

## 기억과 기능 자기공명영상 연구

강은주

서울대학교 의과대학 핵의학과

### Address for correspondence

Eunjoon Kang, Ph.D.  
Department of Nuclear Medicine, Seoul National  
University College of Medicine, 28 Yongun-dong,  
Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: +82-2-760-3804  
Fax: +82-2-745-7690  
E-mail: ekang@plaza.snu.ac.kr

## Memory and functional MRI

Eunjoon Kang, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

To investigate neural substrates of memory, functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been a useful functional neuroimaging tool which can be applied to young, old or patients quite safely with no limitation of repetition. In this paper, typical study designs, findings and research issues are introduced in review of how human memory function can be studied with fMRI. Discussed are also methodological considerations in clinical applications and recent findings in patients with memory problems, such dementia.

**Key Words:** *fMRI, Memory, Hippocampus, Dementia*

## 서 론

기억에 관여하는 신경구조물을 확인하기 위한 신경과학의 연구에 최근의 기능영상의 보급은 획기적인 기여를 하였다. 예를 들어 요즘 가장 흔하게 사용되는 functional magnetic imaging (fMRI) 방법은 의료장면에 광범위하게 보급된 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 장비를 이용하여, 동일 대상으로부터 해부학적 구조 영상과 두뇌의 활동을 탐지하는 기능 영상(functional imaging)을 동시에 획득할 수 있다는 장점이 있어 기억의 기능해부학적 연구에 쉽게 사용되고 있다. 본 종설에서는 fMRI가 어떻게 기억 연구에 사용되는지를, 어떤 점이 연구 시에 고려해야 할 문제는 무엇인지를 개관하고자 한다.

### 1. fMRI 영상법

#### 1) 기술적 장점

fMRI는 두뇌의 활동증가에 수반되는 생리적 현상을 측정하는 방식으로 두뇌의 신경활동을 국재화(localize)하는 영상법이다. fMRI는 대단히 안전하고 비침습적(non-invasive)인 방법이어서 환자, 또는 참여자가 촬영 중에 움직이지 말라는 지시에 협조할 수 있는 나이만 되면 아동에게도 적용할 수 있을 정도로 안전하다. 이는 방사선 동위원소를 사용하는 Positron Emission Tomography (PET)과 대비되는 장점이다. 방사선 동위원소를 사용하지 않는다는 장점은 동시에 연구 목적에 따라 fMRI scan을 반복적으로 실시하는데 아무런 제한이 없다는 것을 의미한다. 만일 동일한 참여자나 환자를 학습, 훈련, 약물처치 또는 특정기

간의 기간 전 후에 반복하여 촬영한다면 학습 경험, 발달, 약물 효과, 또는 병의 진행에 따른 두뇌 활동의 변화를 관찰할 수 있게된다. 또한 fMRI는 대뇌피질(cerebral cortex)은 물론 피질 하 구조(subcortical structure)의 활동도 쉽게 국재화(localization)할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 이런 장점은 event-related potential (ERP)나 magnetic encephalography (MEG) 방법이 복잡한 기술을 동원하여 두피에서 측정된 전기생리학적인 활동으로부터 신경활동의 근원지를 찾는 것과 대비되는 장점이다. 현재 기술적으로 인간에게 비침습적으로 사용 가능한 기능영상 방법 중에서 fMRI는 가장 공간 해상도가 높은 기술이다. MRI 기계의 자기장의 강도에 따라 1 mm 해상도 이하의 연구가 가능할 정도이다. 시간 해상도 또한 아주 우수한 편이어서 ERP나 MEG만은 못해도 PET보다는 훨씬 우수한 방법으로 인정받고 있다.

fMRI에 대한 기술적 원리[1]는 대단히 복잡하지만 측정의 원리를 간단히 소개하자면 다음과 같다. 정신적 활동, 감정적 변화, 운동, 감각, 지각 등으로 인하여 두뇌 특정 부위의 신경활동이 증가하면 이 조직 내에 산소와 에너지의 요구가 증가하고, 이에 따라 동맥으로부터 모세혈관으로 산소와 결합한 헤모글로빈을 많이 포함한 혈류가 '일시적'으로 증가하여 흐르게 된다. 이런 혈액 속의 산소포화도도의 변화는 곧 이미 MRI기계 안에 들어간 환자의 생체에 형성된 자기장으로부터 오는 신호를 변화시키는데 바로 이 신호의 변화, blood oxygenation level dependent (BOLD) 신호의 변화를 측정할 수 있는 것이 fMRI이다. '일시적'인 BOLD신호의 변화는 실제 신경활동의 증가가 발생한 시점보다 보다는 몇 초 뒤에 시작하며 십 수초 만에 최대 수준이 되

고(동일 부위의 신경활동이 계속 지속한다 하더라도) 곧 다시 기저 상태로 돌아가는 특수한 시간적 특성을 보이는데 이 특성을 함수형태로 표현한 것을 Hemodynamic Response Function (HRF)이라 한다. 연구자는 이 함수의 특성을 잘 고려하여 연구하여야 하는 것이 기존의 행동연구와 다른 점이다.

## 2) 연구 계획: 블록 디자인(block design) vs. 사건관련 fMRI (event-related fMRI)

만일 MRI기계 안에서 피험자로 하여금 기억과 관련된 지적 활동을 수행하게 한다면, 그런 과제 수행의 시작과 더불어 BOLD 신호의 변화가 감지되지만 이어서 다시 약 30초 이내에 기저수준으로 변화하기 때문에 이어서 기억이 아닌 다른 비교 활동을 수행하도록 하였다가 다시 기억에 관여하는 과제를 수행하게 하여야, BOLD신호가 다시 증가하는 것을 탐지할 수 있게 된다. 이렇게 연구자의 관심이 있는 특정과제와 비교(통제)과제를 번갈아 수행하게 하기를 수회 반복하는 것을 통하여 BOLD신호가 기억과제 수행 시에 일관성 있게 증가하였다 기억과제가 아닌 비교과제에는 그 신호가 사라졌다가 다시 기억과제의 시작과 더불어 증가하는 시간 관계성을 찾아낼 수 있게 된다. 바로 BOLD 신호 변화 주기와 특정과제의 on-off 변화 주기가 일치하는 곳, 바로 이 부위가 특정과제 관여하는 두뇌 부위라고 결론 내릴 수 있게 되는 것이다. 이렇게 한 구획(block)으로 과제를 번갈아 수행한 후 분석하는 것을 구역-방안(block-design 또는 block-paradigm)이라 한다. 이 방법은 fMRI를 이용하여 두 개 이상의 다른 자극 종류, 또는 두 개 이상의 다른 과제나 정보처리 종류, 즉 두 개 이상의 연구 조건(condition)을 30초 마다 번갈아 여러 번 제시하면서 연구한다. 물론 각 조건간의 5-8회 정도의 반복이 있어야 충분한 신호를 얻을 수 있으며, 기저조건(base-line condition)과 같은 낮은 통제 조건을 포함시키는 것도 연구에 유리하다. 이 방법은 또한 두 조건간의 차이를 비교연구하고자 가장 편리한 연구 방법일 뿐만 아니라, 분석도 용이하며, 아래에 언급할 사건관련-fMRI 연구방법에 비하여 두 조건간의 차이를 탐지(detection)하는데 더 효율적인 방법으로 알려져 있다. 인지기능의 미묘한 차이를 탐지하는 것이 연구자의 관심이라면 이 방법을 쓰는 것이 더 유리할 것이다.

최근에 나온 기법으로는 특정 자극이 제시되는 시점, 또는 반응이 나타난 시점을 정확하게 계획, 또는 확인하여 fMRI신호 변화와의 관계성을 분석하는 사건관련 fMRI 연구방식(event-related fMRI)이 있다. 자극/시행, 즉 연구하고자 하는 사건(event)의 시작 시간에 대한 정확한 통제가 필요하며 분석에 이 정보를 이용해야 하며 보다 복잡한 분석방법을 요구한다. 사건관련 유발 전위(ERP)연구와 유사한 개념의 분석방법으로서 다수의 사건과 관련된 BOLD신호를 분해할 수 있는 수학적 근거를 마련하기 위하여 정교한 실험통제가 요구되는 방법이다[2]. 단 시행을 다양한 순서로 제시해야 할 필요가 있다거나(기억 검사의 경우처럼), 피험자의 반응에 따라 시행의 종류를 분류해서 분석해야

할 필요가 있을 경우는 대단히 유리한 방법이다.

이 두 방법 모두 fMRI 영상을 수분 동안 연속 촬영하여 신호를 수집하고 그 신호 수집기간 동안 피험자가 MRI기계 안에서 수행하리라고 생각되는 과제들의 시간변화를 정확하게 계획하여 얻어져야 분석이 가능한 것이다. 물론 이때의 BOLD신호의 변화는 위에 언급한 HRF함수처럼 변화고, 그래서 그 BOLD신호 변화함수와 특정과제, 또는 사건이 제시된 주기(on cycle)와 제시되지 않은 주기(off-cycle) 시간변화 간의 상관관계를 통계적으로 분석한다. 이때 연구자의 관심이 있는 실험 조건 과제 수행 중이나 사건 제시 직후와 그렇지 않은 비교과제나, 휴지기에 비하여 상대적으로 신호가 증가되었다면 이를 활성화(activation)라 한다. 물론 통계적으로 유의미한 상관관계가 탐지된 위치를 MRI 같은 해부학적 구조 영상 위에 제시하여 활성화 지도를 영상으로 제시하는 연구결과를 산출한다.

## 2. 기억의 종류와 영상 연구

기억(memory)은 정보를 받아들여 기억이 형성되는 시점인 부호화(encoding)단계와 그 정보를 기억 속에서 인출(retrieval)하는 단계로 크게 나뉘어 연구된다. 이때 부호화 단계와 인출단계의 사이인 저장(storage)하고 있는 동안의 길이에 따라 장기 기억(long-term memory)과 단기 기억(short-term memory), 또는 작업 기억(working memory)으로 구분될 수 있다. 장기 기억은 연구자들[3] 사이에서 기억을 인출하는 동안 과거 경험에 대한 의식적 자각을 동반 하는 가 여부에 의해 암묵적 기억(implicit memory)[4]과 외현적 기억(explicit memory)[5]으로 구분되며 관련된 신경학적 연구결과들은 물론 기능영상 연구 결과도 이 두 기억 체계에 관여하는 신경망도 서로 다르다는 것을 보여 준다. 본 종설에서는 장기 기억이 경험이나 학습을 통하여 형성되는 부호화 과정이나, 장기 기억의 인출 과정에 초점을 맞추어 기억에 대한 논의를 전개하고자 한다. 물론 작업기억, 단기 기억은 전두엽 기능인 실행기능(executive function)이나 두정엽의 주의 기능과 더불어 연구될 수 있다. 본 종설에서는 이 작업기억, 또는 단기 기억 분야의 연구에 대한 소개는 생략하기로 한다.

### 1) 기억의 형성-부호화

성공적인 기억의 인출은 기억을 형성하는 과정에 성공적으로 부호화가 되어야 함을 가정한다. 심리학자들의 연구에 의하면 자극을 의미(semantic)수준에서 정보처리하고 주어진 자극들간의 여러 가지 관계성(relationship)을 생각해서 부호화 한 경우가 자극의 외부 특성에 주의를 기울이게 하는 방식으로 자극에 정보 처리 하는 것 보다 더 좋은 기억을 야기시킨다고 본다. 부호화 시의 정보처리에 깊이(depth of processing)가 있어 단어 목록을 학습할 때, 어의 판단 과제와 같이 개념적 정보처리를 하게 한 자극은 나중에 더 기억이 잘된다는 것이다. 주로 이런 개념적 정보처리를 하는 동안, 그 자극이 단어는 물론이고 시각 그림자

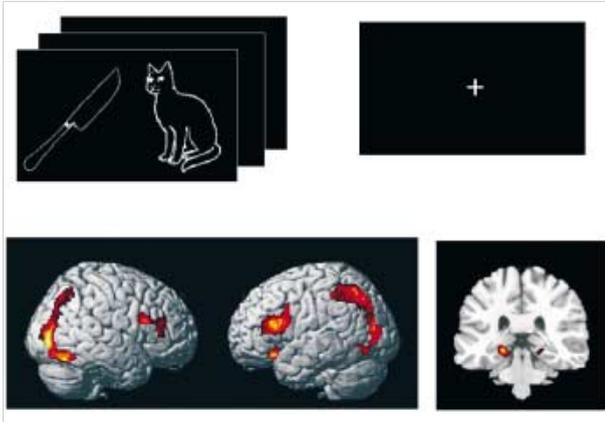


Fig. 1. Example (shown in the upper left corner) of object pairs used in encoding condition of an associative memory task during which subjects were asked if the two objects were related in meaning. When the associative encoding condition was compared with fixation resting condition where subjects passively viewed a hair-cross (upper right), activations were found in the left prefrontal regions (lower left) as well as Parahippocampal region (lower right).

극일지라도, 주로 좌측의 복외전두영역(ventrolateral prefrontal region)에서 활성화가 관찰된다. 만일 주어진 단어나 그림 자극들의 인위적 쌍을 한번에 기억해야 하는 연합기억 과제의 경우, 예를 들어 '책상-기차' 처럼 두 항목간의 연합을 형성해야 하는 경우, 좌측의 하전전두 영역중에서 더 배측(dorsal)영역에서 활성화가 추가로 관찰된다. 이는 이 영역이 부호화 시에 항목간의 조작에 관여할 것임을 시사한다. 물론 한번 경험한 새로운 쌍을 학습하는 경우 좌측의 해마의 활성화도 함께 발견된다. 항목간의 관계를 의미차원에 기억하는 과정에 관여하는 것으로 보인다(Fig. 1).

## 2) 기억의 흔적-암묵기억

이전 경험을 되살리게 하는 외현기억이 직접과제로 측정되는 반면, 암묵적 기억은 이전 기억에 대한 참조가 없는 간접과제로 측정하게 된다. 이런 간접 과제 중의 대표적인 것이 반복 점화(repetition priming) 과제 방식이다. 반복 점화란 반복해서 자극이 경험될 때, 최초 제시될 때보다 반복 제시될 때, 또는 처음 보는 자극 보다 반복 제시되는 자극에 과제 수행에 걸리는 행동 반응시간이 빨라지는 현상이다. 피험자/환자에게 학습 또는 경험한 내용을 기억에서 인출하라는 요구 없이도 이전 경험이 기억되어 있는가를 볼 수 있는 기억 검사방법이다. 예를 들어 기억상실증 환자들이 이전에 학습한 단어라는 것을 기억하지 못한다 하더라도 지각이 난해하게 만든 단어모양으로 검사해 보면 한 번 본 단어를 훨씬 잘 파악하는 것을 알 수 있다. 직접기억은 불가능해도 간접기억 방식으로 기억 여부를 검사하는 방법인 것이다. 즉 의도적 기억 인출 없이 기억을 연구하는 방법인데, 이런 반복 점화를 fMRI로 연구해 보면, 처음 보는 자극을 볼 때 보다 이전에 한번 본 자극을 볼 때 두뇌의 활동화가 감소하는 것을 볼 수

있다[6]. 이는 최근 경험의 기억으로 인하여 반복된 자극에 관여하는 정보처리가 더 효율적이 되어서 그러리라 해석된다. 이런 활성화의 감소가 여러 부위에서 보고되고 되는데, 자극과 반응 사이에 관여하는 정보처리 통로(pathway)의 여러 단계에서 정보처리의 촉진(facilitation)이 일어날 수 있기 때문으로 생각된다. 이런 반복에 의한 활성화 감소 현상, 반복 억제(repetition suppression) 효과는 초기 시각피질이나 최종 운동영역 등이 아닌, 중간 단계에 해당하는 영역, 즉 반복에 의해 정보처리의 효율성이 증대되는 두뇌 영역에서 관찰되는 것이 특징이다. 이 현상을 이용해서 과연 각각 다른 두뇌 영역에서 일어나는 정보처리의 특성을 관찰할 수도 있는데, 예를 들어 초기에 제시된 자극의 유형과 약간 변형된 자극을 반복 제시해 보아서 과연 어느 특정 차원(범주, 크기, 위치, 조명, 관찰 각도)의 변형에도 불구하고 여전히 반복 억제를 일으키는 영역은 어디인가를 확인해서 그 영역이 구체적인 시각정보 처리에 관여하는지 추상적인 표상에 관여하는 지를 연구할 수도 있다[7, 8].

암묵적 기억의 신경학적인 실체는 주로 정보처리 과정에 관여하는 신경망 자체라고 간주된다. 시각적 지각 처리의 암묵적 기억 효과가 시각영역에서 발견되며[9] 운동과제의 암묵적 기억 효과는 운동관련 영역[10]에서 보고되기도 한다. 그러나 문제는 대부분의 기억과제에서 외현기억과 암묵기억의 요소가 늘 혼재하고 있다는 것이다. 간접적으로 기억을 검사할 경우 과연 피험자가 의식 속에서 과거 경험을 전혀 떠오르지 않았다고 확실할 수 없다든지, 외현기억 검사로 직접 기억검사를 쓴다고 하더라도 제시된 자극의 과거 경험 존재여부(이전에 본적, 학습한 적이 있는가 없는가)를 물어보는 재인 검사(recognition test)의 경우, 그 자극의 친숙성(familiarity)이 재인 기억에 영향을 미치게 되는데 과연 이 친숙성, 특히 지각적 친숙성이 얼마나 암묵기억에 의한 것인지 구분할 수 있는지의 문제가 야기되고 있다. 영상연구조차도 과연 반복 감소로 점화효과를 보임과 동시에 반복한 자극에 대한 증가도 관찰되기 때문이다. 그 외에도 영상연구에서 활성화의 감소가 나타난 것이 행동수행시간이 짧아진 것의 원인일 수도 있지만 역으로 주의를 적게 기울인다든지, 따라서 제 3의 두뇌 영역의 정보처리가 향상된 결과로 관찰하는 두뇌 영역의 활성화가 감소된 것 일 수도 있다. Hemodynamic response를 fusiform gyrus (방추회)에서 발견한 연구[11]에 의하면 반복점화시 반응하는 BOLD신호의 정점의 높이(peak) 자체도 감소하지만 그 정점이 나타나는 지연시간(latency)도 감소하는 것이 관찰되었다. 이는 정보처리에 관여하는 신경계 활동의 지속기간(duration) 자체가 감소하였을 가능성을 시사하기도 한다.

암묵적 기억 검사와 같은 검사의 장점은 의식적으로 과거 경험을 인출하도록 요구하는 것이 어려운 기능 수준이 낮은 어린 아이나 환자에게 적용하여서도, 학습 및 기억의 형성 여부를 알 수 있다는 것에 있다. 그러나 일반적으로 환자들이 임상적으로 기억의 문제를 호소할 경우, 의식적으로 기억을 인출하려고 할 때 겪는 문제인 외현적 기억의 문제를 지칭할 때가 더 많다.

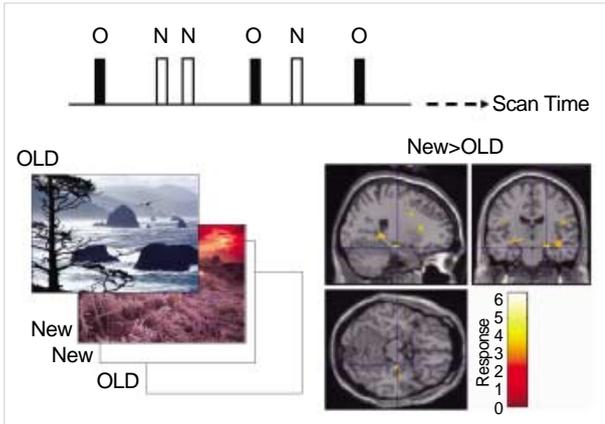


Fig. 2. Event-related fMRI design where previously seen scenes (OLD) were presented with novel scenes (NEW) in intermixed order (upper panel). Example of scenes with which recognition was tested (lower left). Greater activation was observed in the right hippocampal region in response to the new scenes relative to the old scenes.

3) 의식적인 기억 인출-외현기억

기억의 존재를 의식하게 되는 기억을 검사할 때 직접기억 검사 방법을 사용한다. 직접기억과제로 가장 흔하게 쓰는 것이 재인(recognition) 검사인데, 피험자는 실험(검사) 장면에서 제시된 자극이 이미 본 기존의 것이 반복된 것인지(old) 또는 처음 경험하는 것인지(new)를 구분해야 한다. 이는 기억에 대한 의식적 회상을 요구하는 과정이므로 위에서 언급한 간접기억 방법과도 구별된다. 또 다른 직접 검사로 외현기억을 검사하는 방법으로는 기억 속에서 스스로 기억 내용을 재생해 내어야 하는 회상(recall) 검사가 있다. 두뇌 손상 환자와 그 밖의 신경계가 손상된 환자들의 연구와 동물연구에 의해서 확인된 바에 의하면, 외현적 기억이 내측 측두엽과 같은 전통적으로 알려져 있는 영역과 상관이 있다. PET이나 fMRI로 재인 기억 검사를 수행하는 동안의 두뇌의 활동을 측정하여 보면, 기억이 필요하지 않는 단순한 지각 과제와 같은 비교 과제에 비하여, 전두엽이나 두정엽의 여러 영역에서 오히려 활성화가 더 많이 관찰된다[12].

이런 재인 검사를 fMRI와 같은 영상검사에서 block design으로 연구할 때의 가장 문제는 old 자극이나 new 자극을 한 block에 몰려 제시되게 할 수 없다는 점이다. 피험자가 적절하게 기억 검사에 임하기 위해서는 정답(old)인 시행과 오답(new)인 시행이 번갈아 제시되어야 하기 때문이다. 사건관련 fMRI 방식은 old인 시행과 new인 시행을 각각 분리하고 무선적으로 섞어 제시한 후에 시행 별로 나누어 분석할 수 있게 하는 장점이 있다. 예를 들어, 이미 한 번 본 자극(old)과 처음 본 검사 자극(new)을 번갈아 제시한다면 그 자극의 유형이 단어인가, 그림인가, 그림일지라도 언어화/명명할 수 있는 그림인가, 경치 그림처럼 언어화할 수 없는 그림인가에 따라 다른 활성화 영역을 보이게 될 것이다. 예를 들어, 사건전위 fMRI 방식으로 경치 그림 자극의 경

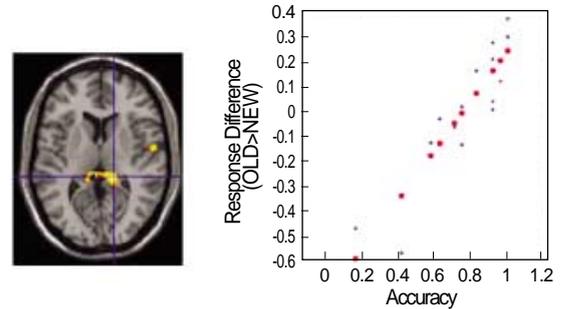


Fig. 3. Posterior Parahippocampal region (left) showed significant correlation (right) between the differential activation of OLD relative to NEW scene and the accuracy of the recognition test. Individuals with superior recognition showed greater posterior parahippocampal activation during the OLD trials compared to NEW trials.

우, 이전에 본 적이 있는 자극과 처음보는 자극을 사용하여 재인 검사를 수행한 경우, Old 자극을 보는 동안은 new 자극을 보는 동안에 비하여 좌측 하두정영역에서 더 높은 활성화가 관찰된 반면, 만일 시각적 정보가 풍부한 새로운(novel) 자극이 제시되는 동안에 비하여 이전에 본 적이 있는 자극이 제시되는 동안은 우측 해마영역의 두뇌활동이 상대적으로 저하(deactivation)되는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 뿐만 아니라 해마방화가 old에 new보다 변별적으로 더 높은 활성화를 보인 정도와 재인의 정확률이 유의미한 상관관계를 보여, 이 영역의 변별적 활성화가 높은 피험자일수록, 이미 본 경치그림과 새로운 그림을 더 정확하게 구별하는 기억 능력이 있음을 알 수 있었다(Fig. 3).

또 학습 시에 충분히 학습되지 못하여 재인이 어려운 시행, 학습 시에 충분히 학습되어 성공적인 재인이 가능한 시행 등으로도 나누어 연구할 수 있다[13]. 이 연구 design의 또 다른 장점은 피험자가 old를 old로 보고 옳게 재인한 시행(hit)과 old를 new로 보고 재인하지 못한 시행(miss), new를 old로 잘못 재인한 시행(false alarms), new를 new로 파악하여 맞게 반응(correct rejection)한 경우 등을 나누어 분류하여 분석할 수 있다는 장점이 있다[14]. 이런 연구결과들에 의하여 우반구의 전측 전두 영역의 활성화가 재인에 대한 후 평가(evaluating)에 관여할 가능성을 시사한다.

재인 검사의 문제에는 아무리 성공적인 재인이라 할 지라도, 재인이 확신을 가지고 기억(recollection)한 경우('Remember-기억한다' 반응)와 피험자가 확실한 기억 없이 그냥 이미 본 것 같다는 기분으로 막연한 친숙성에 근거하여 반응('Know-알 것 같다' 반응)한 질적인 차이가 있을 수 있다[15]는 것이다. 역시 사건관련 fMRI방식을 이용하여, 재인시에 기억을 하는지, 알기만 하겠는지, 전혀 새로운 것이라고 생각되는 지를 구별하여 반응하게 하고, 재인 반응별로 나누어 분석하면 좌측 전두엽이나 좌측 두정엽, 후 대상피질 등은 R반응과 관련하여, 우측 전두엽, 내측 전두영역 등은 K반응시에 더 많이 관여하는 것으로 보고되고 있다. 물론 이런 단어들의 학습 시에는, 좌측의 전전두영역

이 가장 많이 관여하는 경향이 있다. 재인 시에 새로운 자극과 이미 기존에 본 자극을 제시한 경우를 비교하여 보면, new에 비하여 old에 반응이 감소하는 두뇌 영역이 관찰된다. 주로 장기 기억의 형성에 가장 많이 관여한다고 알려진 내측 측두엽 영역 중에서는 전측측두엽, 특히 해마보다는 perirhinal cortex에서 그런 현상이 관찰되어 이 영역이 친숙성에 근거하여 이는 재인지역에 관여할 가능성을 시사한다[16]. 물론 인출의 성공은 성공적인 부호화를 전제로 한다. 그림을 부호화 하는 동안 우측 전두엽과 양측 해마방(parahippocampal) 영역의 활성화 정도가 높을수록 그 그림의 기억인출 성공여부가 높다거나[17], 단어의 부호화 동안 perirhinal cortex와 해마영역이 함께 활성화 될 경우, 이후 기억의 인출에 성공할 가능성[18]이 높다고 보고된 바 있다. 인출이나 재인과 관련된 이런 연구들은 모두 사건 관련 fMRI design를 활용한 분석을 활용한 것으로 연구하고자 하는 주제와 적절한 실험 design, 분석 방법에 의해 가능한 것이다.

### 3. 치매환자 연구와 같은 임상적용 시 고려해야 할 점

물론 fMRI방법은 PET과 달리 MRI장비로부터 촬영 내내 지속적으로 소음이 들린다든지, MRI기계의 협소함으로 인한 문제로 특정 환자(폐소공포증)의 경우 촬영이 불가능하다든지, 그리고 fMRI가 측정하고자 하는 신호가 두뇌의 특정부위(공기 주머니가 있는 부위 근처, 즉 비강위의 두뇌 기저 부위, 귀 위의 외측 하측두엽)에서는 충실하지 못하다는 기술적 한계를 가지고 있다. 그리고 약간만 피험자가 움직여도 그 움직임이 fMRI에서 측정되는 생체 신호를 오염시키는 잡음신호로 탐지된다는 문제가 있다. 이는 치매환자라든지, ADHD환자처럼 연구자의 부동지시를 수행하기 어려운 환자에게는 fMRI를 실행하는 현실적 한계가 있음을 의미한다. 또한 움직임의 문제 때문에 큰 동작을 수행하면서 촬영할 수 없음을 물론이고, 발성을 하는 동안에도 측정하지 못한다. 기억연구에서 이전에 배운 것을 기억해내는 입 밖으로 소리 내어 답을 말하는 자유인출(free recall)방법이라든지, 보여주는 그림의 이름을 말하는 명명과제(naming task)를 써서 기억을 연구할 때 제한 점이 있음을 의미한다. 물론 정상인을 대상으로 연구할 때는 소리를 내지 않고 속으로 답을 말하게 해도 제대로 수행했으리라 믿어도 되지만, 치매환자의 과제 수행 능력은 입밖으로 소리내어 답을 말하지 않으면 제대로 수행했는지의 여부를 확인하기 어렵고, 따라서 과제와 동시에 측정된 두뇌 활성화가 어떤 인지능력에 수반되는 것인지 확인하기 어렵다는 해석의 문제가 따르는 것이다.

또 하나의 fMRI를 치매환자에게 적용하는데 실용적 적용의 문제로 고려해야 할 것은 fMRI의 BOLD신호가 심혈관계의 변화(약물, stroke같은 병인)에 영향을 미친다는 것이다. 심혈관계에 영향을 미치는 치매 증상 개선용의 투약을 받고 있는 환자나, 약물효과를 연구하려면 이런 생리학적인 문제를 반드시 고려한 실험연구를 수행하여야 한다.

이런 방법론적인 문제로 인하여 fMRI연구가 중증의 치매환자에게 이루어지기 보다는 초기 기억 장애 환자나 APOE ε4 allele와 같은 Alzheimer' Disease의 risk factor로 알려진 정상 성인을 연구하는 수가 있다. 이런 연구 예로 mild cognitive impairments (MCI)가 있는 환자들에 대한 연구[19]이다. 경치그림들에 대한 그림을 보는 동안 scan을 하고, scan후의 기억 검사 결과를 비교한 결과, 낮은 재인율을 보인 피험자일 수록, 특히 이후 장기간의 추적연구에서 임상적으로 유의미한 기억저하를 보인 집단에서 우측의 해마방외의 활성화가 높게 관찰되었다. Bookheimer 등[20]의 유사한 연구 예 중의 하나인데, APOE ε4 allele가 있는 중년 집단과 그렇지 않은 피험자 집단(homozygous for APOE ε3 allele)의 기억과제 중의 활성화 양상을 비교하였다. 치매 위험요소가 있는 위험인자 집단은 비교집단 보다 지연 인출 기억 검사 수행이 저조할 뿐만 아니라, 해마를 비롯한 여러 부위에서 기억 관련 두뇌 활성화(학습, 인출 시 모두)가 오히려 더 높음을 보고하고 있다. 이는 이런 영상연구들을 이용하여, 두뇌의 활성화 양상과 기억저하의 관계를 연구할 수 있을 뿐 아니라, 단순한 기억저하 환자와 초기 치매환자의 변별 및 초기 intervention을 가능하게 하는데 가까운 장래에 유용하게 쓰이리라는 것을 시사한다.

## 감사의 글

본 종설에 예로 소개된 fMRI연구들은 한국 과학기술부의 뇌 신경정보학연구사업[M1-0107-07-0002]의 연구비로 수행되었습니다.

## 참고문헌

1. Mandeville JB, Rosen BR. *Functional MRI. In: Toga AW, Mazziotta JC. Brain mapping: The Methods. 2nd ed. Academic Press 2002; 315-49.*
2. Donaldson D, Buckner RL. *Effective paradigm design. In Jezzard P, Matthews PM, Smith SM. Ed. Oxford press 2001; 177-95.*
3. Graf P, Schacter DL. *Implicit and explicit memory for new association in normal and amnesic subjects. J Exp Psychol Learn Mem Cogn 1985; 11: 501-18.*
4. Henson RN. *Implicit memory. In: Frackowiack RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny W. Human brain function. 2nd ed. Elsevier 2004; 471-86.*
5. Henson RN. *Explicit memory. In: Frackowiack RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny W. Human brain function. 2nd ed. Elsevier 2004; 487-98.*
6. Buckner RL, Goodman J, Burock M, Rotte M, Koutstaal W, Schacter D, et al. *Functional-anatomic correlates of object priming in humans revealed by rapid presentation event-related fMRI. Neuron 1998; 20: 285-96.*

7. Vuilleumier P, Henson RN, Driver J, Dolan RJ. *Multiple levels of visual object constancy revealed by event-related fMRI of repetition priming.* *Nat Neurosci* 2002; 5: 491-9.
8. Koutstaal W, Wagner AD, Rotte M, Maril A, Buckner RL, Schacter DL. *Perceptual specificity in visual object priming: functional magnetic resonance imaging evidence for a laterality difference in fusiform cortex.* *Neuropsychologia* 2001; 39: 184-99.
9. Keane MM, Gabrieli JD, Mapstone HC, Johnson KA, Corkin S. *Double dissociation of memory capacities after bilateral occipital-lobe or medial temporal-lobe lesions.* *Brain*. 1995; 118: 1129-48.
10. Daselaar SM, Rombouts SA, Veltman DJ, Raaijmakers JG, Jonker C. *Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence.* *Neurobiol Aging* 2003; 24: 1013-9.
11. Henson RN, Rugg MD. *Neural response suppression, haemodynamic repetition effects, and behavioural priming.* *Neuropsychologia* 2003; 41: 263-70.
12. Rugg MD, Fletcher PC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. *Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval.* *Brain* 1996; 119: 2073-83.
13. Buckner RL, Koutstaal W, Schacter DL, Wagner AD, Rosen BR. *Functional-anatomic study of episodic retrieval using fMRI. I. Retrieval effort versus retrieval success.* *Neuroimage* 1998; 7: 151-62.
14. Buckner RL, Koutstaal W, Schacter DL, Dale AM, Rotte M, Rosen BR. *Functional-anatomic study of episodic retrieval. II. Selective averaging of event-related fMRI trials to test the retrieval success hypothesis.* *Neuroimage* 1998; 7: 163-75.
15. Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ. *Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study.* *J Neurosci* 1999; 19: 3962-72.
16. Henson RN, Cansino S, Herron JE, Robb WG, Rugg MD. *A familiarity signal in human anterior medial temporal cortex? Hippocampus* 2003; 13: 301-4.
17. Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. *Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered.* *Science* 1998; 281: 1185-7.
18. Strange BA, Otten LJ, Josephs O, Rugg MD, Dolan RJ. *Dissociable human perirhinal, hippocampal, and parahippocampal roles during verbal encoding.* *J Neurosci* 2002; 22: 523-8.
19. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, et al. *Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment.* *Ann Neurol* 2004; 56: 27-35.
20. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, et al. *Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease.* *N Engl J Med* 2000; 343: 450-6.