

Original Article

동시 뇌경두개자기자극-기능자기공명영상 시행을 위한 홀더 제작과 시뮬레이션 및 영상 데이터 평가

김재창^{1, 2} · 경성현^{1, 3} · 이종두^{1, 2} · 박해정^{1, 2}

¹연세대학교 의과대학 BK21 연세의과학사업단

²연세대학교 의과대학 핵의학교실, 의생명과학부

³국가수리과학연구소, 수리모델연구부

목적 : 본 연구는 신경망의 인과성을 이해하기 위해 사용되는 방법인 뇌경두개자기자극기 (TMS)를 기능자기공명영상 (fMRI) 내에서 동시에 시행하기 위한 적합성을 평가하는데 그 목적이 있다.

대상 및 방법 : TMS 코일을 지지할 수 있도록 비자성의 특징을 갖는 물질인 Polyetherether Keton (PEEK)을 이용하여 홀더를 제작하였다. 컴퓨터 시뮬레이션을 이용하여 MR 스캐너 안에서의 TMS 코일의 위치와 방향에 따른 자기장의 분포를 계산하였다. 또한, TMS 자극시 발생할 수 있는 영상 왜곡을 최소화하면서 fMRI영상을 획득하기 위하여 볼륨과 볼륨 획득 사이 간극 동안 TMS 자극을 가하는 기법을 제안하였다.

결과 : 컴퓨터 시뮬레이션을 통해서 코일 중심의 자기장은 코일에서 거리가 멀어질 수록 급격하게 감소함을 확인하였다. 팬텀 실험을 통해 fMRI 자극제시는 볼륨간 시간 간격을 100 ms정도 수준에서도 영상 왜곡을 줄이는데 문제가 없음을 확인하였다. 운동 과제 수행과 TMS로 운동 중추 자극시 각각의 뇌반응 분석 연구를 통해 fMRI 측정 중 TMS가 가능함을 확인하였다.

결론 : 본 연구를 통해 fMRI 환경 내에서 관심 영역에 TMS를 가함으로써 뇌 기능의 인과적 연결성 연구를 할 수 있는 기본 도구를 확립하게 되었다.

서 론

뇌 경 두 개 자 기 자 극 (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)은 1985년 신경외과 의사에 의해 고안된 장비로 비침습적 (non-invasive) 방법으로 피질영역 등 뇌의 국소적인 영역을 자극함으로써 일시적으로 뇌의 기능을 조절 할 수 있다 (1).

뇌경두개자기자극에는 크게 단자극 (Single shot TMS) 법과 반복자극 (Repetitive TMS)법이 있다 (2, 3). 반복자극법의 경우 저주파와 고주파 세타버스트 (theta burst) (4) 뇌경두개자기자극 기법이 있으며 특정 피질 영역을 억제

시키거나 증진시킬 수 있다 (5-7). 이러한 반복 자극법은 행동 심리학 연구에서 과제를 수행하기 전후에 특정 부위를 증진 또는 억제 시킴으로써 해당 부위가 담당하는 기능을 검증하는데 사용되어 왔다 (4, 8-10). 임상연구분야에서는 편마비 환자 및 뇌졸중 환자의 운동 기능성 회복과 편두통 환자들의 증상을 호전시키기 위해 응용되어 왔다 (11-13). 반면, 단자극 기법은 특정 부위에 순간적인 자극을 가할때 뇌파(EEG) 측정치 변화를 분석함으로 피질간 연결성 연구에 활용되거나, 운동 과제 수행 중이나 자기 자극으로 인한 근육 움직임에서 나오는 근전도 비교 연구에 적용되어 왔다 (14, 15).

최근 뇌영상기법의 발달로 인해 뇌영역간 연결성 및 인과성 연구의 중요성이 대두되면서 TMS와 기능자기공명영상 (fMRI) 및 EEG를 함께 활용한 동시 연구 (Interleaved TMS/fMRI 또는 combined TMS/EEG)가 연구자들에게 주목을 받고있다. 특히, 뇌경두개자기자극-기능자기공명영상(TMS-fMRI)을 이용한 연구가 주목을 받고 있는데 그 이유는 자극 영역과 주변 영역들 간의 인과적 영향을 알아보는 가장 확실한 방법이기 때문이다 (16). 또한, 과제를 수행하는데 있어서 자기 자극으로 인한 행동 반응의 변화뿐 아

• Received; June 13, 2013 • Revised; June 19, 2013

• Accepted; June 20, 2013

이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2008-0061772).

Corresponding author : Hae-Jeong Park, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine and Severance Biomedical Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Yonsei-ro 50, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.

Tel. 82-2-2228-2363, Fax. 82-2-2228-2363, E-mail : parkhj@yuhs.ac

나라 변화의 순간을 측정할 수 있고 (17, 18), 특정 영역에 가상병변 (virtual lesion) 을 만들어 그 영역이 주변 영역에 어떻게 영향을 주는지 확인할 수 있기 때문이다 (19).

이러한 이유로 오프라인상에서 반복자극법을 시행하였던 많은 기존 연구자들이 동시TMS-fMRI (Concurrent TMS-fMRI) 연구를 도입하는 추세이다 (17, 20).

동시 TMS-fMRI 위해서는 MRI호환 TMS 코일과 그것을 지지할 수 있는 장치가 필수적이다. 또한, TMS 자체가 0.5~1 Tesla의 강한 순간 벡터 자장을 발생시키기 때문에 MRI 스캐너 주 자기장내에서 자장 분포 변화에 대한 전자기학적 접근이 필요하고, 그것이 영상 왜곡에 미치는 영향을 평가하여 그 영향을 최소화할 수 있는 자극 제시 기법을 선정하는 것이 중요하다.

본 연구의 목적은 fMRI 내에서 TMS를 수행할 수 있는 환경을 확립하고, 예비 실험을 통해 TMS 코일이 MRI영상에 미치는 공간적 영향과 동적인 TMS자극으로 인한 시간적 영향을 확인하여 임상 및 기초 뇌 연구에서 사용 가능성을 확인하는 것이다.

본 연구에서는 이러한 연구목적에 맞게 1) TMS 코일을 fMRI내 헤더 코일에 지지할 수 있는 홀더를 제작하고, 2) TMS로 인한 fMRI내 주 자기장 변화 정도를 시뮬레이션하며, 3) 자기자극시 순간적으로 발생하는 자기장으로 인한 영상 왜곡을 확인하고 그 영향을 최소화할 수 있는 자극제시기법을 제시하고자 한다.

방법 및 재료

실험기구

MR호환 뇌경두개자기자극기

본 연구에서 사용한 자기자극코일은 Magstim사의 MR호

환 8자모양(figure-eight) 코일이다. 주요 제원은 표 1에 제시하였는데 내부 반지름은 10 mm 외부반지름은 35 mm 이고 각각 10회 감겨져 있다 (Fig. 1). 최대 가해지는 전류는 3.5 kA, 인덕턴스는 20~25 μ H 최대 발생 자기장은 0.8~1 T 이다.

뇌경두개자기자극 코일 홀더

TMS 코일 홀더는 Siemens 3T MRI Scanner의 Tx/Rx Header 코일에 TMS 코일을 고정시킬 수 있도록 설계하였다. 기존에 발표된 기구들 (15, 21)의 단점인 낮은 자유도를 보완하면서도 지지력이 충분히 가능하도록 하기 위해, 가위모양 집게 (tweezer)를 양쪽에 두고 상하, 좌우, 앞뒤로 주어진 축 (axis)위에서 움직일 수 있게 하였으며, 볼 모양 조인트 암 (Joint Arm)을 코일쪽에 하나, 지지 팔 쪽에 하나 총 2개를 이용해서 어느 방향으로든 약 30° 씩 최대 60° 더 꺾이게 설계하였다. 이를 통해 이동 반경을 넓히고 머리위에 밀착력을 높이도록 하였다 (Fig. 2).

홀더에 사용한 재료로서는 상자성을 띄고 있지 않은 물질이

Table 1. TMS Coil Specifications (Magstim® MRI Coil 3812-00)

Specifications	values
Inner coil size	40 mm \pm 1 mm
Outer coil size	70 mm \pm 1 mm
Number of coil turns	10
Current applied to coil	~ 3500 A
Peak B-field strength	0.8 ~ 1.0 Tesla
Inductance	20~25 μ H
Magnetic Field Environment	3 Tesla Maximum

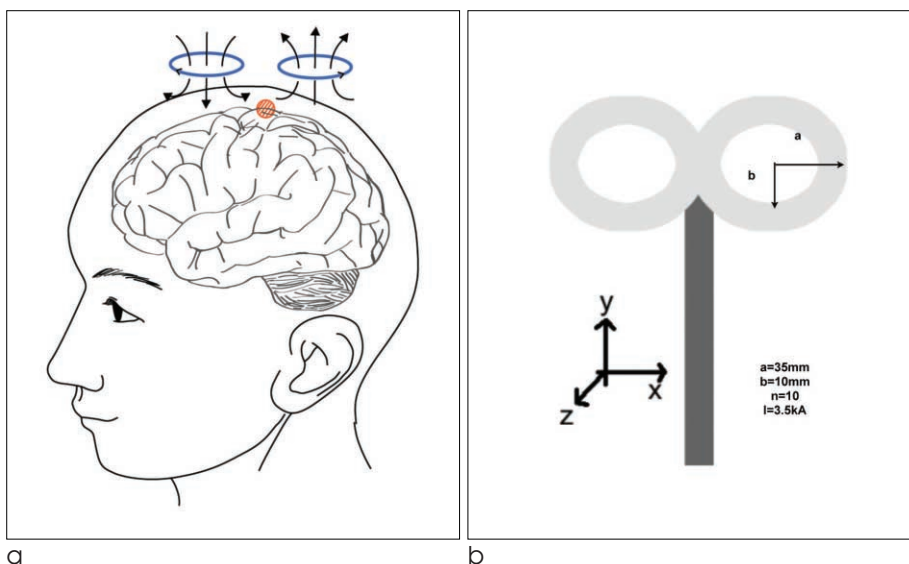


Fig. 1. MR compatible figure-eight coil
a. Magnetic field induced by transcranial magnetic stimulation (TMS) figure-eight coil. Red area is focal point of induced magnetic field.
b. Specification of the figure-eight coil

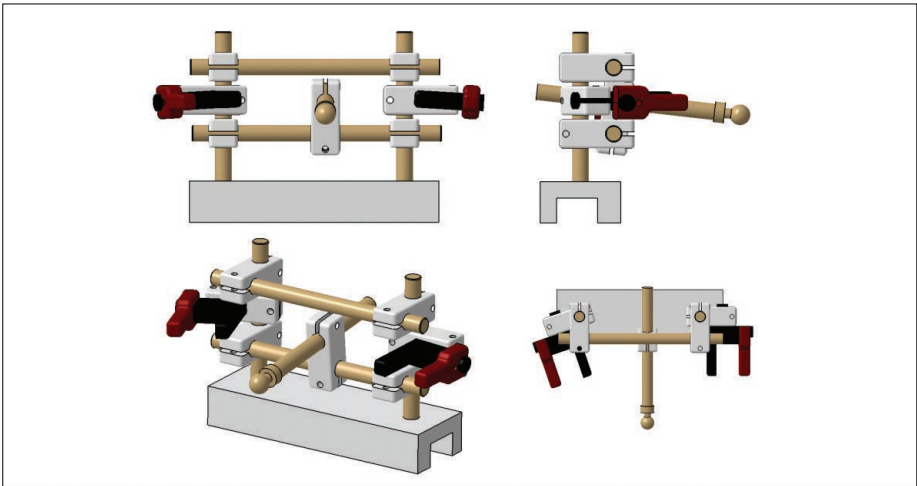
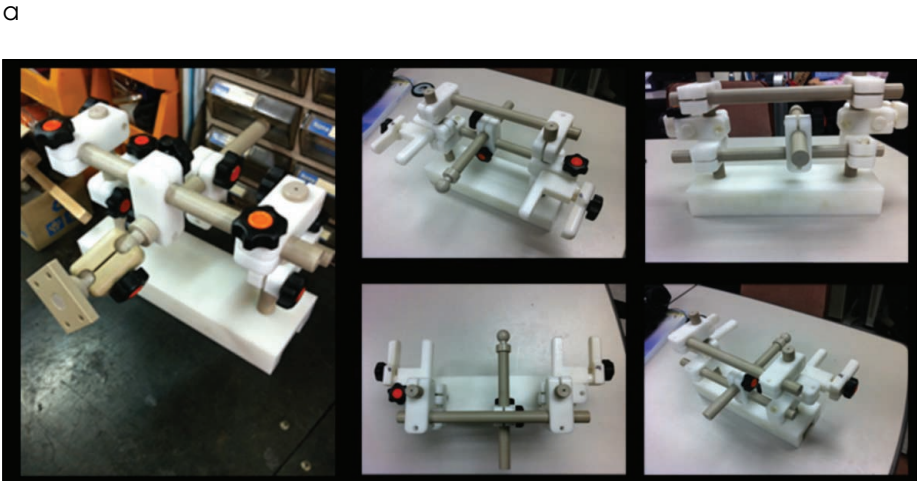


Fig. 2. TMS coil holder.
a. 3D graphic design of the prototype.
b. TMS coil holder made from PEEK and polymer composites.



면서, 그 지지력이나 강도가 충분한 소재인 Polyetherether Keton (PEEK), acetal, PVC를 사용하였다.

MRI주 자기장에 미치는 영향 - 시뮬레이션

MRI의 주 자기장이 TMS으로 인해 변화되는지 확인하기 위해 시뮬레이션을 수행하였다.

TMS를 MRI 장비 안에서 사용할 때에는 MRI 스캐너 밖에서 사용할 때보다 강한 자극이 적용되는데, 이는 자극기가 만들어내는 자기장과 MR 스캐너의 정자기장의 벡터 합이기 때문이다. 실제로 뇌 피질에 가해지는 자기장의 크기 $\vec{B}_{new\ TMS}$ 는 다음과 같은 공식에 의해서 계산할 수 있다.

$$\vec{B}_{new\ TMS} = \vec{B}_{TMS} + \vec{B}_0 \tag{1}$$

여기서 \vec{B}_{TMS} 는 TMS에 의해 발생하는 동적 자기장이며, \vec{B}_0 는 정자기장 벡터로서 여기서는 MR스캐너에서 발생하는 주 자기장이 된다.

외부 자기장이 없는 공간에서 TMS 코일이 만들어내는 자기장의 분포는 다음의 자기 벡터 포텐셜 (magnetic vector

potential, \vec{A})의 정의를 이용해서 유도할 수 있다.

$$\vec{A} = \frac{\mu_0 I}{4\pi} \int \frac{d\vec{s}}{R} \tag{2}$$

여기서 μ_0 값은 진공에서의 자기 투자율(Magnetic permeability)이다. 이를 이용하여 코일에 적용하여 계산하면 다음과 같다.

$$\vec{A}_i = \frac{A(r_i, z)}{r_i} (\mathbf{y} \cdot \hat{\mathbf{x}} - (x - x_0) \cdot \hat{\mathbf{y}}), (i = 1, 2) \tag{3}$$

$$A(r_i, z) = \frac{\mu_0 I}{\pi k(k_i, z)} \sqrt{\frac{a}{r_i}} \left[\left(1 - \frac{k(r_i, z)^2}{2} \right) K(k(k_i, z)) - E(k(r_i, z)) \right] \tag{4}$$

($i = 1, 2$)

여기서 I 는 전류이고, K 및 E 는 타원적분(elliptic integral)이며 다음과 같이 정의된다.

$$K(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \frac{d\alpha}{\sqrt{1-k^2 \sin^2 \alpha}}, E(k) = \int_0^{\frac{\pi}{2}} \sqrt{1-k^2 \sin^2 \alpha} d\alpha,$$

$$k = \sqrt{\frac{4ar}{(r+a)^2 + z^2}}$$

$$\vec{A} = \sum_{i=1,2} \vec{A}_i$$

$$\vec{A} = \frac{\mu_0 I}{4\pi k} \left[\int_0^{2\pi} \frac{-a \sin \phi d\phi}{\sqrt{r^2 + a^2 + z^2 - 2ar \cos \phi}} \hat{x} + \right.$$

$$\left. \int_0^{2\pi} \frac{a \cos \phi d\phi}{\sqrt{r^2 + a^2 + z^2 - 2ar \cos \phi}} \hat{y} \right] \quad [7]$$

여기서, i 는 8자 코일에 있는 두개의 코일을 의미이다. 자기장 B 는 벡터포텐셜의 벡터연산곱 Curl을 이용하여 다음과 같이 구할 수 있다.

$$\vec{B} = \nabla \times \vec{A} \quad [8]$$

$$\vec{B} = \frac{\mu_0 k}{4\pi \sqrt{ar^3}}$$

$$\left[-z \left(K - \frac{2-k^2}{2(1-k^2)} E \right) \hat{r} + r \left(K + \frac{k^2(r+a)-2r}{2r(1-k^2)} E \right) \hat{z} \right] \quad [9]$$

[6] 여기서 \hat{r} , ϕ 는 각각 다음과 같이 정의된다.

$$\hat{r} = \cos \phi \hat{x} + \sin \phi \hat{y}, \quad \phi = \tan^{-1}(y/x) \quad [10]$$

위 수식 [9]로 표현되는 자기장의 분포를 MATLAB (22)을 통하여 연산하였다. 각도 변화에 따른 8자코일 주변의 알짜 자기장의 변화와 주 자기장 사이의 관계 또한 MATLAB 시뮬레이션을 통해서 확인하였다.

TMS조절 기법

본 연구에서 TMS가 MRI영상에 미치는 효과를 줄이기 위

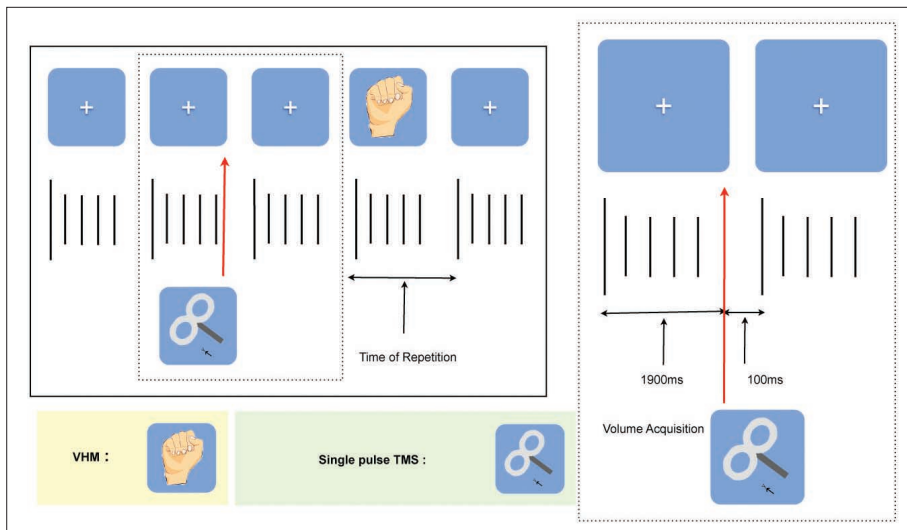
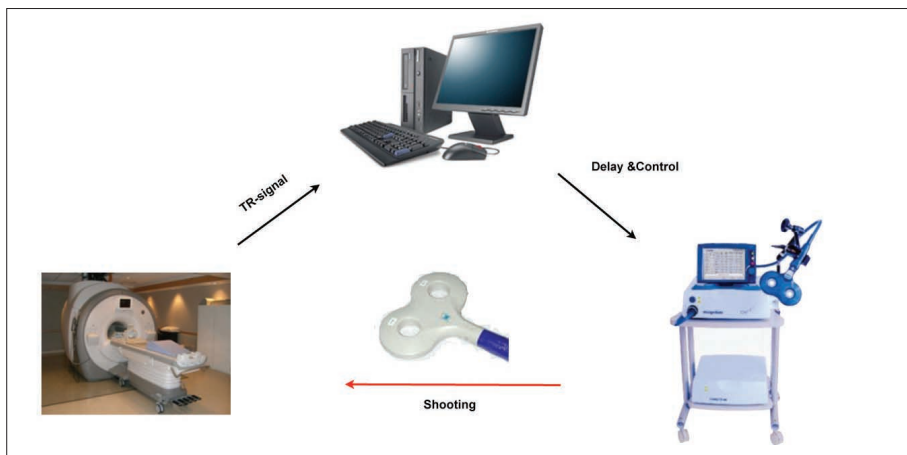


Fig. 3. (a) Task paradigm and (b) triggering system.

a. The visual cue-based voluntary hand movement and concurrent TMS pulse. These voluntary hand movement and single shot TMS pulses are not periodic but randomly distributed.

b. A scheme of a pilot study of concurrent TMS-fMRI experiment using our own TMS coil holder. Triggering system is based on TR signal from the MR scanner and E-prime software for minimizing TMS-induced artifact during interleaved experiment.

a



b

한 기본 원리는 인터리브(interleave) 기법이다. 즉 볼륨측정과 볼륨측정 사이에 간극을 두어 그 간극 동안에 TMS를 가하도록 하는 것이다. 이를 위해 MRI 시퀀스 프로토콜을 조정하여 EPI단면 스캔을TR (Time of repetition)내에 균등한 시간대에 측정 하지 않고 가능한 단축시켜서, 스캔을 하지 않는 시간 간극을 만들도록 설정하였다. 한편, MRI의 RF신호를 컴퓨터의 병렬포트 (parallel port)로 받아들인 후 E-Prime소프트웨어 (23)에서 지연된 신호를 발생시켜서 이 볼륨과 볼륨 간극사이에서 TMS를 자극하도록 하였다. (Fig. 3).

영상 왜곡 평가를 위한 팬텀연구

TMS가 만드는 동적 자기장이 뇌영상에 미치는 왜곡 효과를 평가하고 그 왜곡을 최소화 할 수 있는 적절한 TMS자극 간극 기간을 찾기 위해서, 팬텀 실험을 수행하였다.

운동 과제수행 결과에 미치는 영향

정상인 남성 1명(나이: 23세)을 피험자로 선정하여 운동

과제 뇌기능활성화 실험을 진행하였다. 피험자를 대상으로 우측 손가락 운동 과제를 수행하게 한 후 활성화 위치를 신경 네비게이션인 Brainsight2 (24)를 이용하여 피험자 머리 위에 설정하였다 (Fig. 4). 정확한 운동 중추 위치를 표시한 후 두가지 실험을 진행하였다. 한 과제는 TMS코일과 기구가 설치된 상태에서 피험자가 자발적 손목 운동 과제를 수행하게 하였는데 이는 획득한 영상이 코일과 그 홀더에 의해 영향을 받는지를 평가하기 위함이다. 다른 한 과제는 피험자가 피동적으로 있는 동안 운동 중추에 단일 자극을 가함으로 뇌활성을 유발하여 동시 TMS-fMRI의 뇌연구 응용 가능성을 살펴보고자 하였다.

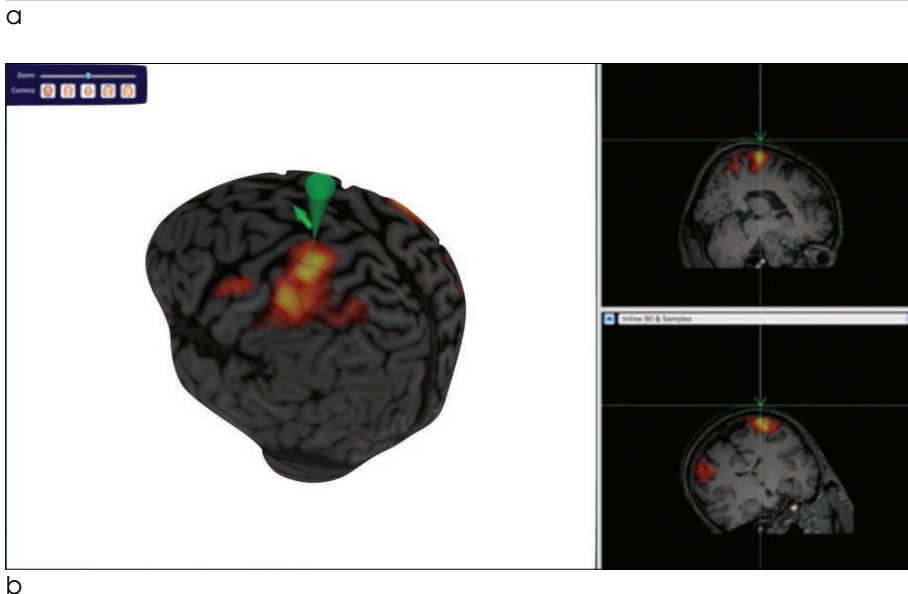
본 연구는 연세대학교 의과대학 연구윤리위원회에서 임상 실험 인증을 받았고, 피험자로부터 참여 동의서를 얻은 후 진행하였다. 실험 이후에는 설문지를 통해 피험자의 안전 보장과 과제수행시 불편한 점을 점검하였다.

기능자기공명영상 측정 및 분석

각 실험에서 3.0 테슬라 자기공명영상장치(Siemens



Fig. 4. (a) MR compatible coil holder setup and (b) neuronavigation system. **a.** MR-compatible holder setup for the MR phantom and healthy subject tasks. **b.** Neuronavigator (Brainsight2) guides the motor region. Activation map obtained from a simple motor task was overlaid on top of the individual's own structural image.



MRI scanner)를 이용하여 T1 강조영상과 기능자기공명영상을 획득하였다. 본 연구에서 T1강조영상을 얻기 위해 TR = 2300 ms, TE=2.98 ms, 적용범위 = $256 \times 256 \times 224$ mm, 복셀크기 = 1 mm \times 1 mm \times 1 mm, 촬영 시 영상행렬 = 256×256 , flip angle = 9° , 슬라이스 수 = 170장의 파라미터를 사용하였다. 기능 뇌영상은 gradient echo sequence by EPI (echo planar imaging)를 이용하였고, TR = 2000 ms, 볼륨사이 시간은 100 ms, TE = 30 ms 으로 하였다. 205 장의 볼륨 영상을 얻었고 각 볼륨당 슬라이스 수 = 29장, 슬라이스 두께 = 3 mm, 적용범위 = $192 \times 192 \times 87$ mm, 촬영 시 행렬 = 64×64 이었다.

과제를 수행한 기능 뇌영상은 Statistic Parametric Mapping (SPM8)을 이용해서 분석하였다 (25). 시간적 (slice-timing), 공간적 (realignment)으로 영상을 보정하고 해상도가 높은 T1 강조 구조 영상과 기능 영상을 정합 (coregistering)한 후 공간 정규화(normalizing)와 6 mm 가우시안(Gaussian) 공간 편평화(smoothing)을 통해 영상을 보정하였다.

결 과

뇌경두개자기자극 코일 홀더

뇌경두개자기자극 코일을 Siemens 3T MRI 장비의 Tx/Rx Header 코일에 고정시킬 수 있는 최적화 된 홀더를 제작하였고 그 결과물은 그림4와 같다.

8자 코일에 의한 자기장 분포 시뮬레이션

그림 5는 위 전자기적 이론을 바탕으로 수식 [9]의 자기장 분포를 나타낸다. 좌우 두개의 코일이 집중이 되는 지점은 약 10~20 mm 아래지점이었다. 시간대에 따른 TMS에 의한 자기장의 분포 (Time-dependent Magnetic Field Distribution)는 그림 6과 같다. 자기 자극으로 인해서 발생하는 신호는 그 펄스의 길이가 1 ms 미만의 신호이었다. 한편, MR 스캐너의 주 자기장이 있을 때 자기 자극 펄스의 시간에 따른 변화와 주 자기장에 대한 자기 자극의 각도에 따른 전파양상을 시뮬레이션을 통해서 확인하였다.

서로 반대로 감겨있는 8자코일 좌/우 에서 유도되는 자기

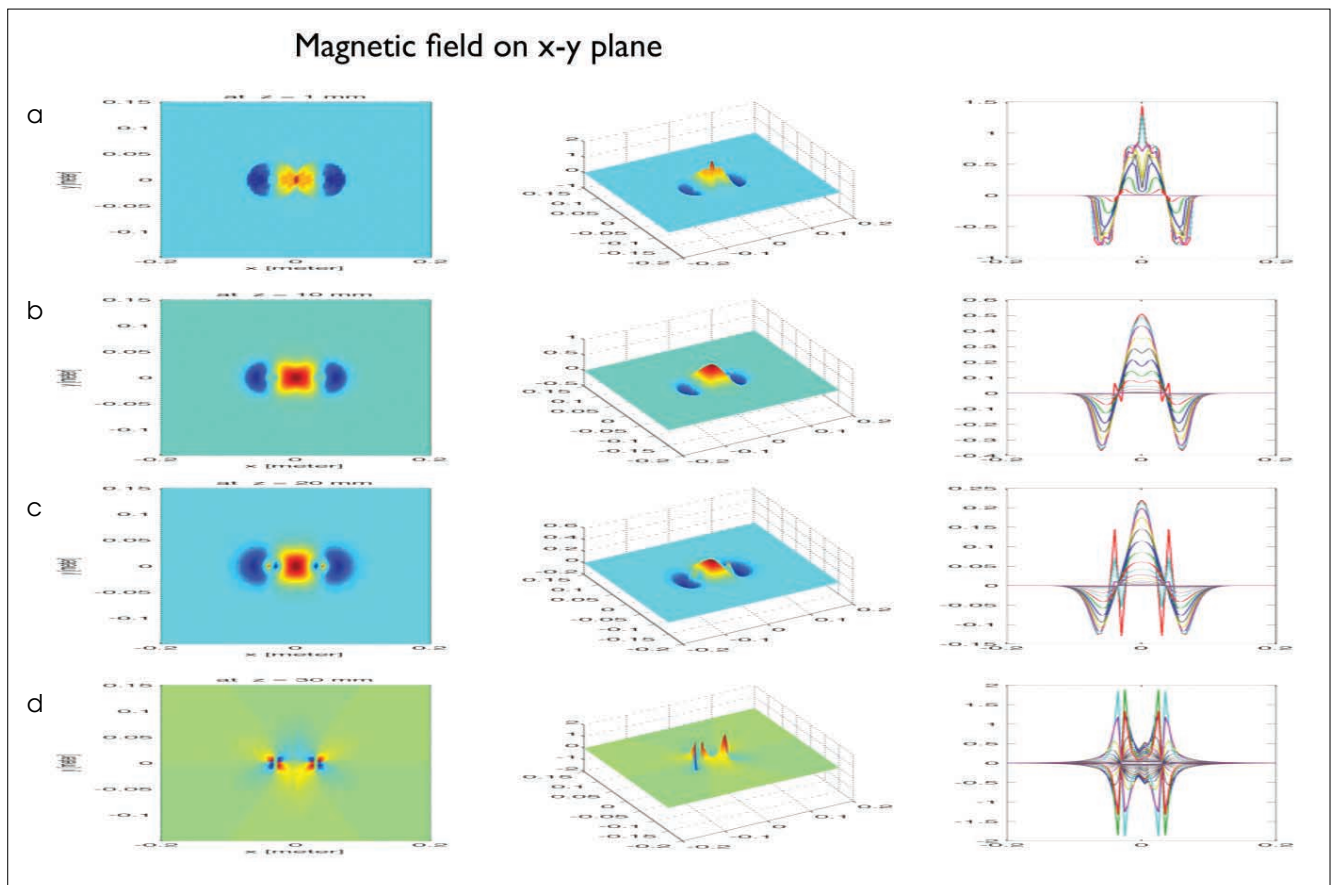


Fig. 5. Distribution of magnetic field induced by figure-eight coil and depending on distance from the coil: (a) at $z=1$ mm; (b) at $z=10$ mm; (c) at $z=20$ mm; (d) at $z=30$ mm. First and second column show the strength of magnetic field by color on x-y plane. The third column presents the magnetic field induced by every coil inside of the figure-eight coil Red spot is the most focused area.

장은 피질영역에서 그 최고값을 보였다. 유도되는 자기장의 방향이 좌에서 우(또는 우에서 좌)로 향하고 있기에 8자코일을 MR스캐너의 주자기장 방향에 평행하게 둔 상태가 90°를 이루고 있는 것이며, 이로 인해 주 자기장 방향과 자기자극 코일의 방향이 평행할 수록 상호간 영향을 크게 미치는 것으로 확인되었다.

TMS 코일과 홀더의 영상 왜곡 평가

1) MR팬텀

팬텀을 이용한 테스트를 통해서 약 1시간의 시간 간격을 둔 실험 전과 후 TMS 코일의 위치 변화 없이 홀더로서의

기능을 수행하는 것을 확인하였다. 그림 7에서와 같이 영상을 획득하지 않는 볼륨 스캔과 볼륨 스캔 사이 시간 간극이 100 ms 정도 수준에서도 영상 왜곡효과가 나타나지 않는 것을 확인할 수 있었다.

2) 뇌영상 분석 결과

그림 8a는 TMS기구를 장치한 후 자발적 운동 과제를 수행하여 얻어진 뇌 활성화 된 영역을 분석하여 표준 정규화된 뇌 모형에 표현한 것이다 ($P < 0.001$, uncorrected). 운동 과제 수행시 휴지기에 비하여 좌측 주운동영역(primary motor area, M1), 보조운동영역 (supplementary motor area, SMA), 전운동영역 (premotor area)이 활성화 되는

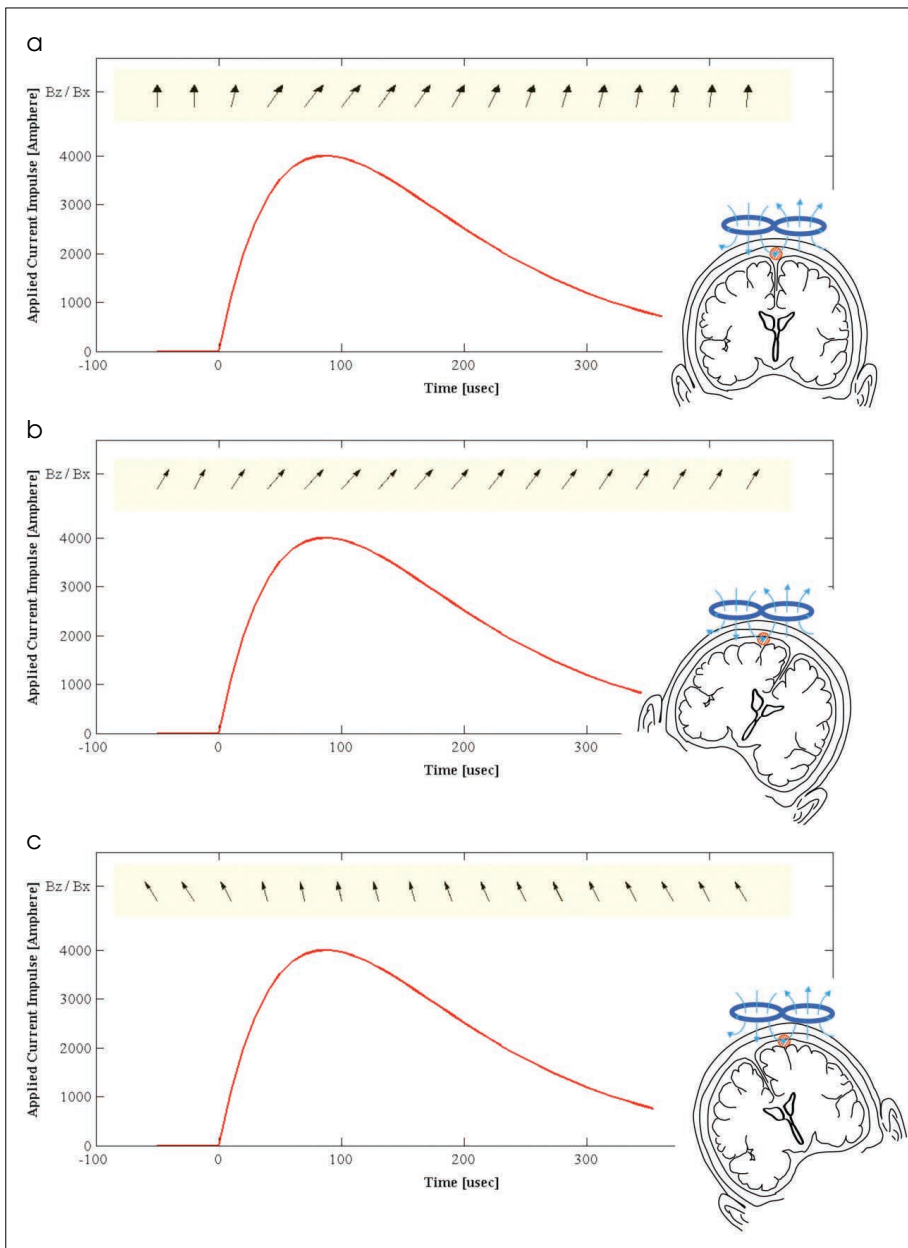


Fig. 6. Distributions of TMS induced magnetic field - temporal dependency. The distribution of magnetic field induced by TMS coil (red curve) and summation of MR magnetic field (arrows in the yellow box): (a) TMS coil is perpendicular to the MR magnetic field; (b) -30 degree rotation; (c) +30 degree rotation.

것으로 관찰되었다. 이를 통해서 TMS 코일과 기구들이 뇌 영상에 미치는 효과가 크지 않음을 확인하였다. 또한 위에서 기술한 자극 제시기법을 바탕으로 한 TMS 실험에서는 자기자극에 의한 피동적 움직임이 관찰되었는데 이때 뇌섬엽(insular) 영역이 활성화 되는 것을 확인하였다(Fig. 8b).

고 찰

뇌의 인과적 연결성을 밝히는 것은 신경과학의 중요한 연구 주제들 중 하나이다 (26). 이를 위해서 특정영역이 손상된 환자 집단과 정상인 집단과의 인과적 연결성의 차이를 통계적으로 비교 하거나 (27) TMS를 통해 비침습적인 방법으로 뇌의 국소적인 영역에 자극을 가하고 가상 병변을 만들어 자극 전후의 기능적 연결성 변화에 대한 통계 분석을 하고 있다 (19).

TMS 개발 초기에는 뇌영상기법과는 별개로 단자극을 가하거나 반복자극을 가함으로 가상 병변을 생성하고 그에 따른 행동 반응 측정만 가능했던 반면, 최근에는 뇌영상기법의 발달과 함께 반복자극 이후에 과제를 수행하면서 fMRI, EEG 등을 측정하는 것이 가능하게 되었다. 하지만 이러한 순차적 측정 방법 역시 자기 자극을 준 이후 변화하는 행동 반응과 뇌영상 측정으로 피질영역간 기능적 연결성을 간접적으로 보는 수준에 머물렀다. 이는 여러 기구적, 기술적 제한점이 있기 때문이었다. 이를 극복하기 위해서는 동시 TMS-fMRI 기술이 필요하고 그것이 본 연구의 동기가 되었다.

뇌경두개자기자극 코일 홀더

본 연구에서 개발한 PEEK 재질의 자기자극기 홀더는 상

하, 좌우 움직임 제어에 국한되었던 기존의 홀더들보다 높은 자유도를 가질 수 있도록 볼 모양의 조인트 암 (Joint Arm) 을 추가했다. 높은 자유도의 홀더를 이용하여 자기자극기는 운동피질, 시각피질, 청각피질, 전두엽 등을 모두 자극할 수 있게 되었고, 이는 운동 과제 연구뿐만 아니라 인지 심리학 연구에서도 가상 병변을 만들어 사용하는데 있어서 유용할 것으로 보인다.

8자 코일에 의한 자기장 분포 시뮬레이션

8자 코일에 의해서 발생하는 자기장의 경우 그 자극의 깊이가 약 10~20 mm에서 최대로 집중되었다. 이는 두피와 두개골을 합친 두께 정도에 해당하는데 피질영역에서 최대로 밀집된 유도 자기장이 발생됨을 의미하고 따라서 그 대뇌 피질에서 가장 효과적인 자극을 가할 수 있음을 뜻한다. 또한 단 자기자극에서 발생하는 자기장의 크기는 1 ms도 안 되는 짧은 펄스지만 MR스캐너의 주 자기장으로 인해 그 효과가 외부에서 보다는 약해지는 것을 확인 할 수 있었다 (그림 6 노란색 화살표). 이는 MR 내에서 더 강한 자극을 가해야 비슷한 효과를 나타낸다는 기존 연구 결과와 일치한다 (28). 주 운동 피질 영역과 전전두엽 등, 주 자기장의 방향을 기준으로 비스듬히 기울어진 뇌 영역을 자극하는데 있어서는 그 자극 강도가 약해지는 것을 확인하였다. 이 또한 MR스캐너 내에서 위에 해당하는 영역을 자극하는데 있어서 더 강한 자기자극이 필요하다고 언급한 기존 연구와도 일치한다 (20, 29-31).

TMS 코일과 홀더의 영상 왜곡 평가

TMS의 펄스 기간이 일반적으로 1 ms 미만이기에 초기 팬텀 실험에서는 볼륨과 볼륨 간격을 수십 ms 정도로 설정하였으나 그 효과가 나타나다가 약 100 ms 정도에서는 나

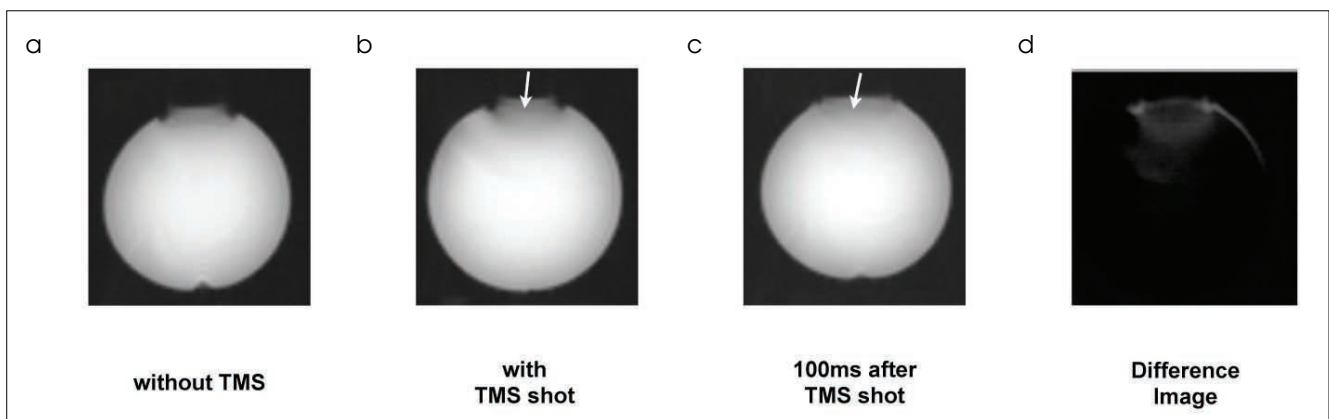


Fig. 7. MR phantom EPI data.

(a) without TMS coil, (b) with TMS shot, (c) 100ms after TMS shot and (d) difference between image (b) and (c).

White arrows indicate positions of TMS coil. There is no image distortion in the absence of the TMS coil. A single shot TMS during scanning distorts the B0 field and disturbs EPI. This disturbance persists for at least 100 ms. The bottom image was acquired with optimized MR sequence and triggering system. There is no image distortion in the absence of the TMS coil.

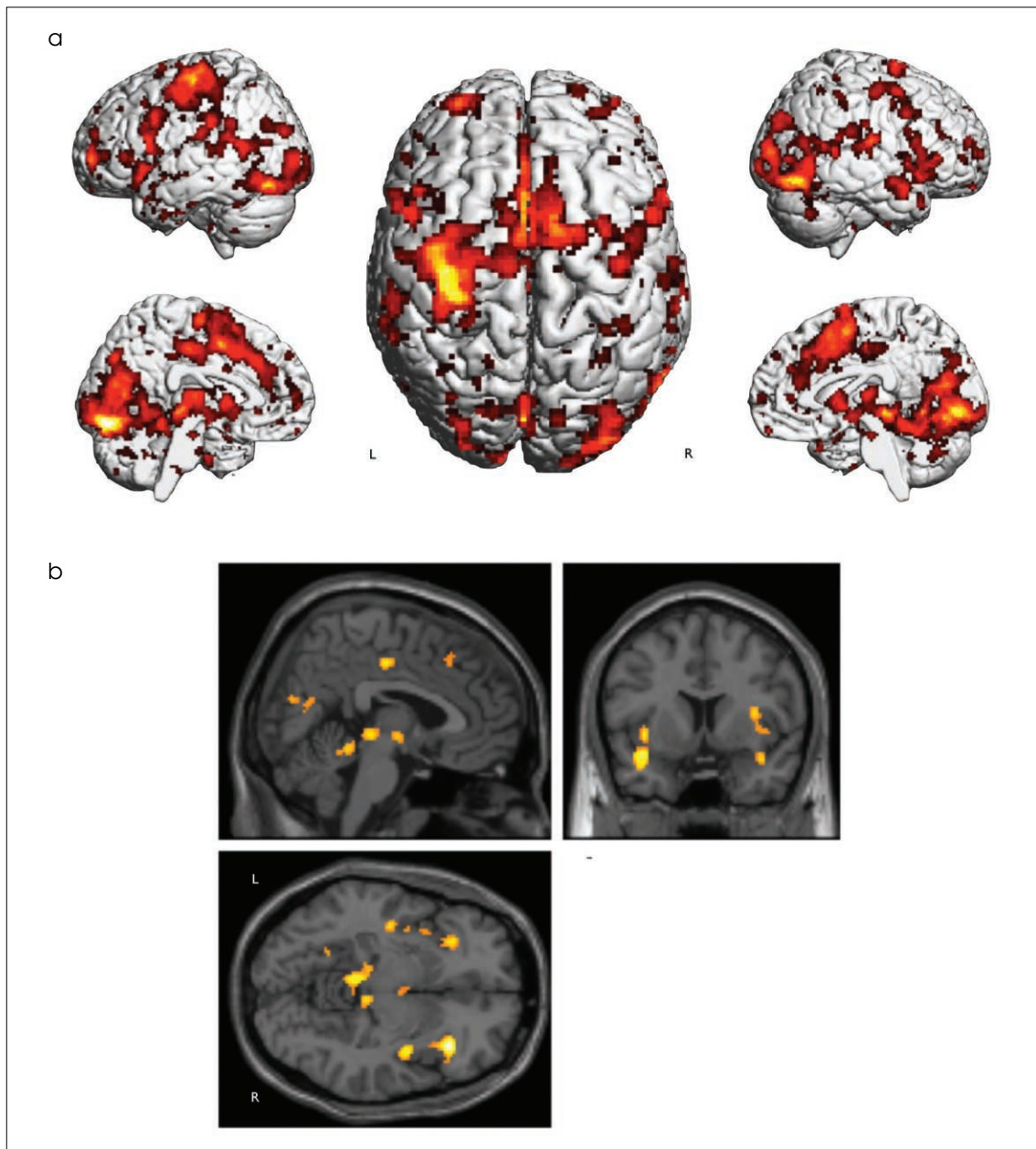


Fig. 8. Activation maps during the task
Activation maps of effects of (a) voluntary hand movement and (b) TMS (uncorrected $p < 0.001$)

타나지 않음을 확인하였다. 동시 TMS 뇌파 연구에서 뇌파에서 관측된 신호가 약 300 ms 동안 영향을 미치는는 하지만, 이는 뇌파 증폭기의 시간반응상수와 관련이 있을것으로 판단된다. 본 연구결과에서 확인한 100 ms의 볼륨간 시간 간격은 뇌 전체영역을 획득하는 시간 (본 연구에서는 TR = 2000 ms)에 비해 약 1/20으로 그 시간 손실이 상대적으로 작으므로 뇌 활성화 실험에 적절하다고 판단된다.

피험자의 안전성과 관련된 온도 변화는 루프 형태의 도선 배치만 주의한다면 단자극에서는 그 차이가 없었으며 자기

공명영상실 자체의 향온 향습 시스템으로도 제어가 충분할 것으로 보인다. 사후 설문 결과 피험자의 대답 중 가장 불편하게 여긴 부분은 소음 문제였다. 본 실험에 참가한 피험자는 자기자극시 소리가 외부에서 듣는 것 보다 놀랄만큼 증폭되어서 들렸으며 불편함을 느낄 정도로 컸다고 진술하였다. 이는 자기공명영상실이 상대적으로 밀폐된 좁은 공간이라는 속성과 자기공명영상으로 형성된 주 자기장과의 영향 때문이다 (32). 따라서 피험자에게 소음 방지용 헤드셋은 물론 이어플러그 역시 필수적으로 제공되어야 충분한 소음 방

지 대책이 될 것으로 보인다 (33). 위와 같은 이유로 매 과제에 따라 그 과제 제시와 동기화 된 최적 TMS 자극 제시 기법 설정은 필수적으로 보인다.

피험자를 대상으로 한 실험에서 자의적인 손 움직임과 자기자극에 의한 기계적 손 움직임에 의한 서로 다른 뇌활성 패턴을 검출 하였다. 특히, 운동 과제 수행시에는 전통적으로 알려져 있는 좌반구 운동계 영역이 활성화 되는 것을 확인 하였는데 이는 TMS 코일이나 기구가 자기공명영상에 미치는 왜곡이 크지 않음을 보여주는 결과이다. 한편, TMS를 이용한 운동 영역 자극시에는 뇌섬엽(insular) 영역에서 활성화되는 것을 확인하였다. 이는 TMS자극으로 인한 근육의 움직임등으로 인한 놀람 및 정서 반응이 주 원인으로 여겨진다.

본 연구의 가능성 및 제한점

뇌는 단순히 한 영역이 어떤 기능을 수행하는데 그치지 않고 상호간 그 기능을 증진시키거나 억제시키기도하고 질환 등으로 인해 손상시 가소성을 갖고 손상된 기능을 보완하기도 한다. 따라서 관심 영역간 뇌 신호(BOLD, 뇌파 등)가 통계적으로나 인과적으로 연결되어 있음을 연구하는 연결성 분석은 뇌영상을 연구하는데 있어서 매우 중요한 분야이다 (34, 35). TMS 방법은 비침습적인 방법으로 특정 영역을 조절할 수 있다는 점에서 뇌연결성 분석 연구의 핵심 역할을 할 수 있다. 특히, 동시 TMS-fMRI 방법은 과제수행 시 뇌영상을 직접 획득 하여 실제 가상병변 또는 비침습적 전기 자극으로 인한 피질영역간 그리고 피질하 영역간 신경망 회로에 있어서 인과성을 밝히는데 중요한 역할을 담당할 것이다.

본 시뮬레이션은 Magstim사에서 제공하는 8자코일의 제원과 주 자기장 역시 3T로 균일하게 분포하고 있다고 가정하고 진행하였다. 하지만, 실제 영상획득과정과 운동역치가 다른 피험자에 따라 자기자극 효과 역시 달라질 수 있다. 그리고 제작된 홀더 역시 기존의 홀더에 비해 자유도와 밀착력을 향상시켰으나, MR 스캐너의 헤더코일의 크기나 구조적 한계로 인해 측두엽 부분과 특히 시각피질 영역은 자극하는데 그 한계가 있다. 이는 추후 헤더 코일과의 연계된 홀더 제작을 통해 개량되어야 할 것이다. 또한, 상대적으로 시간 해상도가 좋지 못한 기능자기공명 영상인 관계로 직접적인 신경생리학적 반응을 보는데는 아직 한계가 있는데 향후 연구에서는 이 한계를 극복하기 위해서 시간 해상도가 좋은 MRI 호환 뇌파기계를 동시에 사용한 실험을 같이 수행할 계획이다 (29).

본 연구에서 수행한 예비실험의 경우 그 뇌활성화 패턴을 보는데 그친 반면에 뇌연결성 그래프 분석이나 모델 기반의 연결성 분석 방법인 동력학적 인과 모델링(Dynamic Causal Modeling, DCM)을 이용해서 관심영역간 연결성을 분석해 본다면 기존의 뇌 네트워크를 인과적으로 이해하

는데 보다 큰 기여를 할 것이다.

결론

본 연구에서는 뇌 네트워크를 효과적으로 이해할 수 있는 도구인 TMS와 fMRI 영상을 동시에 적용할 수 있는 기반을 마련하기 위해 (1) 자기자극 코일 홀더의 제작, (2)시뮬레이션을 통한 자기자극의 시간과 거리에 따른 자기장 분포확인, (3) TR신호와 동기화 제어를 통한 최소 왜곡 영상 획득 예비실험을 수행하였다. 또한, 발열 문제나 소음 등 안전성의 문제에 대해서도 충분히 대비할 수 있도록 사전 MR팬텀 실험의 중요성을 논하였다. 본 연구는 좀 더 세분화된 인과적 뇌 신경망 네트워크 정보를 구축할 수 있게 해주는 기반이 될 것으로 기대된다.

References

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1(8437):1106-1107
2. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9:527-565
3. Wassermann E, McShane L, Hallett M. ScienceDirect - Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials Section : Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:1-8
4. Nardone R, De Blasi P, Bergmann J, et al. Theta burst stimulation of dorsolateral prefrontal cortex modulates pathological language switching: A case report. *Neurosci Lett* 2011;487:378-382
5. Funke K, Benali A. Modulation of cortical inhibition by rTMS - findings obtained from animal models. *J Physiol (Lond)* 2011;589:4423-4435
6. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol* 2011;105:2150-2156
7. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133-1141
8. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-206
9. Stagg C, Wylezinska M. Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *J Neurophysiol* 2009;101:2872-2877
10. Huang YZ, Rothwell JC, Chen RS, Lu CS, Chuang WL. The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2011;122:1011-1018
11. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics* 2010;7:204-212

12. Pennisi G, Alagona G, Rapisarda G, et al. Transcranial magnetic stimulation after pure motor stroke. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1536-1543
13. Najib U, Bashir S, Edwards D, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22:233-251
14. Kamarajan C, Porjesz B, Jones KA, et al. Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. *Biol Psychol* 2005;69:353-373
15. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci* 2004;19:1950-1962
16. Bohning DE, Denslow S, Bohning PA, Walker JA. ScienceDirect.com - Clinical Neurophysiology - A TMS coil positioning/holding system for MR image-guided TMS interleaved with fMRI. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2210-2219
17. Driver J, Blankenburg F, Bestmann S, Ruff CC. New approaches to the study of human brain networks underlying spatial attention and related processes. *Exp Brain Res* 2010;206:153-162
18. Sandrini M, Umiltà C, Rusconi E. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:516-536
19. Ruff CC, Driver J, Bestmann S. Combining TMS and fMRI: from "virtual lesions" to functional-network accounts of cognition. *Cortex* 2009;45:1043-1049
20. Thut G, Pascual-Leone A. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topogr* 2010;22:219-232
21. Moisa M, Pohmann R, Ewald L, Thielscher A. New coil positioning method for interleaved transcranial magnetic stimulation (TMS)/functional MRI (fMRI) and its validation in a motor cortex study. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:189-197
22. MATLAB(The MathWorks, Inc.) [Internet]. [cited 2013 Jun 18]. Available from: <http://www.mathworks.com/>
23. E-prime(Psychology software tools, INC) [Internet]. [cited 2013 Jun 18]. Available from: <http://www.pstnet.com/eprime.cfm>
24. Brainsight2(Rogue Research Inc) [Internet]. [cited 2013 Jun 18]. Available from: <https://www.rogue-research.com/>
25. Statistic Parametric Mapping (SPM8) [Internet]. [cited 2013 Jun 18]. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
26. Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect* 2011;1:13-36
27. Smith JF, Pillai A, Chen K, Horwitz B. Effective connectivity modeling for fMRI: six issues and possible solutions using linear dynamic systems. *Front Syst Neurosci* 2012;5:104
28. Heinen K, Ruff CC, Bjoertomt O, et al. Concurrent TMS-fMRI reveals dynamic interhemispheric influences of the right parietal cortex during exogenously cued visuospatial attention. *Eur J Neurosci* 2011;33:991-1000
29. Peters JC, Reithler J, Schuhmann T, et al. On the feasibility of concurrent human TMS-EEG-fMRI measurements. *J Neurophysiol* 2013;109:1214-1227
30. Ilmoniemi RJ, Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010;22:233-248
31. Bestmann S, Oliviero A, Voss M, et al. Cortical correlates of TMS-induced phantom hand movements revealed with concurrent TMS-fMRI. *Neuropsychologia* 2006;44:2959-2971
32. Li B, Daunizeau J, Stephan KE, Penny W, Hu D, Friston K. Generalised filtering and stochastic DCM for fMRI. *Neuroimage* 2011;58:442-457
33. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-2039
34. Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* 2005;1:e42
35. Behrens TE, Sporns O. Human connectomics. *Curr Opin Neurobiol*.2011 Sep 9.

A System for Concurrent TMS-fMRI and Evaluation of Imaging Effects

Jae-Chang Kim^{1,2}, Sunghyon Kyeong^{1,3}, Jong Doo Lee^{1,2}, Hae-Jeong Park^{1,2}

¹Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Nuclear Medicine and Severance Biomedical Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Division of Computational Sciences in Mathematics, National Institute for Mathematical Sciences, Daejeon, Korea

Purpose : The purpose of this study was to setup a concurrent transcranial magnetic stimulation (TMS)-functional MRI (fMRI) system for understanding causality of the functional brain network.

Materials and Methods: We manufactured a TMS coil holder using nonmagnetic polyether ether ketone (PEEK). We simulated magnetic field distributions in the MR scanner according to TMS coil positions and angles. To minimize image distortions caused by TMS application, we controlled fMRI acquisition and TMS sequences to trigger TMS during inter-volume intervals.

Results: Simulation showed that the magnetic field below the center of the coil was dramatically decreased with distance. Through the MR phantom study, we confirmed that TMS application around inter-volume acquisition time = 100 milliseconds reduced imaging distortion. Finally, the applicability of the concurrent TMS-fMRI was tested in preliminary studies with a healthy subject conducting a motor task within TMS-fMRI and passive motor movement induced by TMS in fMRI.

Conclusion: In this study, we confirmed that the developed system allows use of TMS inside an fMRI system, which would contribute to the research of brain activation changes and causality in brain connectivity.

Index words : TMS · Concurrent TMS-fMRI

Address reprint requests to: Hae-Jeong Park, Ph.D., Department of Nuclear Medicine and Severance Biomedical Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Yonsei-ro 50, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.
Tel. 82-2-2228-2363 Fax. 82-2-2228-2363 E-mail: parkhj@yuhs.ac