experimental protocol for micro PET imaging experiment with sound stimulation

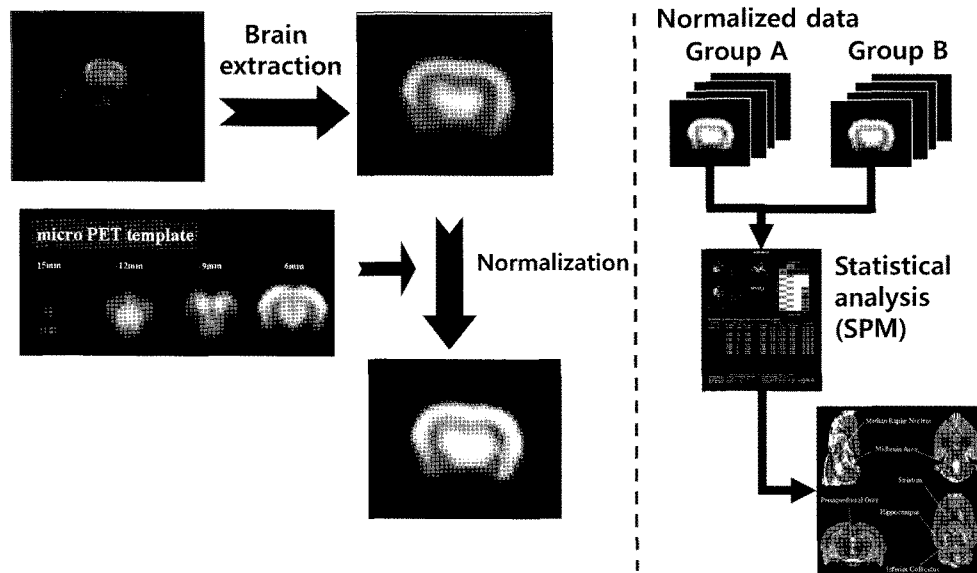


그림 2. [F-18]FDG micro PET 영상 분석 프로시저. 분석의 정확도를 위해 뇌부분만을 추출하여 다르고 템플릿을 이용하여 같은 공간으로 정규화 한 후 statistical parametric mapping(SPM)을 통해 그룹분석 및 영역 분석을 진행하였다
 Fig. 2. [F-18] FDG micro PET analysis procedure. Only brain images extracted for accurate analysis were normalized with micro PET templates. These data were analyzed with statistical parametric mapping(SPM) technique for group analysis and regional analysis

을 하였다. 그림 2에서 처럼 얻어진 영상 데이터의 정확한 통계적 분석을 위해 소동물 전용 PET 영상에서 백서의 뇌 영상만 손으로 그려서 추출하였다. 추출된 각 영상은 정확한 해부학적 위치 정보를 가지고 있는 [F-18]FDG PET 백서 뇌 템플릿에 정규화 되어 졌고, 통계적인 파워를 높이기 위

해 각 영상은 2 mm FWHM(full width at half-maximum) 을 가지는 가우시안 커널을 이용하여 스무싱(smoothing) 단계를 거쳤다. 통계적인 분석은 복셀기반의 통계분석(Voxel based statistical analysis) 방법이 사용되었다[15]. 통계적 기준치는 $P < 0.05$ (Familywise 에러보정, $T = 6.0$)를 사용

하였고, 결과에 대한 T-값을 PET 템플릿 영상과 함께 보여 주었다. 국소 뇌영역에 대한 그래프 분석을 위해서는 통계적으로 최대 T값을 가지는 복셀을 기준으로 반경 0.5 mm 내의 복셀값들의 평균을 구하여 사용하였다.

III. 결 과

100 dB 소리자극과 40 dB 소리 자극 조건을 비교했을 때 청각경로에서 내측무릎핵(MGN)을 제외한 대부분의 핵들에서는 포도당 대사의 유의미한 차이를 보였다(Table 1). 이영역들 이외에도 인슐라(Insula)영역에서도 변화를 보였다. 와우각핵(CN), 위올리브핵들(SOC) 및 하부의 하구(IC)의 경우 40dB의 소리자극 보다 100dB의 시끄러운 소리에서 유의미하게 활성도가 증가함을 보였다(그림 3). 그러나 청각피질인(AC)에서는 포도당 대사량이 소리크기가 큰 환경에서 줄어 드는 것으로 나타났다. 이러한 경향은 4 개의 다른 소리크기 레벨을 동시에 비교한 그림 3(b,c)에서는 좀 더 확연히 볼 수 있다. 그림 3(b)는 40 dB 환경에서의 각 뇌영역의 뇌 활성도를 100이라고 가정하고 상대적인 변화를 본 것으로서 청각피질인(AC)의 경우 소리자극의 크기에 반비례하여 활성도가 떨어지는 것으로 나타났다. 이는 왼쪽과 오른쪽이 동일한 결과를 보였다. 내측무릎핵(MGN)의 경우 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았고, 와우각핵(CN), 위올리브핵들(SOC)의 경우 전반적으로 소리크기가 증가함에 따라 선형적으로 활성도가 증가함을 보였다.

IV. 토의 및 결론

본 연구는 처음으로 [F-18]FDG 소동물 전용 PET 뇌영

상기술을 이용하여 소동물에서 일차감각 소리자극에 따른 뇌 활동 변화를 보여 주었다. 특히 백서의 조그마한 뇌에서 PET 영상을 통해 와우각핵(CN), 위올리브핵들(SOC), 하부의 하구(IC) 및 청각피질(AC)과 같은 청각경로의 중요한 핵에서 소리자극에 대한 반응을 확연히 구분할 수 있는 것으로 나타났고, 이는 소동물 전용 PET 뇌영상 방법이 적합한 해상도를 가지고 소리와 같은 일차감각 연구에 충분히 사용될 수 있는 측면에서 중요한 의미를 지닌다. 특히 c-fos 나 자가방사기록법(autoradiography) 같은 방법과는 달리 하나의 개체에서 여러 실험조건에서 반복해서 영상을 얻을 수 있기 때문에 개체에 대한 차이를 배제한 영상연구가 가능할 수 있는 장점이 있다. 이 이외에도 마취의 영향을 배제하고 뇌 영상을 할 수 있기 때문에 향후 동물 행동에 관련된 연구에 [F-18]FDG 소동물 전용 PET 뇌영상기술이 널리 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

그림 3에서 보는 바와 같이 본 연구 결과에서는 소리크기가 커지는 것에 비례하여 와우각핵(CN), 위올리브핵들(SOC), 하부의 하구(IC) 영역에서 뉴런의 활성도가 비례하여 커지는 것으로 관찰되었다. 이는 기존의 fMRI 연구결과들과도 상당히 일치한다[5,11]. 그리고 그림 3(b,c)에서 보는 바와 같이 청각경로에서 아래로 내려 갈수록 소리크기 변화에 대한 반응이 더욱 커진다는 부가적인 정보도 알 수 있었다. 본 연구 결과 중에서는 가장 흥미로운 것 중의 하나는 소리크기가 커짐에 따라 청각피질의 활성도가 떨어진다는 것이다. 이는 기존 연구들에서 보여주었던 것처럼 큰 소리의 자극에 대하여 청각피질의 활동이 증가한다는 보고와는 정반대의 결과이다. 그러나 이러한 다른 결과는 소리자극 방식의 차이에 기인한 것으로 보인다. 기존 연구에서는 소리크기가 작은 것에서 큰 것으로 변화할 때의 순간적인 뇌의 반응을 본 반면, 본 연구

Table 1. 100 dB와 40 dB의 소리자극 조건을 비교했을때 유의미하게 포도당 대사량의 활성도 높이지거나 낮아진 뇌영역들과 각영역에서 최대 T 값을 가지는 Paxinos 좌표를 표시한 것이다

Table 1. The activated or deactivated brain region in the comparison analysis between 100 dB and 40 dB condition. Paxinos coordinates was found as a position with maximum T-value in the activated or deactivated area vicinity

	뇌영역	Paxinos 좌표계	T-value			
			X	y	z	
증가	Cochlear Nucleus (CN)	L	-3.8	-11.2	-8.8	+6.47
		R	3.4	-11.2	-9.4	+8.06
	Superior olivary complex (SOC)	L	-2.6	-9.6	-10.4	+6.59
		R	1.8	-9.2	-10.8	+11.9
	Inferior Colliculus (IC)	L	-1.8	-9	-4.8	+7.43
		R	1.8	-8.8	-4.8	+8.72
감소	Auditory cortex (AC)	L	-6.4	-5.4	-5	-9.64
		R	6.4	-5.8	-5.2	-8.74
	Insula	L	-5.2	0.6	-6.6	-7.36
		R	5.4	0.6	-7.4	-6.84

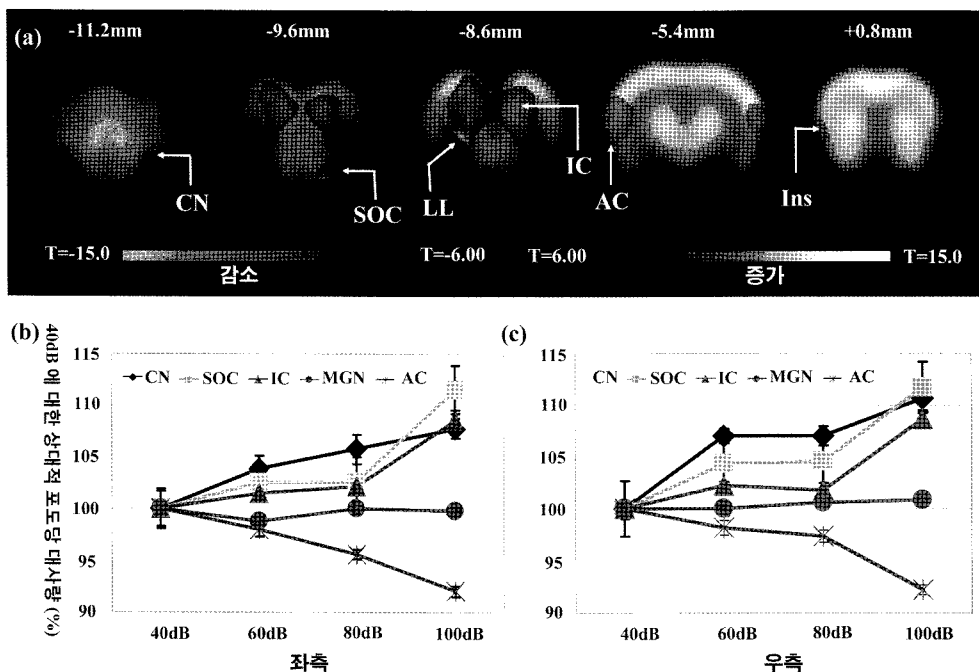


그림 3. 소리크기에 따른 뇌활성도의 변화 (a) 40 dB 화이트 노이즈 자극에 대하여 100 dB 화이트 노이즈 자극에서 통계적으로 유의미하게 대사량 활성도 차이를 보이는 뇌영역들 및 청각경로에서는 대표적인 영역들에 대한 변화를 볼 수 있다. 각 영역은 다음을 의미한다. CN(와우각핵-cochlear nucleus), SOC(위올리브핵들 - superior olivary complex), LL(외측섬유핵 - lateral lemniscus nuclei), IC(하부의 하구 - inferior colliculus), MGN(내측무릎핵-medial geniculated nucleus) 및 AC(청각피질 -auditory cortex). 특히 다른 영역과 다르게 청각피질의 경우 소리크기가 커질 때 활동성이 떨어졌다. (b) 40 dB 자극시의 각 뇌영역의 포도당 대사량을 기준으로 60 dB, 80 dB, 100 dB 활동량을 정규했을 때 소리크기에 대한 각 왼쪽 뇌영역에서의 활성도 차트. (c) 각 오른쪽 뇌영역에서의 활성도 차트

Fig. 3. the glucose metabolism changes to the level of sound intensity (a) the nuclei of auditory pathway and insular region where the glucose metabolism changes clearly were observed in the comparison between 100 dB SPL and 40 dB SPL stimuli conditions. CN (cochlear nucleus), SOC (superior olivary complex), LL (lateral lemniscus nuclei), IC (inferior colliculus), MGN (medial geniculated nucleus), AC (auditory cortex) and insula (b) Activity plot after normalized with 40 dB glucose metabolism in left brain region (c) in right brain region

에서는 [F-18]FDG 소동물 전용 PET 영상기술의 특성상 하나의 소리 크기에 대해서 30분간 노출되어 얻어진 결과이다. 따라서 본 연구에서의 청각피질의 반응은 순간적인 소리 크기의 변화에 대한 반응이라기보다는 콘서트장처럼 시끄러운 공간으로 들어가서 시간이 지나면 점점 소리에 대한 구분이 명확해 질 때 나타나는 뇌의 반응에 가깝다. 즉 큰소리에 대한 적응(adaptation)에 대한 뇌 활성의 변화를 보여주는 것으로 사료된다. 고양이 경우, 소리에 대한 청각피질의 적응 반응은 새로운 소리에 대한 민감도를 높여 정확한 소리 구분을 하려는 것으로 알려져 있다[12]. 이러한 관점에서 봤을 때 소리크기가 갑작스럽게 커진 환경에서 청각피질에서의 활동량이 떨어지는 실험결과들은 큰 소리에 대한 노이즈를 역동적으로 감소시키고 새로운 소리 대한 반응성을 높이기 자연스러운 청각 메커니즘으로 여겨진다[13]. 하지만 그럼에도 불구하고 와우각핵(CN), 위올리브핵들(SOC), 하부의 하구(IC)에서는 소리크기에 적응반응이 거의 일어나지 않고, 청각피질에서는 유독히 다른 적응반응을 보인다는 것은 여전히 흥미로운 부분 중의 하나이다. 따라서 다양한 청각자극조건을

이용한 연구를 통해 소리 크기에 청각피질 및 청각경로의 적응반응에 대한 연구는 더 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구는 처음으로 [F-18]FDG 소동물 전용 PET 뇌영상기술을 이용하여 소리 크기에 대한 뇌대사의 변화를 보여주었다. 청각피질의 활동은 소리크기에 반비례하는 것으로 나타났으나, 반면 청각경로의 아래에 있는 영역들의 경우 소리의 크기와 비례하는 뉴런의 활동을 보여주었다. 이런 결과는 아마도 청각피질이 소리가 커질 때 뉴런의 활동을 억제하는 방향으로 조절하여 소리에 대한 뇌의 반응을 최적화는 하려 한다는 것을 반영하는 것으로 사료된다.

참고문헌

[1] E. Christopher Kirk and D. W. Smith, "Protection from acoustic trauma is not a primary function of the medial olivocochlear efferent system," *J Assoc Res Otolaryngol*, vol. 4, pp. 445-465, 2003.
 [2] F. E. Olucha, A. Molina Mira, C. Valenzuela Mendez, A. A. Valverde Navarro, and F. Martinez Soriano, "Activation of proto-oncogene c-fos in the auditory tract of rats stimulation

- with wide-band noise," *Acta Otorrinolaringol Esp*, vol. 48, pp. 85-92, 1997.
- [3] B. Canlon and J. Schacht, "Acoustic stimulation alters deoxyglucose uptake in the mouse cochlea and inferior colliculus," *Hear Res*, vol. 10, pp. 217-226, 1983.
- [4] K. J. Lasota, J. L. Ulmer, J. B. Firszt, B. B. Biswal, D. L. Daniels, and R. W. Prost, "Intensity-dependent activation of the primary auditory cortex in functional magnetic resonance imaging," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 27, pp. 213-218, 2003.
- [5] I. S. Sigalovsky and J. R. Melcher, "Effects of sound level on fMRI activation in human brainstem, thalamic and cortical centers," *Hear Res*, vol. 215, pp. 67-76, 2006.
- [6] M. M. Mirrione, W. K. Schiffer, M. Siddiq, S. L. Dewey, and S. E. Tsirka, "PET imaging of glucose metabolism in a mouse model of temporal lobe epilepsy," *Synapse*, vol. 59, pp. 119-121, 2006.
- [7] M. M. Mirrione, W. K. Schiffer, J. S. Fowler, D. L. Alexoff, S. L. Dewey, and S. E. Tsirka, "A novel approach for imaging brain-behavior relationships in mice reveals unexpected metabolic patterns during seizures in the absence of tissue plasminogen activator," *Neuroimage*, vol. 38, pp. 34-42, 2007.
- [8] K. K. Sung, D. P. Jang, S. Lee, M. Kim, S. Y. Lee, Y. B. Kim, C. W. Park, and Z. H. Cho, "Neural responses in rat brain during acute immobilization stress: a [F-18]FDG micro PET imaging study," *Neuroimage*, vol. 44, pp. 1074-1080, 2009.
- [9] D. P. Jang, S. H. Lee, S. Y. Lee, C. W. Park, Z. H. Cho, and Y. B. Kim, "Neural responses of rats in the forced swimming test: [F-18]FDG micro PET study," *Behav Brain Res*, vol. 203, pp. 43-47, 2009.
- [10] D. P. Jang, S. H. Lee, C. W. Park, S. Y. Lee, Y. B. Kim, and Z. H. Cho, "Effects of fluoxetine on the rat brain in the forced swimming test: a [F-18]FDG micro-PET imaging study," *Neurosci Lett*, vol. 451, pp. 60-64, 2009.
- [11] M. P. Harms and J. R. Melcher, "Sound repetition rate in the human auditory pathway: representations in the waveshape and amplitude of fMRI activation," *J Neurophysiol*, vol. 88, pp. 1433-1450, 2002.
- [12] N. Ulanovsky, L. Las, and I. Nelken, "Processing of low-probability sounds by cortical neurons," *Nat Neurosci*, vol. 6, pp. 391-398, 2003.
- [13] J. R. Muller, A. B. Metha, J. Krauskopf, and P. Lennie, "Rapid adaptation in visual cortex to the structure of images," *Science*, vol. 285, pp. 1405-1408, 1999.
- [14] E. G. Goo, D. C. Kweon, D. S. Kim, I. C. Song, "Functional MR Imaging of Language System: Comparative Study Between Visual and Auditory Instructions in Word Generation Task" *J. of Biomed. Eng. Res.* 2003 vol, 19(05) pp. 455-468.
- [15] J. S. Kim, J. S. Lee, M-H Park, H. Kang, J. J. Lee, K. C. Im, D. H. Moon, S. M. Lim, S. H. Oh, D. S. Lee, "Assessment of cerebral glucose metabolism in cat deafness model: strategies for improving the voxel-based statistical analysis for animal PET studies," *Mol Imaging Biol.* 2008, vol. 10(3), pp. 154-161.