

Functional MRI를 이용한 뇌기능 연구

김연희

전북의대 재활의학교실, 임상의학연구소

Usefulness of Functional MRI for the Study of Brain Function

Yun-Hee Kim

Department of Rehabilitation Medicine, Research Institute of Clinical Medicine,
College of Medicine, Chonbuk National University

Abstract: The higher cognitive functions of the human brain are hypothesized to be selectively distributed across large-scale neural networks interconnected to cortical and subcortical areas. Recently, advances in functional imaging make it possible to visualize the brain areas activated by certain cognitive activities in vivo. Out of several technologies currently available for brain activation studies, functional magnetic resonance imaging (fMRI) is being increasingly used due to its superior time resolution and finer spatial resolution. The technique is non-invasive without radiational hazard, which allows repeated multiple scans within the individual. The most common approach to fMRI of brain is the one that uses 'blood-oxygen level dependent (BOLD)' contrast, which is based on the localized hemodynamic changes following neural activities in the certain areas of the brain.

With functional imaging technique including fMRI, neural networks subserving higher cognitive functions such as language, memory, attention, and visuospatial functions could be delineated and visualized. Neural substrates for emotion and motivation were also begun to be unveiled. Brain mapping by fMRI is very useful in detecting eloquent areas presurgically to protect the functionally important areas and to prevent the residual disabilities. Reorganization of neural network following brain injury, congenital or acquired, could be also visualized by functional MRI. Further researches in this field will accelerate to define the mechanism of higher brain function and plasticity.

Key words: Functional MRI, Higher brain functions, Large-scale neural network, Plasticity

요약: 인간 뇌의 고위인지기능은 상호 긴밀히 연관된 대뇌 피질과 피질하 신경핵으로 구성된 대단위 신경망을 통하여 선택적으로 조절되어진다. 최근 기능적 뇌영상의 발달로 정상적인 인간의 뇌에서 인지 활동에 의하여 활성화되는 뇌영역을 가시화 할 수 있게 되었다. 이중 기능적 뇌 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)은 공간 및 시간적 해상력이 매우 좋으며 방사선조사의 위험이 없고 반복적으로 영상을 얻을 수 있는 장점이 있어 최근 그 연구 및 활용이 증가되고 있다. fMRI는 blood-oxygen level dependent(BOLD) 방법을 이용하여 뇌의 활성화 부분을 영상화 하는 것으로서 뇌의 한 영역에서 신경 활성화 후 나타나는 국소의 혈역동학적 변화에 기초를 두고 있다.

fMRI를 포함한 기능적 뇌영상연구방법을 통하여 언어, 기억, 집중력 및 시지각 능력 등 고위 인지기능을 담당하는 뇌신경망을 가시화할 수 있게 되었으며 감정과 동기에 작용하는 신경 영역이 밝혀지고 있다. fMRI를 이용한 뇌의 지도화는 뇌수술 전에 기능적으로 중요한 부위를 발견하여 보호할 수 있게 함으로써 수술 후 장애를 예방하는데 도움이 된다. 또한 fMRI를 이용하여 뇌손상 후 선천적 또는 후천적으로 일어나는 뇌신경망의 재조직화를 가시화할 수 있게 되었으며 고위 뇌기능과 뇌가소성의 기전을 규명하기 위하여 이 분야에서 더 많은 연구가 가속화될 것이다.

주요어: 기능적 뇌 자기공명영상, 고위인지기능, 대단위 신경망, 뇌가소성

교신저자: 김연희

전북의대 재활의학교실, 임상의학연구소, 561-712 전북 전주시 금암동 634-18

Tel: 063-250-1780

Tel: 063-254-4145

E-mail: yunkim@moak.chonbuk.ac.kr

서론

인간의 행동과 인지능은 고차원적인 연산을 가능케 하는 상호 긴밀히 연관된 신경망에 의하여 조절되어지며, 각 신경망을 이루는 피질 및 피질하 구조물들이 다양한 정보들을 병렬적으로 처리함으로써 이루어진다. 운동, 감각, 인지 및 언어기능 등은 이러한 대뇌 피질과 피질하 신경핵으로 구성된 대단위 신경망(large-scale neural network)에 의하여 조절되어지는데, 이러한 신경망의 어느 한 부위에라도 손상이 오면 기능 장애가 초래된다¹. 그 동안 인간의 뇌에서 기능적 영역에 대한 연구는 주로 뇌 병변을 동반한 환자를 대상으로 한 병소 연구(lesion study)를 통하여 이루어져 왔으며, 그 밖의 방법들로는 수술 중 뇌피질 자극법(intraoperative cortical stimulation), 경막하 전극 삽입 방법(subdural electrode insertion), 뇌 유발전위 검사 및 뇌 자기파 검사(magnetoencephalography) 등이 이용되고 있다^{2,3}. 그러나 병소 연구는 동반된 다른 뇌 기능의 손상에 따른 영향을 배제할 수 없다는 단점이 있었으며, 또한 활동하는 정상적 인간의 뇌에서 이루어지는 뇌기능을 침습적인 방법들을 사용하여 이해하는 데에는 한계가 있었다. 최근 들어 기능적 뇌 영상(functional neuroimaging) 방법이 발달하면서 생체 내에서 직접적으로 뇌 신경망의 구성과 그 역동상태를 관찰하는 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 이를 통하여 고도의 인지기능은 국소화된 일부 뇌 영역의 활동이 아니라, 여러 대뇌 피질과 피질하 신경핵들이 신경망을 구성하고, 각각의 독특한 역할을 수행함으로써 이 기능이 조절된다고 알려지고 있다.

기능적 뇌 영상의 방법 중 많이 사용되어지고 있는 것들로 양자방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET), 단광자방출 전산화단층촬영(Single Photon Emission Computerized Tomography, SPECT), 및 기능적 뇌 자기공명영상(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) 등이 있다. 이중 fMRI는 방사선 조사의 위험이 없고 공간 및 시간적 해상력(temporal and spatial resolution)이 매우 좋으므로 인간의 뇌 기능을 정확히 연구할 수 있는 방법으로 각광을 받고 있는 최첨단의 뇌 영상 방법이다⁴. 기능적 뇌 영상방법은 운동 감각 영역뿐 아니라 언어, 기억, 주의력 및 시지각 능력 등 고도의 인지 기능에 대한 뇌 영

역과 기전을 연구하는데 많이 쓰여지고 있으며 또한 뇌의 가소성(plasticity)과 재조직에 대한 연구에도 활발히 활용되고 있다.

본 논문에서는 인간의 인지 및 행동의 뇌 신경영역에 대한 연구에 사용되고 있는 fMRI의 원리와 분석 방법을 살펴보고, 그동안 fMRI를 사용하여 연구되어 온 인지기능과 뇌의 재조직에 관한 연구 결과들을 고찰하고 뇌기능 연구를 위한 fMRI의 활용방안에 대하여 논하고자 한다.

본론

fMRI의 원리, 과제고안 및 영상 분석방법

fMRI의 원리(Principles of fMRI)

fMRI는 뇌신경의 활동성을 자기공명의 신호변화로 나타내어 이를 시각화하여 보여주는 영상 방법이다. 이때 뇌신경의 활동성은 국소적인 뇌 혈액량(cerebral blood volume, CBV), 뇌 혈류(cerebral blood flow, CBF), 또는 산소섭취(oxygenation)의 변화에 의하여 간접적으로 파악되어지는 변화를 말하며, 따라서 fMRI 상의 활성화 부위가 뇌신경의 활동이 일어난 부위에 정확히 일치하는 것은 아니나 수 mm의 오차 범위 내에 속해 있는 것으로 여겨지고 있어 상당히 접근하는 결과로 받아들여지고 있다⁴. Belliveau 등⁵에 의하여 gadolinium-DTPA라는 상자성 대조물질(paramagnetic contrast agent)을 혈관 내에 주입한 후 섬광(flashes) 자극을 주었을 때 고유시각피질(primary visual cortex)에서 일어나는 국소적인 CBV의 변화를 EPI(echoplanar imaging)로 영상화하는 것이 처음 성공하였으며, 그 후 Ogawa 등⁶은 말초혈관과 정맥혈 내의 탈산소헤모글로빈(deoxyhemoglobin, deoxyHb) 수치의 변화를 이용한 blood oxygen level dependent (BOLD) 기법으로 대조물질의 주입이 없이 CBF의 변화를 영상화하는데 성공하였다.

BOLD기법은 다음과 같은 원리에 의한다. 즉, 조직의 활동성이 증가하면 뇌 세포에서 혈액 내 헤모글로빈으로부터 산소를 탈취해 가므로 헤모글로빈이 환원되어 deoxyHb으로 전환된다. DeoxyHb은 내재적 상자성 물질(intrinsic paramagnetic agent)로서 자기장 불균일성(magnetic field inhomogeneity)을 유발하여 국소적인

자기공명 신호치의 감소를 일으키며, 이러한 자기장의 불균일성은 혈관 반경의 두 배 이상의 범위에 영향을 미치게 된다. 대뇌 피질에서 신경의 활성화가 일어나게 되면 CBV, CBF 및 산소섭취는 모두 증가하는데 특히 CBF는 신경의 활동성과 가장 밀접히 관련이 있는 지표로 알려져 있다. 즉 신경세포의 활동성이 증가되었을 때 대뇌피질의 국소적 CBF는 급격히 증가되는데 이때 조직의 산소 이용의 증가는 CBF 변화에 비해서는 미미하여 결과적으로 휴식 시에 비하여 산소 추출 비율은 감소하게 된다. 즉, 뇌신경의 활동이 증가되었을 때 국소적 정맥혈 내의 산소 분압은 증가하게 되고 deoxyHb의 농도는 감소하여 결국 T₂ 강조 영상에서 증가된 신호를 보이게 되는 것이다. 이러한 fMRI의 기법은 시각, 청각, 체성감각 및 운동기능뿐 아니라 언어, 주의력과 기억력 등 인지기능, 정서 및 동기 등 정신 심리적 영역까지 거의 모든 뇌 기능과 관련된 연구에 활발히 사용되어지고 있다.⁷

뇌 활성화 과제 도안(Design of activation paradigm)

fMRI를 이용하여 뇌 기능을 연구하고자 할 때 목적하는 뇌 기능을 적절히 유도하는 활성화 과제(activation paradigm)의 성공적인 고안이 매우 중요하다. 아직까지 대부분의 fMRI 연구는 일정한 활성화 시간 동안 여러 번의 과제를 반복 시행토록 하는 블록 도안(block-design)을 사용하고 있으나 최근에는 단 한번의 활성화 과제 수행 시의 뇌 활성화 영역을 지도화하기 위한 single-trial fMRI 또는 사건관련(event-related) fMRI가 활발히 연구되고 있다^{8,9}. 활성화 과제를 고안하는 방법은 다음과 같은 몇 가지가 있다⁷.

1) 감산법(Subtraction method): 활성화 과제(active task)에 원하는 뇌 기능을 포함토록 고안하고 대조과제(control task)에서는 이 기능을 포함시키지 않고 fMRI를 촬영 후 활성화 과제와 대조과제에서 나타난 자기공명 신호변화의 차이를 구하여 이 뇌 영역을 원하는 뇌 기능에 의하여 활성화가 일어난 부위로 간주하는 방법이다.

2) 요인 설계(Factorial design): 원하는 뇌 기능을 요소로 정하여 활성화 과제를 도안하는 방법이다. 즉, 활성화 과제를 AX, BX, AY, BY로 고안할 경우 각 과제에 대한 활성화 상태를 비교하여 각 요소들(A, B, X, Y)에 의한 뇌 활성화 영역을 분석할 수 있다.

3) 계단식 도안(Stepwise design): 목표하는 뇌 기능의 가중치를 점차 높여가며 활성화 과제를 고안하고 가중치에 따른 뇌 활성화의 변화 상태를 분석하는 방법이다.

4) 인지 연결(Cognitive conjunction): 공통되는 인지 기능을 포함하는 활성화 과제들에서 공동으로 활성화가 일어나는 뇌 영역을 찾아내는 방법이다. 즉, AX, BX, CX, DX로 활성화 과제를 고안하여 공통된 인지기능인 X에 의하여 활성화가 일어난 부위를 알아낼 수 있다.

기능적 영상 분석방법

(Post-processing of functional images)

fMRI는 기존의 진단용 MRI 기기를 그대로 사용할 수 있으며 별도의 값비싼 hardware를 필요로 하지는 않는다¹⁰. 그러나 활성화 과제를 진행하는 동안 피실험자의 움직임을 최소로 하기 위한 머리 고정장치와 활성화 과제를 전달하기 위한 시청각 시스템 등 각종 감각자극장치가 필요하다. 이러한 감각자극장치들은 자기장에 영향을 주지 않는 소재로 만들어져야 뇌 영상에 영향을 주지 않는다.

일단 얻어진 기능적 뇌 영상들은 움직임을 보정하고 통계적으로 유의한 신호 변화를 찾아내어 지도화 하기까지 몇가지의 단계적 처리를 필요로 한다. 먼저 움직임에 의한 신호변화(movement-related variance)는 실제 신경의 활성화에 의한 신호변화와 동일한 정도의 자기공명 신호변화를 일으킬 수 있으므로 이를 최소화하기 위한 재배열(realignment)을 필요로 한다. 또한 기능적 영상(functional image)과 해부학적 영상(anatomical image)을 서로 부합되도록 상관정렬(coregister)한 후, 각각의 피검자로부터 얻어진 영상데이터를 표준화된 해부학적 뇌공간(standard anatomical space), 즉 Talairach-Tournoux의 뇌공간에 변형(transformation) 시킴으로써 뇌의 해부학적인 개인차를 없애고 피험자간 평균치의 산출을 가능하게 하는 공간적 정상화(spatial normalization) 과정을 거친 다음 혈관역동변화에 의해서 나타나는 voxel 별 자기공명 신호변화의 잡음에 대한 변별력을 높이기 위하여 공간적 편평화(spatial smoothing) 후 통계적 분석을 실시하게 된다^{11,12}. 이러한 과정을 전산화하여 처리할 수 있는 software가 많이 개발되어 있는데 영국의 London 대학에서 개발된 SPM(Statistical Parametric Mapping)96 및 SPM99는 세

계적으로 가장 많이 이용되고 있는 것 중의 하나이고, 이밖에도 미국에서 개발된 Stimulate V와 AFNI 및 독일에서 개발되어 시판되고 있는 BrainVoyager 등이 있다. 이러한 프로그램 중 대다수가 인터넷을 통하여 무료로 다운로드 받을 수 있으므로 국내에서도 용이하게 사용할 수 있다. 또한 얻어진 뇌 활성화의 기능적 지도(functional map)를 3차원적으로 재구성하고 통계 값에 따라 색채 부호화(color coding)하여 시각적인 지도화를 얻을 수 있는 3차원적 표출(three-dimensional rendering) 프로그램들이 개발되어 있다.

fMRI를 이용한 뇌기능 연구 및 기능적 뇌 지도화

fMRI는 언어, 시지각 및 기억 작용, 감각-운동기능 등 특정 기능에 관련된 뇌의 영역과 뇌 신경망의 구성상태를 지도화하고, 뇌 신경망 구조물들의 작용 및 기전을 이해할 수 있는 생생한 지식을 제공함으로써 뇌 기능의 이해를 한 차원 진전시킨 뇌 연구 방법론이라 할 수 있다. 또한 이러한 뇌의 기능적 영역에 대한 지도화는 뇌 종양, 간질 등 뇌병변에 대한 수술적 치료 시 기능적 뇌영역을 보호하여 후유 장애를 예방하는데 임상적으로 유용하게 사용될 수 있다^{13, 14, 15, 16, 17, 18}. 뇌 지도화 연구의 초기에는 PET가 주로 사용되었으나, 최근에는 점차 fMRI가 더 많이 사용되어지고 있다. 각 고위 뇌기능에 따른 신경망에 대한 선행연구들의 개요를 살펴보면 다음과 같다.

언어영역 연구

기능적 뇌영상에 의한 언어영역의 연구는 1988년 Petersen 등¹⁹이 PET를 사용하여 처음 보고하였으며, 이후 시각적 언어 및 청각적 언어자극의 탈부호화(decoding)와 언어의 생성에 대한 많은 연구들이 뒤따랐다. 그들은 글자의 인식, 명사의 반복 및 연상된 동사의 생성 등 단계를 달리하는 언어 과제를 이용한 연구에서 언어의 생성이 좌측 하전두회 후부의 활성화와 함께 보완운동영역(supplementary motor area), 구강운동영역(mouth motor area) 및 소뇌 피질의 활성화가 동반되어 일어난다고 보고하였다. 하전두회의 활성화는 언어의 연상에 의한 생성(예: 동사만들기)을 유도하였을 때에 단순한 이름대기(naming) 때보다 더 넓은 영역의 활성화를 일으킨다²⁰. 단어의 의미 파악과 내적인 언어 생성을 포함하는 언어 과제를 사용한 연구에서는 단어

의 반복 및 생성 시 좌측 하전두회와 양측의 대상회(cingulate gyrus) 및 소뇌의 활성화가 보고되어 있다²¹. 좌측하 전두회, 즉 Broca 영역은 이야기 청취 시에도 약간의 활성화를 보이며 음성기억(phonological memory) 과제 수행시에도 역시 활성화된다⁷. 이러한 연구 결과는 Broca 영역이 단지 언어의 생성뿐 아니라 언어의 탈부호화에도 관여하고 있으며 또한 삼각부(pars triangularis)와 판개부(pars opercularis)의 기능적 세분화에 대한 제시를 하여 주고 있다²². 이러한 연구들을 통하여 밝혀진 뇌 언어 신경망의 구성 영역은 다음의 영역들을 포함한다. 즉, 전언어영역(anterior language area)으로서 후하전두회, 후언어영역(posterior language area)으로서 후상측두회, 상부언어영역(superior language area)으로서 보완운동 영역과 함께 청각 및 시각 연합영역(auditory and visual association area), 변연상회(supramarginal gyrus), 각회(angular gyrus) 및 구강운동영역뿐 아니라 대상회, 전두 안구운동부, 시상 및 소뇌 등도 언어의 생성 및 이해에 역할을 담당하는 것이 밝혀졌다^{22, 23, 24, 25, 26}.

또한 언어의 종류에 따라 이용되는 뇌 영역에는 차이가 있는 것이 최근의 기능적 뇌 영상 연구를 통하여 점차 밝혀지고 있다. 즉, 대부분의 서구의 언어와 같이 음소를 중심으로 한 언어와 한자와 같이 형태를 근간으로 하는 언어는 시각적 언어자극을 이해할 때 활성화되는 언어 영역이 다른 것으로 알려지고 있다. 일본어의 두 종류, 즉 Kana와 Kanji를 시각적으로 제시하고 독해하는 과제를 수행케 하였을 때 Kana, 즉 음소적 코드를 사용하는 문자에서는 변연상회에, Kanji, 즉 시각적 인식을 필요로 하는 문자에서는 후하측두엽부(posterior inferior temporal region)에 각각 우세한 뇌 활성화를 보여 언어의 종류에 따라 언어 신경망에 차이가 있음을 알 수 있었는데, 이는 후하측두엽에서 사물인지(object recognition)에 대한 처리가 일어나는 때문인 것으로 생각되고 있다²².

본 저자는 한국의 정상성인 오른손잡이 남자를 대상으로 한국어 명사를 시각적 및 청각적 자극으로 제시한 후 관련된 동사를 생성케 하는 언어과제를 사용하여 한국인의 언어 신경망에 대한 연구를 실시한 결과, 두 과제에서 모두 좌측 전두엽의 후하전두회, 즉 Broca 영역과 구강운동 영역에서 편측화된 뇌 활성영역을 얻을 수 있었고 청각적 언어에서는 양측 상측두회의 청각연합

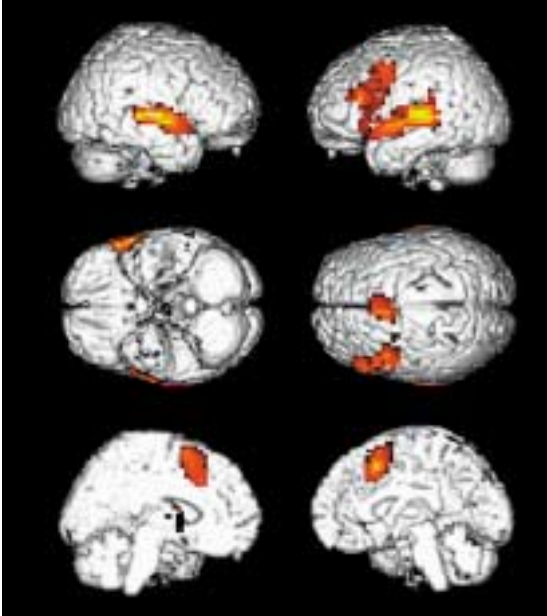


Fig. 1. Group analysis of fMRI data of thirteen righthanded male volunteers for auditory verb generation task showed activation in the inferior frontal gyrus and facial motor area in the left side, and supplementary motor areas bilaterally. Temporal lobes were also activated bilaterally in the superior and middle temporal gyri, which was more extensive in the left side.

영역에서, 시각적 언어에서는 양측 후두엽 외측의 시각 연합영역에서 활성화를 보였으며 모두 좌측에서 강한 활성화를 보였다(Fig. 1, 2)^{27, 28}. 우리 언어의 시각적 자극 제시 후 동사만들기 과제에서 특이한 결과로는 좌측 두정엽의 활성화이었는데, 활성화영역이 시지각 주의력에 작용하는 주요 뇌영역인 두정엽내구(intraparietal sulcus)에 위치하여 한글 문자를 해독할 때 시지각적 분석 과정이 많이 일어나는 것으로 생각되어졌으며 이에 대한 계속적인 연구가 필요할 것으로 보인다²⁹.

시지각 신경영역 연구

인간이 시공간 주의력을 전이하여 공간 내의 사건에 대하여 지각하는 능력은 인간의 환경에 대한 적응력과 인지기능을 발달시키는 데 매우 중요한 것이다. 지금까지 주로 동물실험 및 편측 시공간 무시(hemispatial neglect)를 나타내는 뇌손상 환자를 대상으로 한 임상 연구 등을 통하여 시공간 주의력을 조절하는 대단위 신경망은 전두안구영역(frontal eye field), 후두정엽(posterior parietal lobe), 및 대상회 등 대뇌 피질부와

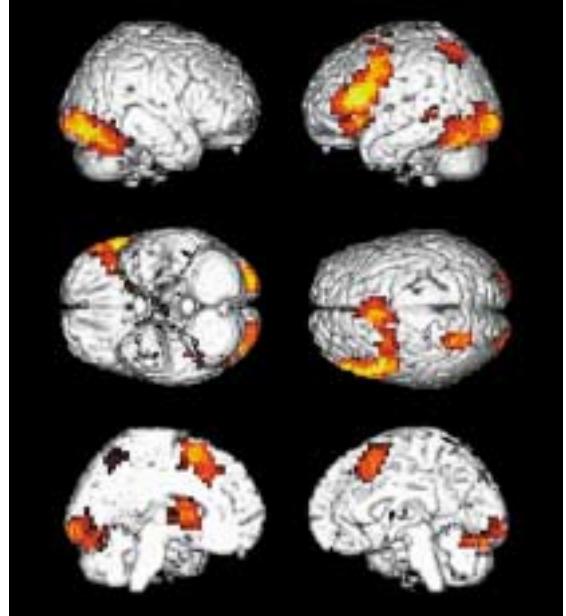


Fig. 2. fMRI of Visual verb generation task in the same subjects showed activation of inferior frontal gyrus and facial motor area in the left side, and bilateral supplementary motor areas. Additional activation was seen in both lateral occipital lobes with leftward asymmetry. Other activation area included intraparietal sulcus in the left side.

시상 및 선조체(striatum) 등 피질하 구조물들로 이루어져 있으며 대뇌 피질의 각 부위들은 기능적 분화가 이루어져 있는 것으로 제시되었다^{1, 30}. 즉, 안구운동영역은 주의력의 운동 및 탐색적 측면(motor exploratory aspect)을, 두정엽은 감각적 측면(sensory representative aspect)을, 그리고 대상회는 동기적 측면(limbic-motivational aspect)을 담당하는 것으로 생각되어지고 있다. 인간이 원하는 물체나 사건에 대하여 시공간 주의력을 전이할 때 이 세 뇌영역의 적절한 협응관계가 필요로 하며 이중 어느 한 부위이라도 손상이 있을 경우 편측 무시의 증상이 나타난다.

fMRI를 이용한 연구 결과, 인체 내에서 시공간 주의력의 이동을 조절하는 대단위 뇌 신경망은 기존의 임상 고찰에서 가정되었던 대뇌 피질의 세 부위, 즉 전두안구영역, 후두정엽 및 대상회 외에도 양측 측두후두피질(temporo-occipital cortex)과 insula 및 보완운동영역이 포함되어 있음이 밝혀졌다(Fig. 3)^{29, 31, 32}. 또한 피질하 구조물로는 시상과 피각(putamen)의 활성화가 관찰되

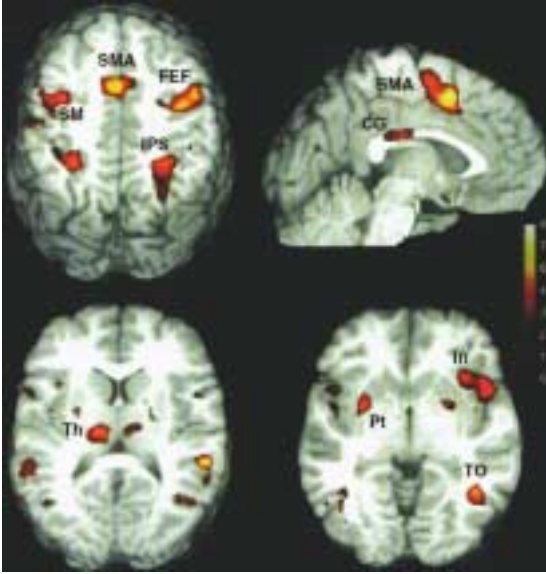


Fig. 3. Areas of cortical and subcortical activation obtained by visuospatial attention task. There was a rightward asymmetry in the IPS region, FEF, Frontal eye field; IPS, Intraparietal sulcus; SMA, Supplementary motor area; SM, Sensorimotor area; TO, temporooccipital region; CG, Cingulate gyrus; In, Insular; Pt, Putamen; Th, Thalamus. (Adopted from Kim Y-H et. al., *Neuroimage*, 9(3): 269-277, 1999 with permission) (right=right)

었다. 이러한 활성화는 양측 대뇌 반구에서 모두 관찰되었으나 외인적(exogenous) 단서를 이용하는 과제에서는 우측 대뇌 반구의 우성화 현상(right hemispheric dominance)이 현저하였다²⁹. 한편 측두후두부는 중측 두엽 및 하측두엽의 뒤쪽 후두엽 인접부에서 관찰되었는데 이는 DeYoe 등³³의 연구에서 보고된 바와 같이 시각적 운동감지영역(movement-sensitive area)인 MT+와 같은 영역으로 생각되고 있으며 특히 내인적 주의력 전이(endogenous attentional shift)시 많이 활성화된다^{29, 31, 34, 35}.

기억의 신경영역 연구

기억력은 하나의 단순한 인지체계가 아니라 복잡한 여러 체계로 구성되어 있고 기억력 장애를 나타내는 환자들도 그 증상이 매우 다양하며 여러 종류의 기억과정과 기억력의 종류에 대한 전문가들의 용어도 복잡적이어서 혼돈을 일으키는 일이 많다. 기억력은 정보저장의 시간에 따라 단기기억력(short-term memory), 즉 작업기억력(working memory)과 장기기억력(long-term

memory)으로 나눌 수 있으며 장기기억력은 기억의 주체가 의식적으로 인식하는가의 여부에 따라 명시적 기억(explicit memory)과 암묵적 기억(implicit memory)으로 구분할 수 있다.

기능적 뇌 영상 연구에 의하면 명시적 기억에 대한 해마체(hippocampus)의 기능은 자극의 종류에 따른 특이성(material specificity)이 있어, 좌측은 언어적 기억에, 우측은 시지각적 기억에 주로 활성화되어지는 것으로 나타났다. 또한 작업기억력은 내측두엽 구조물에 의해서 이루어지는 것이 아니라, 주로 전두엽의 기능에 의한 것이며 작업기억력의 부호화(encoding)는 좌측 전두엽에서, 인출(retrieval)은 우측 전두엽에서 작용하는 것으로 보고되어 있다^{7, 36}. 또한 운동학습과 밀접히 관련된 암묵적기억은 내측두엽이 아니라 소뇌와 뇌기저핵부가 중요한 관련영역임도 기능적 뇌영상연구를 통하여 알려지고 있다⁷. 추후 다양한 기억의 종류와 기전에 대한 더 많은 연구가 필요하며 또한 기억의 종류에 따른 신경영역의 차이를 인식하는 것은 임상적으로 기억력장애를 호소하는 환자에서 정확한 진단과 재활치료 계획의 수립에도 중요한 것으로서 이 분야에서 기능적 뇌영상의 활용가능성이 높다.

정서 및 동기의 신경영역 연구

각종 뇌 기능 중 가장 최근까지도 미개척 분야로 남아있는 영역은 정서(emotion)와 동기(motivation)의 뇌 신경망과 그 역할에 대한 연구이다. 정서에 중요한 역할을 담당하는 뇌 영역은 Papez와 McLean에 의하여 주장된 뇌 변연계로 알려져 있다³. 이 중 특히 편도체(amygdala)의 역할에 관심이 집중되어 있는데 LaBar 등³⁷은 공포감(fear)에서, Whalen 등³⁸은 안면의 정서적 표현에 관련되어서 편도체가 활성화됨을 보고하여 생체 내에서 직접 정서와 관련된 뇌 영역을 관찰할 수 있었다. 또한 LaBar 등³⁹은 굶주린 상태에서 음식에 대한 동기가 편도체의 활성화를 일으킴을 fMRI 연구로 보고하였다. Lane 등⁴⁰은 PET를 이용하여 긍정적 정서와 부정적 정서를 유발하는 시각자극을 제시한 후 뇌 활성화 영역을 비교한 결과 긍정적 또는 부정적 정서 모두 중성적 정서에 비하여 전 전두엽의 내측, 시상, 시상하부 및 중뇌의 활성화가 나타났고, 부정적 정서는 양측 후두측두엽, 소뇌 및 좌측 부해마구, 해마체와 편도체의 활성화를, 긍정적 정서는 좌측 미상핵의 활성화를 나타

념을 보고한 바 있다.

핀도체는 특히 연상학습(associated learning)에 중요한 역할을 담당하는 것으로 밝혀져 있으나 fMRI와 같은 기능적 뇌 영상 과제를 수행시 조기에 습관화(habituation)가 일어나기 때문에 블록 도안 방식보다는 사건 관련 fMRI 방법의 사용이 특히 정서의 뇌 신경망을 연구하는데 유용할 것으로 여겨지고 있다^{41, 42}.

뇌의 가소성과 신경망 재조직 연구

인간의 뇌는 가소성을 가지고 있으며 손상된 뇌기능의 회복은 뇌의 기능적 재구성(functional reorganization)이 일어남으로써 달성되어진다. 뇌손상 후 가소성이 일어나는 기전으로는 세포 수준에서 일어나는 변화와 더불어 신경망의 변화가 일어나는 것으로 생각되고 있으며 이는, 즉 평상시에는 잘 쓰여지지 않던 신경경로의 활성화와 반대측 대뇌반구의 기능변화에 의한 대뇌반구간 재조직(interhemispheric reorganization) 등이 있다⁴³. 뇌기능의 재구성을 촉진시키는 것으로 여러 요인들이 있으나 각종 감각자극을 이용하는 포괄적 치료는 매우 효과적인 치료방법의 하나로 알려져 있다. 감각자극을 풍부히 부여받은 동물은 감각이 박탈된 동물에 비하여 대뇌피질의 두께, 수상돌기의 분지(dendritic branching) 및 교세포의 수가 증가함으로써 더 크고 복잡한 피질구성이 일어나는 것으로 밝혀져 있는데, 이러한 뇌의 가소성은 뇌졸중이나 외상 또는 각종 뇌 병변으로 인한 뇌 손상 후 포괄적인 치료의 중요성을 일깨워준다^{44, 45}. 이러한 뇌의 가소성에 대한 세포 수준의 연구는 각종 신경생물학적, 분자생물학적 연구의 대상이 되지만 신경망 수준의 재조직에 대한 연구는 기능적 뇌영상을 사용함으로써 가시화가 가능하다.

뇌 손상 후 신경망의 재조직에 대해서는 언어장애 환자를 대상으로 많이 밝혀져 있다. 언어장애를 가진 환자에서 언어 재활치료는 표현력, 이해력, 쓰기 및 읽기 등 모든 언어영역에서 의미있는 호전을 주는데 이러한 언어장애의 회복은 뇌 손상 후 가능한 빠른 시기에 치료를 시작한 경우에 더욱 좋지만, 수 개월 또는 수 년 후에 실시한 경우에도 여전히 긍정적 효과가 있다⁴⁶. 이러한 초기 및 후기 언어기능 회복의 기전에 대하여 대뇌반구내(intrahemispheric) 및 대뇌반구간 재조직의 증거가 기능적 뇌영상을 통하여 밝혀지고 있다.

Muller 등⁴⁷은 소아기 즉 언어중추의 분화가 일어나

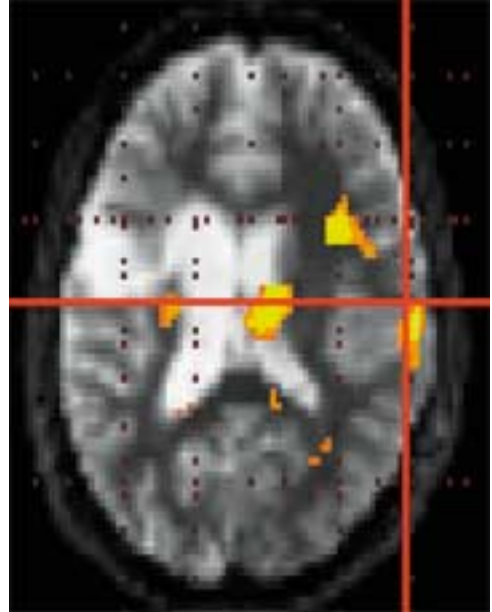


Fig. 4. fMRI of 29 years-old male patients with left middle cerebral artery infarction showed activation of right inferior frontal and superior temporal gyri during auditory sentence completion task, subcortical activation is also prominent in the right side (right=right).

기 전에 좌측 전두엽부위의 병변이 발생되었을 때 언어 중추가 다른 부위로 이동하여 발달하게 되며 주로 반대쪽, 즉 우측 전두엽하부로 이동하는 것을 fMRI 연구를 통하여 보고하였다. 이러한 언어 신경망의 재구성은 성인에서 뇌졸중 등에 의하여 발생된 실어증에서도 역시 일어난다^{48, 49, 50}. Rosen 등⁴⁹은 좌측 전두엽 손상후 Broca형 실어증이 발생되었으나 언어능력의 회복을 보인 환자에서 fMRI를 실시한 결과 우측 전두엽이 활성화되는 것을 보고한 바 있으며, Frackowiak 등⁷은 환자 개개인에 따라 서로 다른 형태로 기능의 재조직이 일어나는 것을 시사하였다. 이와 같은 기존의 연구들은 뇌 손상 후 언어신경망의 재조직이 일어나며 이러한 신경망의 재구성 양상은 병변의 위치나 정도, 개인의 특성 등에 따라 달라질 것으로 생각되고 있다. 본 저자는 좌측 중대뇌동맥경색 후 표현성 실어증이 발생한 29세 남자환자에서 19개월간의 언어치료 후 언어표현 능력이 거의 정상에 가깝게 회복된 환자에서 문장완성검사 과제를 사용하여 fMRI를 실시한 결과 우측 하전두엽과 상측두엽에서 활성화가 일어나는 것을 관찰할 수 있어,

실어증환자의 회복시 대뇌반구간 재조직이 일어남을 확인할 수 있었다(Fig. 4).

또한 운동 및 감각 기능 손상 후의 신경망 재조직에 대해서도 최근 많이 보고되고 있다^{47, 51, 52}. Frackowiak 등⁷은 내각(internal capsule)에 뇌졸중이 있었던 환자들 중 운동기능이 회복된 환자들을 대상으로 PET를 실시한 결과 정상측과는 달리 환측에서 운동과제 수행시 대뇌 운동피질과 소뇌의 양측성 활성화와, 평상시에는 활성화되지 않는 부위인 insular 및 대상 피질부(cingulate cortex)에서 활성화가 나타남을 보고하였으며, 그 후 fMRI를 이용한 연구들에서도 역시 양측성 활성화가 보고되고 있다^{52, 53}. 또한 대뇌 운동피질의 선천적 이상이 있거나 동정맥기형, 소아기의 대뇌피질절제술(hemicorticectomy)과 조기 병변에서는 운동피질이 동측 대뇌반구로 이동하는 대뇌반구간 재조직 양상을 보여주는 것이 보고되어 있다^{54, 55, 56}. Sabatini 등⁵⁷은 파킨슨씨병 환자에서 복합적인 연속운동과제 수행시 정상인에 비해서 보조운동영역과 우측 전전두엽부의 활성이 감소되어 있음을, Reddy 등⁵⁸은 다발성 경화증 환자에서 임상증상이 회복될수록 비정상적으로 활성화가 증가되어 있던 운동피질의 활성화가 점차 감소함을 보고하여 운동피질의 역동적 재조직이 이러한 질환들에서도 수반됨을 제시하고 있다.

또한 감각의 상실에 따른 신경망의 재조직에 대해서도 점차 많이 보고되고 있다. 일측 청각 손실이 오면 약 1년 후 일측 청각 자극에 대해서 양측 대뇌피질의 활성화가 일어나며⁵⁹, 고유시각영역에 손상이 초래된 환자도 시력은 없으나 시각운동자극시 prestriate 영역, 즉 V5가 활성화되면서 물체의 움직임을 시각적으로 감지하는 것을 볼 수 있는데 이는 고유시각영역을 통하지 않는 accessory-prestriate pathway를 통하여 자극이 V5로 바로 전달되어지기 때문이다⁷. 이밖에도 체성감각의 소실이나 사지의 결손 등이 있을 때 체성감각 피질의 위치가 이동하여 재조직되는 사실 등이 fMRI 연구들을 통하여 밝혀지고 있다. 이러한 뇌신경망의 가소성과 재조직에 관한 연구들은 임상에서 치료의 효과 파악 등과 직결될 수 있는 매우 중요한 의미를 지닌다 하겠다.

뇌기능 훈련 및 치료 효과에 대한 연구

아직까지 fMRI를 이용하여 특정한 치료 및 훈련의 효과를 증명한 연구는 많지 않다. 위에서 논한 바와 같

이 fMRI를 비롯한 기능적 뇌영상 방법을 통하여 운동, 감각, 언어 등 여러 영역의 재조직 양상이 보고되고 있으나, 특별한 치료 및 학습과 관련된 연구들은 가장 최근에야 보고되기 시작하고 있다.

Kami 등^{60, 61}은 건강한 피험자에서 순차적인 손가락 움직임의 패턴을 훈련하기 전·후 fMRI를 사용하여 혈류 변화를 지도화하였다. 피험자들은 매일 10~20분씩 3주간 훈련을 한 결과 훈련을 받지 않은 대조군에 비하여 뇌운동영역의 활성화 영역이 더 확대되어 있음을 확인할 수 있었으며, 이러한 학습된 운동능력을 반영하는 대뇌 피질의 변화는 수 개월 동안 지속되는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 운동 학습이 대뇌피질의 활성화 영역에 변화를 초래하는 것을 증명하여 보여주는 것으로 반복된 훈련에 의한 운동학습이 뇌신경에 미치는 직접적인 영향을 보여주는 것이다⁶². Harrington 등⁵¹은 간질 환자들과 정상인들을 대상으로 손가락 두드리기(finger tapping) 과제를 수행케 하고 fMRI를 실시한 결과, 모든 피험자에서 적어도 한쪽 손에서 양측 대뇌반구 고유운동영역의 활성화가 일어남을 보고하였는데, 이는 고유운동영역에서도 동측 수부의 운동을 조절하는 신경로가 있음을 보여주는 결과이다. Doyon 등⁶³은 정상성인에서 손가락 운동순서 학습(motor sequence learning)을 실시하였을 때, 복합적인 운동의 수행을 위한 motor routine 이 형성되는 데에는 소뇌의 전엽이, 운동 습득 후의 기능적 변화는 소뇌 후측과 소뇌신경핵들이 활성화됨을 보고하여, 운동학습이 소뇌의 신경회로 재조직에 변화를 초래함을 제시하였다. 한편 Nelles 등⁶⁴은 운동치료가 대뇌 운동피질의 가소성에 미치는 영향을 고찰하기 위하여 6명의 뇌졸중 편마비환자를 대상으로 하루에 2회씩 30분간의 수동관절운동과 신경생리적 물리치료를 3주간 실시하고 치료를 실시하지 않은 대조군과 150ml H₂O PET를 사용하여 국소적 혈류 변화를 비교하여 본 결과, 모든 뇌졸중환자에서 동측에서 더 강한 양측 운동감각 영역의 활성화와 양측 두정엽의 활성화를 관찰 할 수 있었고, 치료를 받은 환자군에서 대조군에 비하여 동측의 두정엽과 전운동영역에 뇌혈류 변화가 더 크게 일어났음을 보고하였다. 이 연구는 피험자의 수가 많지 않아 향후 더 많은 피험자를 대상으로 한 보완이 필요할 것으로 생각되지만, 치료의 효과여부를 대조군과 비교하여 연구함으로써, 앞으로 여러 가지 치료 기법에 따른 뇌의 재조직과 그 효과를 분석하는데 좋은 방향을 제시

하여 주는 연구로 생각된다.

특정한 언어 치료가 언어신경망 재조직의 정도와 양상에 어떤 영향을 미칠 것인지에 대한 몇 가지 연구가 보고되어 있다. Thulborn 등⁵⁰은 뇌졸중 후 실어증환자에서 우측 대뇌반구의 활성화가 발병 후 3일째부터 일어나기 시작하여 수 개월 동안 지속되어 나타남을 보고하여, 대뇌반구간 재조직이 매우 초기부터 일어나는 것과 이러한 초기 언어치료의 중요성을 생각해 하였다. Musso 등⁶⁵은 좌측 중대뇌동맥 경색 후 Wernicke형 실어증을 보이는 4명의 환자에서 집중적인 언어 이해능력을 훈련하고 전·후의 뇌혈류 변화를 PET를 사용하여 비교한 결과 이들의 임상적인 언어이해력 증진과 가장 관련성이 있는 뇌부위는 우측 상측두엽과 좌측 precuneus의 활성화임을 관찰하여, Wernicke형 실어증의 언어치료시 우측뇌, 즉 대뇌 반구간 재조직이 중요한 역할을 담당한다고 보고하였다. 또한 Small 등⁶⁶은 뇌졸중으로 인하여 실독증(dyslexia)이 발생된 환자에서 치료 전, 후의 뇌활성화 영역을 fMRI로 비교해 본 결과, 치료 전에는 좌측 각회에서, 치료 후에는 좌측 설화(lingual gyrus)에서 각각 활성화가 일어남을 관찰하여, 글자의 판독에 사용되는 서로 다른 신경경로가 있고 언어치료에 의하여 이러한 회로에 변화가 일어남을 시사하였다.

Thompson⁶⁷은 실어증환자에서 언어치료의 종류에 따라 임상적으로 각각 다른 효과를 보여주었던 것을 토대로 각기 다른 치료 방법이 뇌언어신경망에 서로 다른 형태의 재조직을 일으킬 수 있을 것이라 하였다. 이들의 연구에서 문법에 문제가 있는 실어증환자에게 문장형성에 대한 고유언어치료(linguistic specific treatment)를 실시하였을 때 그 효과가 일반화되는 경향이 있었지만, 보상적 기능전략(compensational strategy)을 훈련하는 방법은 일반화가 일어나지 않는데, 이는 즉 두가지의 다른 치료방법이 서로 다른 신경망 재조직화를 이용하고 있기 때문이라는 것이다. 이와 더불어, 멜로디와 운율을 이용하는 Melodic Intonation Therapy의 우측 대뇌반구 활성화에 대한 영향에 대해서도 추후 연구가 필요한 부분이라 할 수 있다.

이밖에도 Yokawa 등⁶⁸은 동물실험에서 결핍된 영양물질 투여에 따른 뇌 가소성의 변화를 fMRI를 통하여 관찰하였으며, Coull 등⁶⁹도 PET를 이용하여 noradrenergic agent가 주의력 신경망의 가소성에 영향을 미침을 보고하여, 추후 여러 가지 약물과 뇌 영양물질들의 뇌신경망

가소성에 미치는 역할 등이 기능적 뇌영상을 통하여 밝혀질 것으로 예상된다.

결 언

fMRI는 비침습적으로 인간의 뇌 기능을 생체 내에서 직접 영상화할 수 있는 도구로서 그 활용 가능성이 무한하다. 특히 인지기능 및 정서 등 정신적 기능에 대한 뇌 활동성의 연구는 지금까지는 간접적으로만 가능하였으나 이제는 직접 활동하고 있는 뇌의 활성화를 관찰할 수 있게 되었다. 또한 임상적으로는 뇌종양이나 간질수술 시 뇌의 기능적 영역을 수술 전에 미리 파악하여 후유장애를 줄이기 위한 비침습적 뇌지도화에 이용될 수 있다. 또한 뇌손상 후의 뇌의 각종기능에 따른 뇌신경망의 와해 양상과 치료에 따른 신경망 재조직을 직접 관찰할 수 있으며, 이러한 신경망의 가소성을 촉진할 수 있는 각종 치료 기법의 개발에 매우 유용하게 쓰여질 수 있는 도구라 할 수 있다.

fMRI를 이용한 뇌기능 연구의 기술적 측면에서 수년 내 급속한 발전이 예상되는데 이는, 즉 deoxyHb의 초기변화를 영상화하여 감수성을 높일 수 있는 방법에 대한 연구, 뇌신경전달물질의 영상화(neurotransmitter imaging), 사건관련(event-related) fMRI 및 실시간(real-time) fMRI 등이다. 이러한 기법들이 발전되면 뇌기능을 수행하고 있는 실시간 대에 뇌활성화를 관찰할 수 있으며 또한 인지 및 정서 등의 뇌 기전을 보다 세밀히 이해할 수 있어 인간의 뇌기능의 이해와 함께 임상적 유용성이 매우 클 것으로 생각된다. 따라서 이러한 fMRI 기술을 개발하고 이용하는데 물리학, 임상의학, 인지과학, 컴퓨터 공학 등 여러 분야의 전문가들이 팀을 이루어 일하는 것이 매우 중요하다. 구미의 여러 나라들은 fMRI 기술 개발에 이미 많은 인력과 재원을 투자하고 있으며, 일본에서도 최근 많은 관심과 투자가 시작되고 있다. 우리 나라도 뇌신경과학의 발전을 위하여 이 분야에서 일하는 인력과 적극적 투자가 보다 많이 필요하며, 관련 전문가들의 학제적 참여와 공헌이 매우 중요할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구는 과학기술부 뇌과학연구사업비의 지원을 받

있습니다.

참고문헌

- Mesulam M-M. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory, *Ann Neurol*, 28, 597-613 (1990).
- Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio A: A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380: 499-505 (1996).
- Feingberg TE, Farah MJ. *Behavioral neurology and neuropsychology*, (1st ed, New York: McGraw-Hill, pp3-20, 675-691, 1997)
- Le Bihan D, Karni A. Applications of magnetic resonance imaging to the study of human brain function, *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 231-237 (1995).
- Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, Burchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging, *Science*, 254, 716-719 (1991).
- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Merkle H, Ellenmann JM, Ugurgill K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model, *Biophys J*, 64, 803-808 (1993).
- Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, and Mazziotta RJ. *Human brain function*, (1st ed, San Diego: Academic Press, pp25-106, 141-162, 275-300, 1997)
- Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, Xue S, Lau H, Henry S, Diamant NE. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study, *Am J Physiol*, 277, G219-G225 (1999).
- Henson RNA, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ. Recollection and familiarity in recognition memory: An event-related functional magnetic resonance imaging study, *The Journal of Neuroscience*, 19(10), 3962-3972 (1999).
- Cuenod CA, Bookheimer SY, Hertz-Pannier L, Zeffiro TA, Theodore WH, LeBihan D. Functional MRI during word generation, using conventional equipment, *Neurology*, 45, 1821-2827 (1995).
- Friston KJ, Jezzard P, Turner R: Analysis of functional MRI time-series, *Human Brain Mapping*, 1: 153-171 (1994).
- Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ: A spatial registration and normalization of images, *Human Brain Mapping*, 3: 165-189 (1994).
- Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, Frost JA, Bandettini RA, Jesmanowicz A, Hyde JS. Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging, *Arch Neurol*, 52, 593-601 (1995).
- Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fisher M, Bendadis S, Forst JA, Rao SM, Hanghton VM. Determination of language dominance using functional MRI: A comparison with the Wada test, *Neurology*, 46, 978-984 (1996).
- Bookheimer SY. Functional MRI applications in clinical epilepsy, *Neuroimage*, 4, 139-146 (1996).
- Browd SR, Briggs RW, Crosson B, Beversdorf DQ, Gilmore RL, Roper SR. Functional MRI of motor and sensory cortex as a potential presurgical mapping modality an technique for longitudinal studies of neuroplasticity: A case study, *Neuroimage*, 7(4), S473 (1998).
- Macdonell RAL, Jackson GC, Curatolo JM, Abbott DF, Berkovic SF, Carey LM, Syngneniotin A, Fabinyi GC, Scheffer IE. Motor cortex localization using functional MRI and transcortical magnetic stimulation, *Neurology*, 53, 1462-1467 (1999).
- Morrell MJ. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients, *Brain*, 118, 1411-1419 (1995).
- Peterson SE, Fox PT, Posner MI, Mintum M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single word processing, *Nature*, 331, 585-589 (1998).
- Etard O, Tzourio N, Mellet E, Quinton O, Benali K, Mazoyer B. Broca's area is activated by verb generation and not by object naming, *Neuroimage*, 7(4), s149 (1998).
- Dermonet JF, Chollet F, Manmsay S, Cardebat D, Nespoulons JL, Wise R, Rascol A, Frackowiak R: The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects, *Brain*, 115: 1753-1768 (1993).
- Roland PE. *Brain activation*. (1st ed, New York: Wiley-Liss. Inc., pp269-290, 1993)
- Herholz K, Thiel A, Wienhard K, Pietrzyk U, Von Stockhausen HM, Karbe H, Kessler J, Bruckbauer T, Halber M, Heiss WD. Individual functional anatomy of

- verb generation, *Neuroimage*, 3, 185-194 (1996).
24. Jessen F, Erb M, Klose U, Lotze M, Grodd W, Heun R. Activation of human language processing brain regions after the presentation of random letter strings demonstrated with event-related functional magnetic resonance imaging, *Neuroscience Letters*, 270, 13-16 (1999).
 25. Mazoyer BM, Tzourio N, Frack V, Syrota A, Murayama N, Levrier O, Salamon G, Dehaene S, Cohen L, Mehler J. The cortical representation of speech, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(4), 467-479 (1993).
 26. McCarthy G, Blamire AM, Rothman D, Gruetter R, Shulman RG. Echo-planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 4952-4956 (1993).
 27. 김연희, 김성용, 김형일, 홍인기, Parrish TB, 정창오, 신현호, 김현기. 기능적 뇌자기공명영상을 이용한 한국성인의 뇌 언어 신경망 연구, *대한재활의학회지*, 23(6), 1110-1118 (1999).
 28. 김연희, 김성용, 김형일, 홍인기, Parrish TB, 서정환, 김현기, 이정청. 언어 자극의 종류에 따른 뇌 신경망 및 편측화: 기능적 뇌 자기공명영상 연구, *대한재활의학회지*, 24(3), 594-602 (2000).
 29. Kim Y-H, Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, Labar KS, Mesulam M-M. The large scale neural network for spatial attention displays multi-functional overlap but differential asymmetry, *Neuroimage*, 9, 269-277 (1999).
 30. Mesulam M-M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect, *Ann. Neurol*, 10, 309-325 (1981).
 31. Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim Y-H, Meyer JR, Mesulam M-M. A large-scale distributed network for covert spatial attention. Further anatomical delineation based on stringent behavioral and cognitive controls, *Brain*, 122, 1093-1106 (1999).
 32. LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam M-M. Neuroanatomical overlap of working memory and special attention networks: A functional MRI comparison with subjects, *Neuroimage*, 10, 695-704 (1999).
 33. DeYoe EA, Carman GJ, Bandettini P, Glickman S, Weiser J, Cox R, Miller D, Neiz J. Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 2382-2386 (1996).
 34. Gitelman DR, Kim Y-H, Parrish TB, Nobre AC, Meyer JR, Hallam D, Callahan C, Russell EJ, Mesulam M-M. Superior colliculus activation by overt but not by covert spatial attention tasks, visualized by functional magnetic resonance imaging, *Neuroimage*, 5(4), S61 (1997).
 35. Kim Y-H, Gitelman DR, Parrish TB, Nobre AC, Labar KS, Mesulam M-M. Posterior cingulate activation varies according to the effectiveness of attentional engagement, *Neuroimage*, 7(4), S67 (1998).
 36. D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GE. Event-related functional MRI: Implications for cognitive psychology, *Psychological Bulletin*, 125(1), 155-164 (1999).
 37. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, Ledoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a Mixed-trial fMRI study, *Neuron*, 20, 937-945 (1998).
 38. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, Mclnerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge, *The Journal of Neuroscience*, 18(1), 411-418 (1998).
 39. LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Kim YH, Nobre AC, Mesulam MM. Hunger selectively modulates amygdalocortical activation to food stimuli in humans, *Behavioral neuroscience*, 1/5(2), 493-500 (2001).
 40. Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion, *Neurophsychologia*, 35(11), 1437-1444 (1997).
 41. Knight DC, Smith CN, Stein EA, Helmstetter FJ. Functional MRI of human pavlovian fear conditioning: patterns of activation as a function of learning, *NeuroReport*, 10, 3665-3670 (1999).
 42. Irwin W, Davidson RJ, Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA, Turski PA: Human amygdala activation detected with echo-planar functional magnetic resonance imaging, *Neuron*, 20(5): 937-45 (1998).
 43. Bach-y-Rita P. Brain plasticity. In "Rehabilitation medicine" (Goodgold J, Ed., St. Louis: The C.V. Mosby Company, 113-118 (1988)
 44. Cummins RA, Livesey RJ, Evans JGM. A developmental theory of environmental enrichment, *Science*, 197, 692-694 (1977).
 45. Uylings HBM, Kuypers K, Diamond MC, Veltman WAH. Effect of differential environment on plasticity of dendrites of cortical pyramidal neurons in adult rats, *Experimental neurology*, 62, 658-677 (1978).
 46. Basso A, Capitani E, Vignolo LA. Influence of rehabilitation on language skills in aphasic patients, *Arch Neurol*, 36, 190-196 (1979).
 47. Mller R-A, Roterhmel RD, Behen ME, Muzik O, Magner

- TJ, Chugani HT. Homotopic interhemispheric reorganization for language, but not for motor control, in patients with early left lesion, *Neuroimage*, 7(4), S471 (1998).
48. Basso G, Pietrini R, Beeson PM, Rapezack S, Grafman J. Neurofunctional correlates of language reorganization after massive hemispheric stroke, *Neuroimage*, 7(4), S472 (1998).
 49. Rosen H, Fiez JA, Dromerick AW, Linenweber M, Petersen SE, Raichle ME, Corbetta M. Functional imaging of recovery in patient with Broca's aphasia and left frontal opercular damage, *Neuroimage*, 7(4), S23 (1998).
 50. Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke, *Stroke*, 30, 749-754 (1999).
 51. Harrington GS, Downs III JH. Evidence for ipsilateral activation in the primary motor cortex, *Neuroimage*, 9(4), S473 (1999).
 52. Leifer D, Lacadie C, Fulbright RK, Zhong J, Graham GD, Gore JC. Functional MRI studies of motor recovery after stroke, *Neuroimage*, 7(4): S475 (1998).
 53. Seitz RJ, Knorr U, Azari NP, Herzog H. Recruitment of a visuomotor network in recovery from sensorimotor stroke, *Neuroimage*, 7(4), S484 (1998).
 54. Benallou A. Brain plasticity and motor recovery is lesion onset-time dependent, *Neuroimage*, 7(4), S478 (1998).
 55. Graveline C, Hwang P, Bone G, Shikolka C, Wade S, Crawley A, Mikulis D. Evaluation of gross and fine motor functions in children with hemidecortication: predictors of outcomes and timing of surgery, *J Child Neurol*, 14, 304-315 (1999).
 56. Graveline CJ, Mikulis DJ, Crawley AP, Hwang PA. Regionalized sensorimotor plasticity after hemispherectomy fMRI evaluation, *Pediatr Neurol*, 19, 337-342 (1998).
 57. Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease-A functional MRI study, *Brain*, 123, 394-403 (2000).
 58. Reddy H, Narayanan S, Matthews PM, Hoge RD, Pike GB, Duquette P, Antel J, Arnold DL. Relating axonal injury to functional recovery in MS, *Neurology*, 54, 236-239 (2000).
 59. Bilecen D, Seifritz E, Radu EW, Schmid N, Wetzel S, Probst R, Scheffler K. Cortical reorganizational after acute unilateral hearing loss traced by fMRI, *Neurology*, 54, 765-767 (2000).
 60. Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning, *Nature*, 377, 155-158 (1995).
 61. Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 95, 861-868 (1998).
 62. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of neural science. 4th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc., 1227-1246 (2000).
 63. Doyon J, Song AW, Lalonde F, Karni A, Adams MM, Ungerleider LG. Plastic change within the cerebellum associated with motor sequence learning: fMRI study, *Neuroimage*, 9(4), S506 (1999).
 64. Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, Leonhardt G, Mler S, Gerhard H, Diener HC. Effects of passive movement therapy on neuronal reorganization after hemiplegic stroke, *Neuroimage*, 9(4), S735 (1999).
 65. Musso M, Weiller C, Kiebel S, Mller SP, B lau P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia, *Brain*, 122, 1781-1790 (1999).
 66. Small SL, Flores DK, Noll DC. Different neural circuits subserve reading before and after therapy for acquired dyslexia, *Brain and language*, 62, 298-308 (1998).
 67. Thompson CK. The neurobiology of language recovery in aphasia, *Brain and language*, 71, 245-248 (2000).
 68. Yokawa T, Tabuchi E, Takezawa M, Ono T, Torii K. Recognition and neural plasticity responding to deficient nutrient intake scanned by a functional MRI in the brain of rats with L-lysine deficiency, *Obesity research*, 3(5), 685-688 (1995).
 69. Coull JT, Bhel C, Friston KJ, Frith CD. Noradrenergically mediated plasticity of an attentional network, *Neuroimage*, 9(4), S770 (1999).