

청각 기능성 자기공명영상(Auditory Functional Magnetic Resonance Imaging) 연구, 어떻게 시작할 것인가

강원대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

남 의 철

Auditory Functional Magnetic Resonance Imaging : How to Begin

Eui-Cheol Nam, MD, PhD

Department of Otolaryngology, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

서 론

이비인후과 영역에서 청각 중추의 생리 및 병리에 대한 연구 기법으로써 기능성 자기공명영상에 대한 관심이 점차 늘어나고 있다. 이 글을 통해 청각 기능성 자기공명영상 연구에 대한 기본적인 이론과 더불어 실제로 연구를 시작하기 위해 준비할 사항들과 또 알아두어야 할 주의점들을 소개하고자 한다.

처음으로 연구를 시작하는 경우 필요한 이론과 실제 실험을 위한 안내서로써 추천하는 서적과 참고할 만한 website는 아래와 같다.

- Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Functional Magnetic Resonance Imaging. 1st ed. Sunderland, MA : Sinauer Associates Inc. ; 2004.

- Melcher JR, Talavage TM, Harms MP. Functional MRI of the Auditory System. In : Moonen CTW, Bandettini PA, editors. Functional MRI. 1st ed. Berlin, Germany : Springer-Verlag ; 1999. p.393-406.

- 실천응용을 중심으로 한 기능 자기공명영상 실험(유승식, 2001, 의학문화사)

- Cambridge 대학 Cognition and Brain Sciences Unit의 imaging wiki : <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/CbuImaging>

- UCLA Advanced Neuroimaging Summer School의 강의 slide 및 동영상 : http://summercourse.poldracklab.org/index.php/Schedule_2008

기능성 자기공명영상(fMRI) 연구의 장단점

인체를 대상으로 방사선 노출의 위험성이 없는 비 침습적인 연구가 가능하므로 인간의 기초 감각생리에서부터 정서반응 및 학습, 추리 등의 고급 인지기능에 이르는 의학적인 연구가 가능하다. MRI의 정밀한 공간 해상력을 이용할 수 있어 각 신경활동의 담당영역에 대한 지도화(mapping) 및 정량적 관찰이 가능하며 대뇌의 기능적 연관 부위들을 한번에 파악할 수 있다.

그러나 청각 뇌간 유발반응검사 등 전기생리학적 검사에 비해 시간적 해상도가 낮다. 영상획득 시간의 한계로 인해 fMRI 연구에서는 2초 정도가 최고의 시간적 해상도로서 가능하기 때문이다. 신경작용에 의한 이차적인 혈류역학적 변화를 감지하는 것이므로 신경활동이 흥분성인지 억제성인지 알 수 없다. fMRI 분석의 결과로 대뇌 부위 상호간에 기능적 연관성이 발견되는 경우, dynamic causality modeling을 통해 그 인과적 방향성을 추론하는 것이 가능하다는 주장이 최근 제기되고 있으나, 실제로 fMRI 활성화 영역들의 상호 연관성에 있어, 원심성 혹은 구심성에 대한 방향성의 정보를 얻기는 어려운 것 같다.¹⁾ MRI 금기에 해당되는 피험자의 경우에는 실험이 불가능하고, 정상의 피험자라 하더라도 좁은 scanner tube 안에서 조금도 움직이지 않고 유지할 수 있는 시간은 대개 1시간 이내이므로 1회 실험 시간에 제약이 있다.

BOLD(Blood Oxygen Level Dependent) Contrast

뇌활동의 변화에 따른 뇌 혈류의 변화, 정확하게는 oxy-hemoglobin의 농도 변화가 마치 endogenous contrast처럼 MR image signal의 변화로 나타나는데, 이를 BOLD(Blood Oxygen Level Dependent) contrast라고 하며 기능성 자기공명영상의 신호대비(contrast) 기전이 된다. 국소적 신경활동에 따른 산소요구량의 증가는 뇌 혈류의 증가를 초래한다. 대개 뇌 혈류의 공급량이 요구량을 초과하므로 오히려 국소적 oxy-hemoglobin의 농도가 상대적으로 증가하게 되며 이는 T_2^* 신호를 증가시키게 된다. 즉, 신경활동을 직접 나타내는 것이 아니라 대뇌 활동에 따른 대사 및 혈류역학의 국소적인 변화를 표현함으로써 신경활동을 반영한다. 그 중 spiking pattern의 action potential 보다는 뇌 혈류의 증가를 더 지속적으로 유도하는 local field potential(excitatory and inhibitory postsynaptic potential)을 더 잘 반영하는 것으로 알려져 있다.²⁾ Oxy-hemoglobin 농도 변화에 의해 유발된 local field inhomogeneity에 민감한 T_2^* -weighted image가 BOLD-contrast fMRI에 가장 흔히 사용된다.

EPI(Echo Planar Imaging) Sequence의 시간적 · 공간적 해상도

자극 후 5~6초면 정점에 이르는 BOLD signal의 변화를 검출하기 위해서 fast imaging sequence가 필요하므로, 이를 위해 한 번의 radiofrequency excitation만으로 2차원 image를 얻을 수 있는 EPI(echo planar imaging) sequence라고 하는 영상기법을 이용한다. EPI를 이용하면 1.5T scanner의 경우 한 slice를 약 100 msec(전체 뇌 용적은 2~3초)에 얻을 수 있는 빠른 시간해상도가 가능하지만, EPI는 임상적으로 이용하는 해부학적 MR 영상에 비

해 공간적 해상도가 현저히 떨어진다. 따라서 fMRI 실험의 결과로 얻어지는 활성화 영상들은 나중에 EPI에 공통의 좌표로 coregister시킨 고해상도의 해부학적 영상에 overlay시켜 해부학적 영상의 구체적인 공간정보를 이용한다(Fig. 1). 또한 EPI를 얻는 동안 전류가 코일을 통과하면서 scanner noise를 발생시키므로 청각 fMRI연구에서 EPI 영상획득 시간은 특별한 의미를 갖는다. 한편, BOLD-contrast의 공간 해상도는 장비의 signal-to-noise ratio(SNR)에 의존하며 SNR은 MRI 장비의 자기장 크기에 비례한다. 1.5 T scanner의 경우 단위 화소인 voxel의 크기가 1.5×1.5 mm 이고 slice thickness가 3 mm 정도면 거의 최상의 공간 해상도($1.5 \times 1.5 \times 3$ mm)로 간주할 수 있다.

Auditory fMRI의 특성과 준비사항

준비사항

fMRI-kit

fMRI연구에 필요한 자극이나 지시사항을 피험자에 presentation하는 hardware와 software가 MRI장비 구입시에 함께 들어와 있는지 확인해야 한다. 이 kit에는 대개 시청각 자극에 필요한 headset, sound amplifier-module, video projector, 피험자 반응 계측기(주로 finger pad) 등의 hardware가 포함되고, 자극(또는 과제수행) paradigm을 만들고 이로부터 imaging-triggering signal을 scanner에 보내 자극 paradigm과 imaging이 synchronization 되도록 scanner와 연결된 software들이 포함되어 있다. 대표적인 software로써 E-prime(<http://www.psnet.com/products/e-prime>)과 Presentation(<http://www.neurobs.com>) 등이 쓰인다. 이러한 program을 사용할 때 주의할 점은, 외부에서 만든 sound(or video) file을 link시켜 사용하게 되는데, 이런 파일을 upload하느라 미세한 delay가 발생하여 점차 정확한 imaging time이 지켜지지 않게

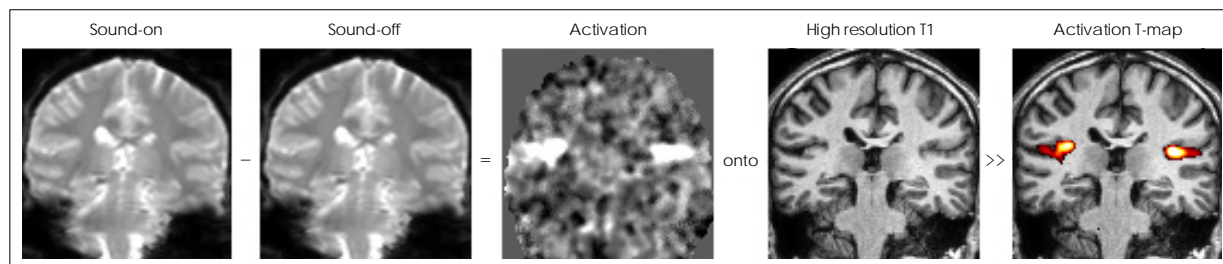


Fig. 1. Generation of activation-map. Through statistical procedures, comparison of functional images (each of sound-on and -off, respectively) produces a black-and-white activation map. When this activation map is overlaid onto the high resolution anatomic image, the activated areas (whitest areas) are colored according to their statistic values.

된다는 점이므로, 이 문제의 해결책을 software 구입시에 제공받아야 한다. 실제로 이러한 오류를 피하기 위해, 휴식기를 포함한 전체 자극 paradigm을 한 파일로 제작한 후, imaging과 동시에 파일을 시작할 때(예시한 software들 대신) 수신호를 사용하는 연구소들도 아직 많이 있다.

자극 음의 제작

On-line에서 무료로 제공되는 sound generator를 이용하면 어렵지 않게 broad or narrow band noise, pure-tone 등의 자극 음 파일을 만들 수 있는데, 그 중 Goldwave (<http://www.goldwave.com>) program이 사용하기에 간편하다.

Sound measurement and delivery system

기존의 fMRI-kit은 주로 자기장 환경에 안전한 air-filled tube를 이용해서 자극 음을 전달하는데, 많은 연구자들이 아직도 이 방식을 쓰고 있으므로 사용에 무리가 없어 보인다. 그러나, 실제로 이 방식은 좌우로 tube가 나누어지기 전에 서로 인접한 부위에서 좌우 cross-talk가 발생하므로 양쪽 귀에 소리를 서로 다르게 주려 할 경우 문제가 있다. 또한 tube를 뚫고 환경 소음이 침투한다. 따라서, MR image에 영향을 주지 않는다는 것만 확인되면 electrodynamic cable을 이용하는 것이 좋다.

청각 fMRI연구에 있어 가장 중요한 문제 중 하나는 MRI room내부에서 피험자의 청력 역치를 측정 후, 역치상(supra-threshold) 정확한 크기의 자극 음을 전달할 수

있어야 한다는 것이다. 이를 위해 scanner 외부에 자극 음의 크기를 dB단위로 조절하는 장비를 제작해서 연결하는 방법을 사용하거나, 피험자의 headset 또는 ear-plug내에 아예 MRI-compatible microphone을 설치하여 음 크기를 측정하며 조절하는 것이다. 두 번째 방법이 피험자의 귀에 전달되는 음의 실제 크기를 알 수 있으므로 더욱 정확하다(Fig. 2). 특히 EPI를 얻기 위해 bird-cage형태의 head-coil을 씌우는 경우 머리가 큰 피험자는 headset이 압박을 받게 되어 전달되는 음의 크기가 외부에서 계산한 것보다 훨씬 커지게 되는데, 수신기를 headset내에 장착한다면 이런 문제도 피할 수 있다. 또한 피험자의 귀에 전달되는 환경 소음의 크기도 동시에 알 수 있으므로 실험 환경의 청각학적 조건을 기술할 때 편리하다. 다만 이를 위해서 headset 안에 금속성분이 전혀 없는 optical microphone을 설치해야 한다.³⁾

fMRI-data analyzing software

MATLAB(<http://www.mathworks.com>)

Image data는 slice를 여러 장 겹쳐놓은(stacked) 3차원의 matrix며 x, y축은 공간상 좌표가 되고 z축은 해당 slice의 시간적 순서가 된다. 그리고 영상신호값이 곧 matrix값이 되므로 필요한 부위(좌표)에 해당하는 값의 추출 및 연산이 가능하다. 이러한 행렬식의 연산은 MATLAB이라는 공학 program을 이용하여 수행한다. 아래에 소개하는 SPM 등 fMRI data 분석을 위한 전문 software들은 대부분 이 MATLAB을 통해 연동되는 방식이므로 MATLAB을 구입하지 않으면 연동되는 무료 software들을 사용할 수 없다.

MRicro(<http://www.sph.sc.edu/cmd/rorden/micro.html>)

fMRI data는 scanner로부터 .dcm(dicom) file의 형식으로 생성된다. MRicro는 MR image의 대부분 파일형식에 대해 viewer기능을 하고, 이를 추후에 분석하여 program에 맞는 형식(SPM의 경우 analyze format)으로 묶어서 변환시켜주기도 하며, image상에 원하는 영역을 그려 region of interest(ROI)로 정의할 수 있게 해주는 무료 프로그램이다.

SPM(statistical parametric mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)

fMRI 분석을 위한 가장 대표적인 software로 fMRI, PET, EEG의 data분석이 단계별로 거의 자동화되어 있다.

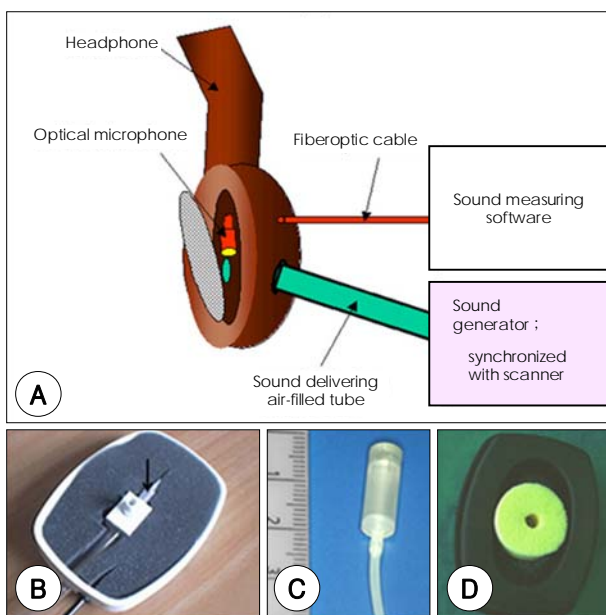


Fig. 2. Optical microphone integrated into a headphone.³⁾

그러나 각 단계에 입력해야 할 변수를 결정하기 위해서는 이 software의 분석과정에 대한 이해가 필요하다. Software와 manual을 다운받아 sample data로 연습해보고 의 문점에 대해서는 email-forum 이나 매년 개최되는 SPM work-shop을 통해 질문에 대한 답을 얻을 수 있다. 현재 SPM8이 최신의 version이나 아직 SPM2가 더 많이 사용된다. 다음으로 Brainvoyager (<http://www.brainvoyager.com>)라는 유료 프로그램이 많이 이용되며 user-friendly 인 측면이 강하다.

영상 자료 분석가

자료를 분석하는 사람의 역량이나 분석 방법에 따라 결과에 큰 차이를 보이는 것이 fMRI연구의 특징이다. 그러므로 자료의 분석을 실험 전체에 들인 것보다 더 많은 시간을 들여 여러 가지 변수를 달리 적용시켜 보면서 최적의 결과를 산출할 분석 방법을 찾는 과정을 겪게 된다. 물리학 또는 컴퓨터 프로그래밍을 기반으로 영상 자료 처리에 경험이 있는 전문 인력을 구할 수 있다면 위에 언급한 software의 활용 및 응용을 통해 체계적인 분석이 보다 용이할 것이다.

영상의학 분야와의 공동 연구

뇌 신경계 전문 영상의학 연구자의 참여는 연구의 성공을 위해 필수적이다. MRI 장비의 사용뿐만 아니라 image quality control과 뇌 영상 자체에 대한 전문적 조언을 얻기 위해 영상의학 분야 counterpart의 역할은 대단히 중요하다.

주의사항

Hyperacusis(reduced sound-tolerance)의 screening

Multiple sclerosis나 brainstem infarction 등 청각 중추 경로에 영향을 주는 신경질환 외에도 hyperacusis(청각과민증)는 반드시 screening해야 할 질환이다. 청각과민증은 스웨덴과 폴란드 인구의 8~15%가 겪는 흔한 증상이며, 청력이 정상인 경우에도 관찰될 수 있다. 특히 이명 환자에서 청각과민증이 동반되는 경우는 40% 정도이고 청각과민증을 주소로 병원을 찾은 환자의 86%에서 이명이 동반된다고 하므로 두 증상의 기전에 연관성이 있을 것으로 추측하고 있다.⁴⁾ 청각과민증이 문제가 되는 이유는 자극 음의 과도한 activation이 fMRI에서 보이기 때문이다(Fig. 3). 실제로 이명에 대한 대표적인 fMRI연구에서 “건측보다 이명측 하구(inferior colliculus)에서 자극 음에 의한 활성화가 크다”고 보고하였다가, 최근 같은 연구팀의

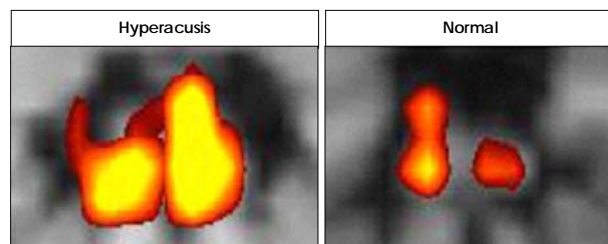


Fig. 3. Activation in the inferior colliculi (IC) of hyperacusis-group and normal subjects.⁵⁾ The two groups have normal hearing thresholds (<20 dB HL) at all tested frequencies. The IC of the subjects with hyperacusis showed greater activation in response to 50 dB SL-broad band noise.

재실험에서 이런 차이는 이명이 아니라 동반된 청각과민증에 의한 것으로 밝혀진 바 있다.^{5,6)} 청각과민증의 진단 기준이 아직 확립되지는 않았으나 대개 Loudness Discomfort Level(LDL) test에서의 불쾌 역치 90 dB 미만으로 screening할 수 있다.

환경 소음의 해결방안

청각 fMRI연구의 가장 어려운 장애는 scanning room 내부의 환경소음문제로 생각되어 왔다. 환경소음은 두 종류로, 냉각 pump에서 발생하는 저주파수의 pulsing noise와 코일에서 발생하는 110~130 dB SPL(굴착기 소음과 유사한 크기)의 scanner noise이다.⁷⁾ 냉각 pump의 소음은 단순히 pump작동을 중지시키면 해결된다. 단, magnet core의 온도가 상승하게 되므로 1~2시간 이상 pump를 끄려 한다면 얼마나 오랫동안 pump를 꺼도 되는지 장비회사의 기술 지원부에 미리 문의해서 확인하는 것이 안전하다. 피험자의 청력 역치를 측정하고 자극 음 크기의 적정성을 확인하는 동안 pump를 켜다가, imaging protocol을 setting하고 해부학적 imaging하는 동안은 꺼두고 functional imaging을 시작할 때 다시 꺼두는 것이 magnet core의 온도 유지에 도움이 된다. 이 온도가 상승하면 image signal 자체에도 영향을 준다.

기존의 연구들 중에는 ‘scanner noise는 늘 일관되게 지속되는 인자이므로 음 자극기와 휴식기 사이의 차이를 검출하는 데는 영향을 주지 않는다’고 생각한 경우가 있었다. 이러한 연구들에서는 scanner noise의 영향이 사라지기 전(2~3초 이내)에 다음 imaging을 반복하는 오류를 거듭한 예가 많다. 그러나, 소음의 효과는 자극 음 반응에 대해, masking, habituation, saturation 등의 간섭을 일으킨다. 또한 소음 환경하에서 자극 음에 집중하는 것은 대뇌의 주의 집중 부담을 크게 요구하므로 조용한 환경에서의 실험과 전혀 다른 결과를 초래한다.^{8,9)} 따라서, scanner noise를 줄이려는 여러 가지 시도가 계속 이루어져 왔다. 그 중 대

표적인 방법들이 a) passive noise protection, b) active cancellation, c) avoiding noise frequency, d) sparse temporal imaging 등이다. 수동적 차폐 방법으로 earmuff와 ear plug를 모두 착용해도 40~45 dB 정도의 차폐효과만 얻을 수 있었고, 두부와 신체표면을 통해 전달되는 소음은 차폐가 어려워 여전히 65~70 dB 정도 크기의 소음은 남는다고 알려져 있다.¹⁰⁾ 소음의 위상에 반대되는 음파를 이용하는 active cancellation은 0.5~3 kHz 범위에서 수동적 차폐보다 약 30 dB 이상을 더 감쇄시킬 수 있으나, 별도의 장비가 필요하고 실험마다 긴 시간의 calibration이 필요하다는 번거로움 때문에 실제로 많이 사용되지 않는다.¹¹⁾ Scanner noise의 중심주파수는 장비, 해상도, imaging sequence 등에 따라 조금씩 다르지만 대개 1~1.5 kHz 범위이므로 이 주파수 영역의 자극 음 사용을 피하지는 방안이 제시되기도 하였으나, 이 경우에는 사람의 음성을 자극음으로 사용하기가 어려워 언어를 사용하는 인지 기능 연구가 불가능해진다. 소음의 영향이 모두 지나간 다음에 imaging을 하려면 우선 소음발생시간(=영상획득시간)을 단시간내로 압축시켜야 하고(clustered acquisition), 둘째, 상대적으로 긴 영상주기가 필요하다(sparse sampling). 이런 목적을 위해 새로이 개발된 imaging 기법이 sparse temporal sampling이다.¹²⁾ Fig. 4에서 보듯이 고전적인 imaging 방식(DVA)은 한 volume의 slice들이 전체 영상주기에 고루 분포하므로 소음이 그치는 기간이 전혀 없다. 이에 비해 clustered acquisition은 slice들을 한번에 몰아서 얻음으로써 남은 시간은 noise-free period가 되며, 영상주기(TR)를 10초 이상으로 길게 함으로써 소음에 의한 혈류역학 반응이 거의 소멸된 후에 영상을 얻는 것이다. 자극

음을 noise-free(silent) period에 줄 수 있으므로 silent imaging이라고도 한다. 소음의 영향을 피하기 위한 여러 special imaging protocol의 특성에 대한 연구도 이미 청각 fMRI의 특수연구 분야로 정착되어 있다.^{13,14)} 종합해서 볼 때, 현재는 수동적 차폐와 sparse temporal imaging을 함께 이용하는 방식이 가장 널리 이용되고 있다.

음 자극 방식의 결정

자극 음의 종류와 크기

크기가 작은 뇌간 청각중추의 활성화를 관찰하려면 가능한 많은 신경조직이 동원되도록 broad band의 noise나 음악을 이용하는 것이 효과적이다. 다만 청각중추의 tonotopic arrangement를 연구하려 한다면 narrow band의 modified tone 또는 pure-tone을 사용해야 할 것이다. 청각피질에는 하나가 아니라 최소 6개 영역이 각자 독립적인 tono-

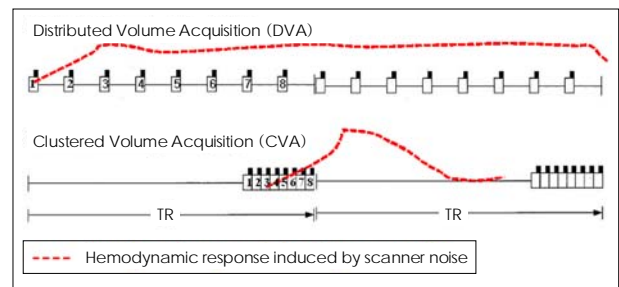


Fig. 4. Hemodynamic response induced by scanner noise and patterns of image acquisition in DVA and CVA (modified from Edmister's diagram).¹²⁾ All slices of an image volume spread over a repetition time (TR) of imaging in DVA, while they flocked in a limited period of time in CVA. Thus, CVA could provide long silent periods between scans.

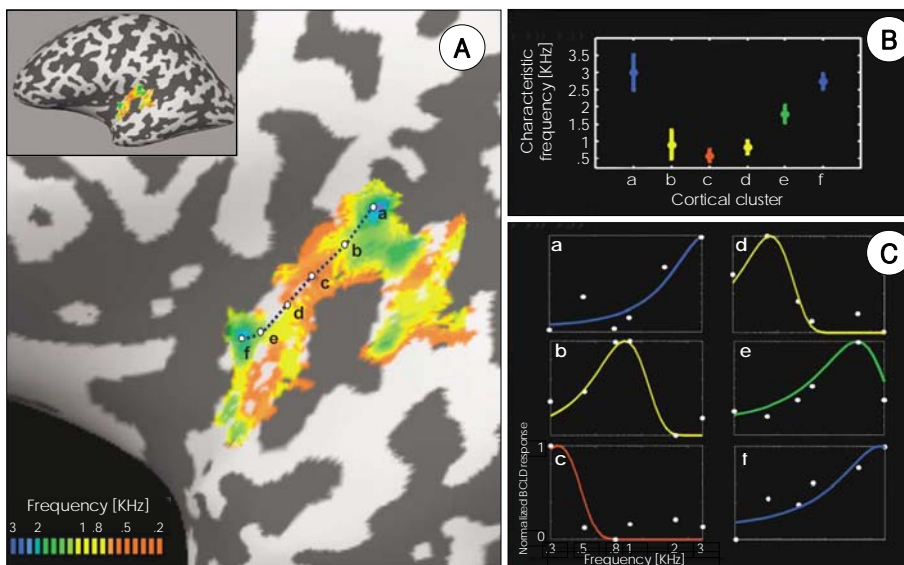


Fig. 5. A fMRI study demonstrating frequency-selective responses (tonotopy) in the primary auditory cortex (PAC).¹⁶⁾ A : A best-frequency map with six frequencies (0.3, 0.5, 0.8, 1, 2, and 3 KHz) acquired from a subject : Color indicates the stimulus frequency that evoked the highest BOLD response. B : Average best-frequency in a set of 5 mm² cortical clusters (a, b, c, d, e, and f) located in the activated PAC. C : Frequency tuning curves for highly selective voxels from the clusters.

topic foci들을 갖고 있으므로¹⁵⁾ 이를 지도화하려면 공간 해상도가 뛰어난 장비가 유리하다. 예를 들어 7T scanner를 이용한 event-related design의 tonotopy 연구는 각 주파수에 대한 세밀한 공간적 지도를 제시한 바 있다(Fig. 5).¹⁶⁾

청각중추의 활성화 정도는 자극 음의 크기와 연관이 있다. 경험적으로 대개 50 dB SL 정도면 뇌간에서도 의미 있는 activation이 나타나기 시작하며, 70~80 dB SL 정도면 최대 활성화를 보인다. 개체간의 차이와 청각과민증 유무에 따라 다르지만, 80 dB SL을 초과하면 saturation되어 오히려 activation이 감소할 수 있고 큰 소음으로 인한 심리적 스트레스가 심해져 연구를 중단하는 경우도 발생한다. 예민한 피험자는 자극 음에 대한 annoyance가 limbic system에 반영되어 limbic activation이 auditory activation보다 더 뚜렷하게 나타날 수 있다. 지속적 잡음에 대해서는 청각피질 같은 상위 청각중추일수록 saturation을 보이며, 자극이 단속적이 되면 이런 saturation 경향이 감소한다. 자극 음의 amplitude, bandwidth, 그리고 repetition rate가 각 청각 중추들의 활성화와 saturation에 미치는 영향에 대한 연구들이 잘 알려져 있다.¹⁷⁻²⁰⁾

지속적 잡음을 자극 음으로 사용하는 경우 피험자가 지루해져 집중력을 잃는 것을 피하기 위해서, 자극 음 중간에 다른 음이나 짧은 mute 기간을 삽입하여 이를 인지하도록 하는 과제(auditory task)를 주는 것이 도움될 거라고 생각할 수 있다. 그러나 이런 경우 task의 목표 음은 대개 oddball(frequent consistent stimuli의 흐름 속에 섞여 있는 infrequent target)로 작용하게 되어 mismatch negativity나 P300과 같은 특수한 형태의 event-related potential을 유발하게 된다. Oddball-paradigm의 자극 방식이 되면 목표 음 이외의 자극 음에 대한 반응은 억제된다. 이렇게 되면 원래 측정하려던 자극 음의 반응이 주의 집중 유지를 위해 삽입한 목표 음 때문에 훨씬 감소하게 되므로, 두 종류 이상의 자극 음을 사용하려 할 경우에는 혹시 의도하지 않은 oddball-paradigm을 만들지 않도록 주의해야 한다.²¹⁾

Study design : blocked vs. event-related

fMRI 연구에서 study design의 효율성은 실험 성공여부를 결정하는 최초의 요소이자 가장 중요한 조건이다. 제한된 시간 내에 가능한 많은 image를 얻음으로써 statistical power를 최대화하는 것이 고전적인 효율성의 개념이었고, 이에 가장 충실한 방안이 blocked-design이다(Fig. 6). 즉 자극-block과 휴식-block을 번갈아 주면서 짧은 간격으로 여러 번 image를 얻는 방식이다. 10~30초의 자극-block 동안 자극을 지속하거나 동일자극을 여러 번 반복

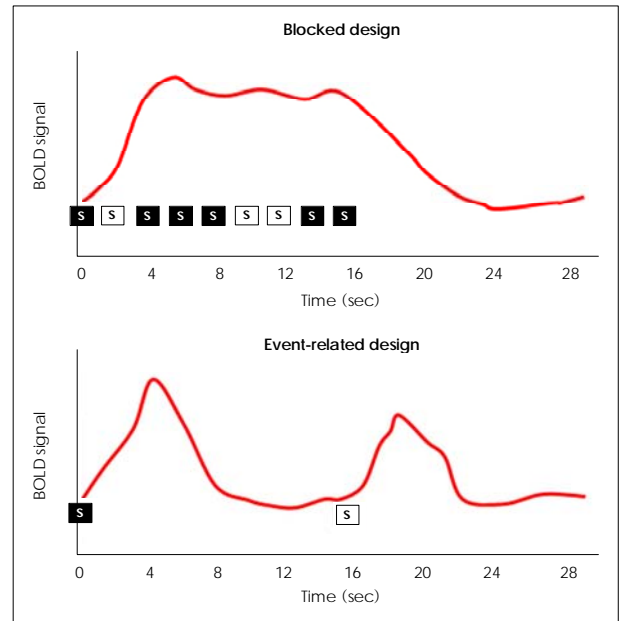


Fig. 6. Hemodynamic responses in a blocked and an event-related design. In the blocked-design, repeated stimuli could provide a sustained (and/or enhanced) response, whereas in the event-related, each hemodynamic response induced by a single stimulus could be preserved.

한다. 이에 비해 event-related design은 1회의 짧은 자극에 의한 hemodynamic response를 감지해내며 이 반응이 사라진 후, 휴식기의 상태를 imaging하거나 다른 종류의 자극 event를 준다. Blocked-design에서는 연속된 자극으로 인해 반응들이 중첩되면서 연장되어 activation을 검출할 확률이 커지게 된다. 그러나 event design과 달리 hemodynamic response의 시간적 변화는 검출해낼 수 없다. 최근 영상 장비의 발달로 SNR이 높아지면서 이러한 효율성의 관점에서 비교적 자유로워져 event-related design의 연구가 늘어나는 추세이다. 청각피질은 쉽게 activation을 관찰할 수 있으므로 design 종류에 크게 구애 받지 않아도 되나, 뇌간 청각 중추의 반응을 관찰하려 한다면 보다 강력한 blocked-design이 실패할 확률이 작고 지속적인 광대역 잡음이나 음악을 자극 음으로 권할 만하다.

Cambridge대학의 Cognition and Brain Sciences Unit에서 상기시키는 study design의 원칙은 다음과 같다.

- 1) Scan for as long as possible : 가능한 많은 data-point를 얻어 통계적 유의성을 높이기 위해서이다.
- 2) Keep the subject as busy as possible : 지루하거나 한가하면 집중력이 떨어져 잠들게 된다.
- 3) Do not contrast trials that are far apart in time : 비교할 image사이에 크게 시간적 차이가 나는 경우에는 image의 global signal level이 달라진다. 이 부분을 수학

적으로 drift-correction 할 수 있으나, 피험자의 집중력이 나 performance가 달라지는 것은 피할 수가 없다.

4) Randomize the order, or SOA, of trials close together in time : 자극 또는 과제의 시점을 피험자가 예측하지 못하게 해야 집중도를 유지할 수 있다. 주의 집중을 유지시키기 위해서 연구의 목적이 되는 뇌 기능과 관계없는 별도의 과제를 수행하도록 하는 경우가 흔하다. 예를 들어 음악을 듣는 청각 실험에서 간단한 visual task - 예를 들어, 작은 cross 형태를 보여주면서 가끔 그 색깔이 바뀔 때에 반응하도록 하는 - 를 주기도 한다. SOA는 원래 Stimulus Onset Asynchrony를 뜻하며 SPM을 이용한 분석시, 자극 또는 휴식기의 시작 시점으로 입력해야 하는 변수를 의미한다.

Imaging of Subcortical Auditory Centers

뇌간 청각중추 기능의 영상화는 청각 fMRI 연구의 난제로 여겨져 왔다. 그 이유는 우선 뇌간 청각 중추의 크기가 작아서 공간 해상도의 개선이 필요하였고, 둘째로, 뇌간 주변의 큰 혈관들(vertebra-basilar arteries)이 심박동에 따라 뇌간을 요동치게 하므로 안정된 영상을 얻기가 어렵기 때문이었다. 심박동에 의한 뇌간의 움직임은 주로 cephalocaudal and lateral direction이며 피질 움직임의 속도가 0.5 mm/s 이하인데 비해 뇌간의 상하운동 속도는 약 2 mm/s에 이르므로 이러한 급격한 움직임이 뇌간의 안정적 영상을 얻는 데 장애가 되는 이유로 알려져 있다.²²⁾

뇌간의 청각중추에는 cochlear nucleus(CN), superior olivary complex(SOC), inferior colliculus(IC)와 medial geniculate body(MGB) 등이 포함한다. CN는 음 신호의 청각학적 특성을 전달하는 ventral nucleus와 공간적 정보를 전달하는 dorsal nucleus로 나뉘며 tonotopy의 특성은 ventral nucleus 쪽이 강하다.^{23,24)} SOC는 소음 환경에서 목표 음을 선택적으로 들을 수 있도록 하는 efferent cortical control을 받아 olivocochlear tract를 통해 cochlear hair cell의 기능을 조절한다.²⁵⁾ IC는 청각 fMRI 연구에서 일관되게 활성화를 얻을 수 있는 뇌간 구조물이다. 오래 전부터 IC가 대뇌 전체 조직 중 면적당 뇌 혈류량과 대사율이 가장 높은 부위로 알려져 왔으며, 이런 요인이 IC가 뇌간의 작은 중추로 CSF space에 접해 있으면서도 fMRI에 유리한 부위일 수 있게 한다.^{26,27)} IC는 하부 청각으로, 청각피질, 운동중추 사이를 연결하는 central hub로 간주된다: lateral lemniscus의 ascending fiber의 종착지이면서 청각피질의 descending fiber가 높은 밀도로 innervate하

고 있고, 좌우 IC 사이의 local connection도 존재한다. IC는 단순히 청각 신호를 매개하는 역할 외에, dorsal CN의 구심성 경로를 통해 체성 공간감각정보(somatosensory input)도 받아들임으로써 multimodal sensory integration에 관여한다.²⁸⁾ MGB는 auditory thalamus의 일부로서 청각피질로 음 신호를 전달할 뿐만 아니라 thalamo-thalamic tract를 통해 직접 limbic system으로 전달하므로 소리에 대한 정서적인 반응에 직접 관여하는 중추이다.²⁹⁾ MGB가 2~3 cm로 가장 크고 IC와 CN가 1cm 내외로 일차 청각 피질의 10~20%의 크기에 지나지 않아 fMRI에서 활성화의 감지가 어렵다. 또한 IC를 제외하고는 주변과의 경계가 뚜렷하지 않아 localization이 쉽지 않다. Localization을 위해 피질부위는 영역별로 segmentation된 digital atlas에 적용시킬 수 있지만 뇌간의 구조물에는 이런 자동화된 위치정보를 이용할 수 없다. 따라서, 뇌간 청각 중추의 localization은 주로 해부학적인 atlas를 기준으로 각자의 방식을 개발해서 사용하는 경우가 흔하다.^{18,19,30)}

심장주기와의 동조화(Cardiac gating)

심박동에 따른 뇌간 움직임의 영향을 최소화하기 위해 도입된 영상방법이 cardiac pulse-triggering method이다. 즉, 무선 EKG 전극이나 pulse-oxymeter를 피험자에 부착하고, cardiac pulse의 신호를 받아 심장주기의 일정한 시점에서 image를 얻도록 하는 방법이다. 그 결과로 보다 안정적으로 뇌간 구조물의 activation을 얻을 수 있다. 즉, 영상주기 사이에 영상신호의 표준편차가 감소하여 SNR이 개선된다고 알려져 있다.³⁰⁾ 이러한 physiologic signal-triggering의 문제점은 심박동 신호를 송출하는 무선 장비와 scanner에서 이 신호를 수신하는 sensor가 필요하며, 결과의 분석시에 영상주기가 일정하지 않아 영상주기마다 달라지는 T1-relaxation time의 편차를 평균값으로 보정해주어야 한다는 점이다. 최근, 3T scanner로 개선된 SNR을 제공할 수 있다면 cardiac-gating의 번거로움 없이 만족스런 뇌간 청각 중추의 활성화를 얻을 수 있고, 이 방법을 임상적으로 적용할 수 있다는 연구 보고가 있다.³¹⁾

결론적으로, 1) SNR이 높은 장비로, 2) 충분히 큰 자극 음을 이용하면서, 3) 자극 반복횟수를 늘려 통계적 의미를 높인다면 cardiac gating 없이도 만족스런 결과를 얻을 수 있다고 생각된다. Groningen대학 Lavinia Slabu의 dissertation paper(chapter 2)는 뇌간 청각 중추에 대한 기존 fMRI 연구 방법과 그 결과들을 일목요연하게 정리하여 참고할 가치가 크다(<http://dissertations.ub.rug.nl/faculties/science/2008/l.m.slabu>).

Imaging plane for visualizing auditory centers

대부분의 fMRI연구들이 anterior and posterior commissure를 연결하는 선을 기준으로 하여 axial plane의 영상을 얻고 있다. 그러나 superior temporal area의 auditory cortex (AC)와 뇌간 청각중추를 함께 영상화 할 목적이라면 near-coronal section이 가장 효과적이다. IC와 CN를 연결하는 선에 평행한 plane으로 image를 얻으면 CN-IC와 SOC-MGB-AC가 각각 동일한 image상에 위치하게 되므로 적은 수의 slice내에 주요 청각 중추들을 모두 포함시킬 수 있다(Fig. 7). 뇌간에서 CN의 위치는 ponto-medullary junction 높이에서 가상선상의 뒤쪽 1/3에 위치한다. 다만 near-coronal plane의 image data는 분석용 software의 default 방향(대개 axial임)과 다르므로 방향이 서로 일치하도록 수정할 필요성이 생긴다.

실제 Imaging

일반적으로 Localizer → High resolution T1 (anatomic sagittal) imaging → Functional imaging(EPI)의 순서로 이루어진다. 대개 전체 functional imaging을 1시간 내에 끝내도록 design 하되, 이를 5~10분 내외의 여러 개 run으로 나누어 시행하는 것이 필요한 이유는 run이 끝날 때마다 피험자가 이완할 수 있고, 피험자의 상태와 자극 음이 정확하게 전달되었는지를 확인할 수 있기 때문이다. 또

scanning time이 한번에 너무 길어지는 것을 방지할 수 있기 때문이기도 하다. 피험자에게 실험 내용을 설명하는 자필 동의서를 받으면서 반드시 MRI screening sheet 등을 이용해 check list로써 확인하는 것이 안전에 필수적이다 (http://www.advantagemri.com/forms/MRI_Patient_Screening_Sheet.pdf 참고). Imaging 기간 중에는 반드시 모니터 화면을 통해 피험자의 상태를 주시해야 하며 응급 상황에 대한 교육 및 준비가 이루어져야 한다.

fMRI Data의 분석(SPM을 중심으로)

Preprocessing of data(분석을 위해 data를 손질함)

Image data의 형식 변환

MRicro나 다른 image-format conversion 프로그램을 이용하여 slice들이 acquisition단위의 volume으로 묶인 Analyze format으로 변환한다.

Motion-correction

피험자의 머리를 headband 등으로 고정하고 움직이지 말라고 사전에 주의를 주더라도 조금씩은 두부의 이동이 발생한다. 이를 수정하기 위해 대개 가장 처음 촬영한 image를 기준으로 x, y, z축에 대해 직선 및 회전의 6 방향으로 재정렬(realignment) 시킨다. 2~3 mm 또는 2~3 degree

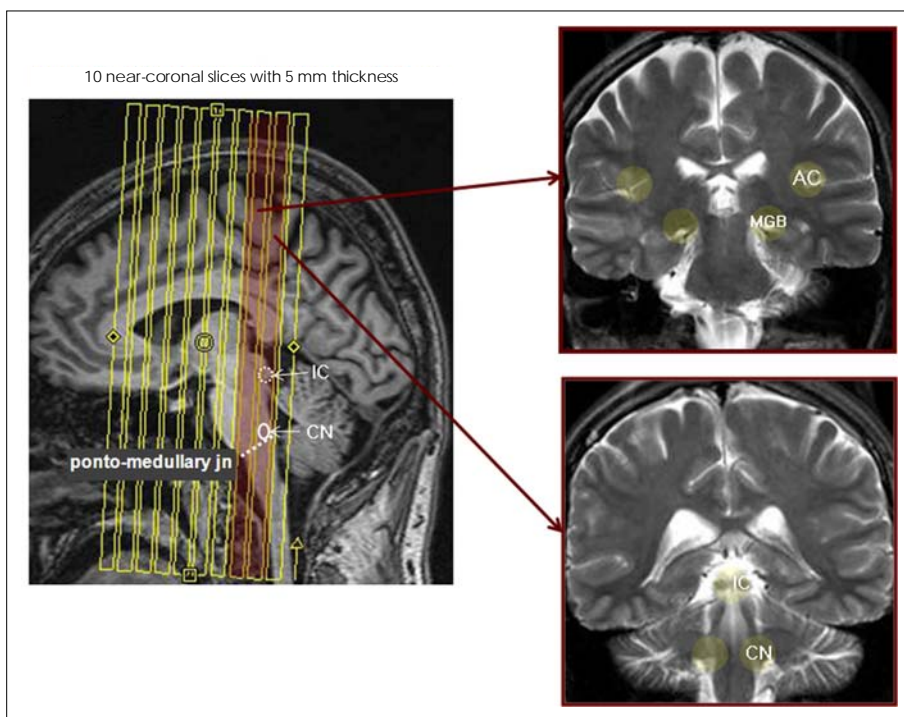


Fig. 7. Imaging plane for visualizing cortical and subcortical auditory centers. The imaging plane parallel to an imaginary line through IC and CN is favorable for locating CN and IC on the same image, and also for SOC, MGB and AC seen together. The CN locates at the level of ponto-medullary junction in the posterior third of the brainstem.

이내의 이동은 이 방식으로 수정이 가능하지만 그 이상이라면 그 data는 버리는 것이 낫다.

Coregister와 spatial normalization (표준 좌표로의 정규화)

EPI와 해부학적 영상은 해상도가 다르므로 coregister를 통해 해상도와 위치를 서로 일치시킨다. 대개 해부학적 영상의 해상도를 낮춰주는 경우가 많다. 개인별로 대뇌의 크기와 모양이 다르므로 이를 표준화된 형태로 바꾸어 주는 과정이 공간 정규화(spatial normalization)다. 공간 정규화에 사용되는 표준 좌표로써 Talairach 좌표가 가장 먼저 만들어졌으며, 근래에는 McGill 대학에서 만든 Montreal Neurological Institute(MNI) 좌표가 가장 많이 이용된다. 이런 공간 정규화 과정을 거침으로써 실험 대상 그룹 전체를 대표하는 하나의 data set을 만드는 것이 가능하고, 의미 있는 활성화의 위치를 표준 좌표로 기술하는 것이 가능하다. 그러나 이 과정에서 대뇌 영상의 크기와 형태가 원래의 것과 달라지므로 BOLD-signal도 조금씩 함께 변형된다. 이런 이유로 공간 정규화를 하지 않고 각 피험자별로 결과를 처리해야 한다는 주장도 설득력이 있다.

Smoothing

MR 영상의 각 voxel은 격자화 되어 있으므로 활성화 영역도 사각형들이 합쳐진 모양으로 나타나게 된다. 이를 Gaussian kernel을 통과시켜 비격자화 하여 활성화된 voxel의 인접 voxel에도 약하나마 활성화가 나타나도록 smoothing하는 과정이다. Smoothing 과정은 data가 모수 통계(parametric statistic)의 전체 조건인 normal distribution을 하도록 하며, brain의 개별 gyrus에서 발생할 수 있는 미세한 공간정규화(spatial normalization)의 오류를 보정하는 역할을 하기도 한다.

결과의 분석

fMRI 결과로부터 무엇을 알 수 있고, 또 알아야 하나

Location of activation(mapping)을 알기 위한 통계적 분석
“General Linear Model(GLM) Analysis를 통해 contrast T-map을 얻는다.”

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n + \varepsilon$$

이 GLM 방정식에 의해 영상분석을 위한 design ma-

trix가 형성된다. 간단히 설명하자면, 영상 data에는 우리가 알고자 하는 변수 즉, 음 자극의 영향 이외에도 두부의 움직임, 호흡과 심박동에 의한 signal drift, scanner의 전 반적 자기장 변화... 등 원치 않는 noise들이 섞여 있다. 관찰되는 영상신호(y)의 구성에서 이러한 noise(residual, ε)를 최소화하면서 각 실험변수(x)에 대한 weighting 정도를 β 값으로 결정해 준다. 이 matrix로부터 각각의 β -image들을 생성하고, 자극기와 휴식기를 대표하는 β -image들로부터 contrast-map이 만들어진다. 모수(parametric, ex : SPM) 또는 비모수(non-parametric, ex : SnPM) 통계방식을 이용하며 화소단위(voxel-to-voxel)로 비교하여 자극-휴식기의 의미 있는 차이를 보이는 voxel들만을 통계적 유의성에 따라 색깔로 나타낸 것이 activation-map(활성화 공간 지도)이 된다. 즉, location of activation의 정보가 이 과정에서 얻어진다. 여기서 주의할 점은 한번에 수백 개 이상의 voxel을 동시에 비교하므로 multiple comparison에 의한 false-positive rate가 증가한다는 점이다. 이것을 교정한 것을 보통 corrected p -value라고 하며 결과를 기술할 때 correction 여부를 병기하는 것이 원칙이다.

Group-data analysis(fixed-effect vs. random-effect analysis)

fMRI 결과의 분석에 있어 개인의 반응양상을 알아보기 위한 분석(first-level analysis)만으로 연구가 종료되는 경우도 있으나, 일반적으로 여러 피험자를 포함하는 group의 특성을 대표하는 공통된 반응을 알아보기 위한 분석(second-level analysis)이 필요하다. Group-data 분석 방법 중 전체 피험자들의 data를 모아서 마치 하나의 data처럼 통계분석 설계에 모두 포함시켜 한번에 분석하는 방식을 fixed-effect analysis라고 하며, 이 방식은 피검자의 숫자만큼 통계적 유의성이 단순히 증가하는 효과를 보이게 된다. 그러므로, 그 분석 결과에 대한 해석은 해당 피험자 집단에 대해서만 국한된다. 즉, “10명의 청각장애아에 대한 청각피질 반응연구”라는 주제의 fMRI연구가 있다면, 그 실험에 참여한 10명에 대해서만 연구 결과가 의미가 있는 것이지, 청각장애아 전체를 대표하는 결과라고는 말할 수 없다. 반면에 각 피험자의 data에 대해 각각 통계분석을 시행하여 생성된 contrast-image들을 모아서, one sample T-test로 분석하는 경우, 이것을 second-level analysis 또는 random-effect analysis라고 하며, 이 분석의 결과는 연구대상이 모집단으로부터 비작위적으로 추출(random sampling)된 경우라면 인구학적 대표성을 띠

게 된다. 즉 “10명의 청각장애아에 대한 청각피질 반응연구” 결과가 second-level analysis에 의한 것이라면 “모 집단인 청각장애아 전체도 그러한 반응을 보일 것이다” 라고 말할 수 있다. 따라서, fMRI연구 결과 얻어진 질환이나 뇌기능의 특성을 일반화시키기 위해서는 random-effect analysis를 시행해야만 통계적인 가치를 인정받을 수 있다.

정량적 변화(amount of signal change)의 산출과 region of interest(ROI) analysis

각 중추 반응의 정량적인 결과를 PSC(percent signal change)를 통해 표현할 수 있다.

$$PSC = 100 \times (ms - mr) / mr$$

(m : mean, s : stimuli, r : rest)

MRicro 등을 이용하여 해부학적 image에서 각 중추 영역을 그려 각각 ROI 파일로 저장한 후 MATLAB의 연산 기능을 이용하여 각 ROI의 PSC를 구한다. 이 부분이 기술적으로 가장 어렵고 ROI를 일일이 그려서 정의하는 방법에 대한 논란이 아직도 크다. 대개 청각 피질은 최대 3~4%까지 BOLD-signal의 변화를 볼 수 있으나 뇌간 청각 중추들의 PSC는 1~2%를 넘기는 경우가 드물다.

Functional connectivity와 data-driven analysis

특정한 감각, 인지, 운동기능은 대뇌의 특정영역이 전담

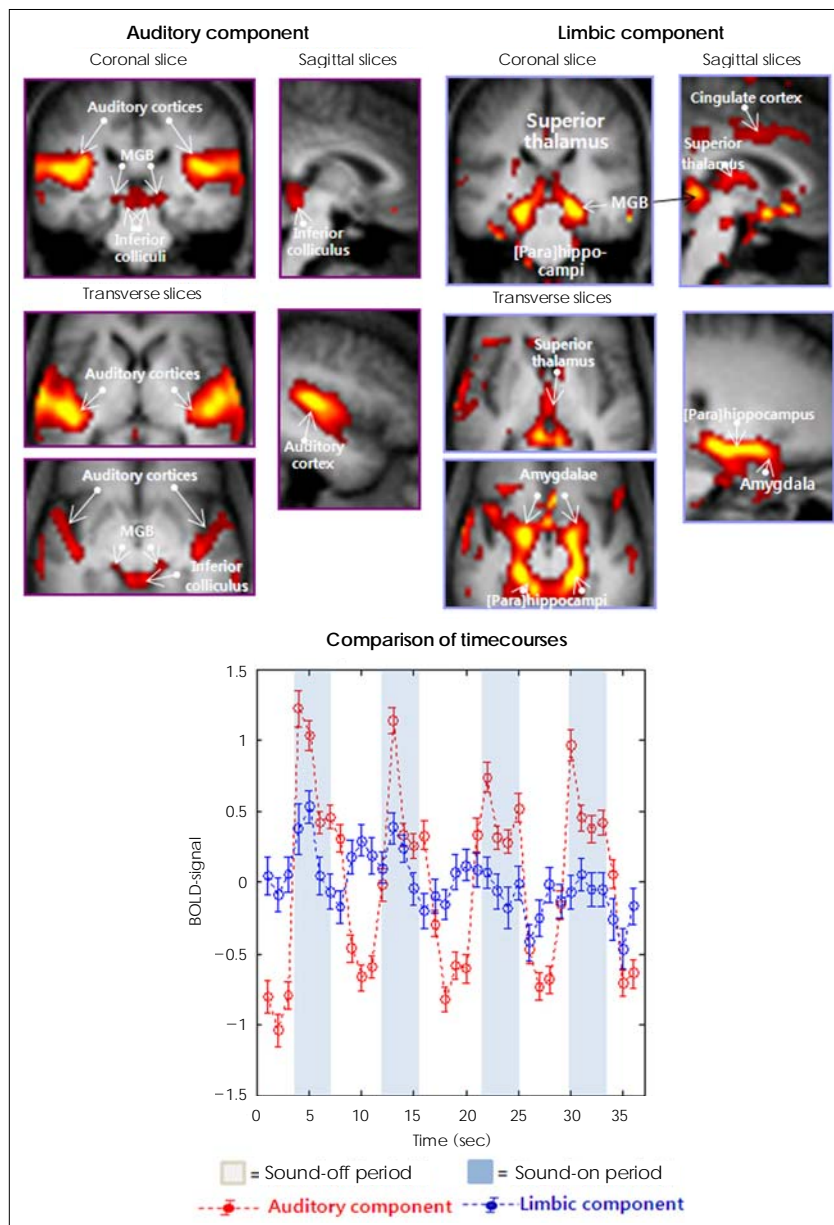


Fig. 8. Examples of auditory and limbic components identified by ICA performed on auditory fMRI data.³⁴⁾ The auditory fMRI data obtained from 6 subjects were analyzed by GIFT, which identified auditory and limbic components. Note that only the MGB was included in both components, which implied that the MGB connected the two systems. In the time-course plot, a time-discrepancy between the two components was observed.

한다는 전제에서, 특정 기능 영역들을 각각 localization 하는 것이 고전적 mapping의 목적이었다. 그러나, 최근 ‘하나의 기능 발현을 위해 여러 대뇌 영역이 함께 참여하며, 특정 기능을 갖는다고 알려진 영역도 손상이 발생하면 다른 영역이 이를 대체하거나 다른 기능을 갖도록 변화가 일어날 수 있다’고 하는 “functional connectivity and neural plasticity(기능적 연관성과 신경 가소성)”의 새로운 관점이 대두됨에 따라 새로운 분석 기법들이 각광 받고 있다.³²⁾ 그 중 대표적으로 Independent Component Analysis(ICA)와 Canonical-Correlation Analysis(CCA)를 소개한다. General linear model의 분석 방식은 자극 paradigm에 가장 부합하는 영역을 찾아내는 데 초점이 맞추어져 있다. 그러나 만약 자극과 연관된 반응이라 하더라도 signal의 time-course가 자극 paradigm과 정확하게 부합하지 않는다면 GLM 분석만으로는 이 영역을 놓칠 수도 있다. 이런 경우 자극 방식에 대한 정보 없이 결과 data만을 가지고 의미 있는 영역들을 추출하는 model free data-driven analysis가 도움이 된다. 이러한 blind source separation 방식은 resting state(혹은 default state)의 분석에 아주 유리하다. 즉 자극이 전혀 없이 쉬고 있는 상태의 분석도 가능하므로, 장애에 이명의 기전 연구 등에 전망이 밝다. 그 중 independent component analysis(ICA)는 영상 data에 혼합되어 있는 독립 변수의 영향들을 분리 추출하여 원래의 독립변수들을 의미하는 영상들로 재구성하는 방식이다. 이때, 분리의 기준으로는 signal의 time-course를 주로 사용한다. fMRI의 ICA-package로는 GIFT(Group ICA of fMRI Toolbox : http://icatb.sourceforge.net/gift/gift_startup.php)가 탁월한 분석 tool로 인정받고 있으며 fMRI연구에 적용되는 사례가 빠르게 늘어나고 있다.^{33,34)} 즉, data에 대한 아무런 사전 정보가 없더라도 공간 정규화된 fMRI data를 입력하면 분리 가능한 모든 독립성분들을 이 package가 추출해 준다(Fig. 8.).³⁵⁾ 분리된 각 성분에 대한 추후 해석은 역시 동일한 프로그램을 이용해 성분들의 공간적 특성을 기존의 ROI와 비교하거나 성분의 time-course와 자극 paradigm의 correlation을 조사함으로써 가능하다. MATLAB 연동방식이며 SPM과도 data 호환이 가능하다.

다음으로 canonical correlation analysis(CCA)는 ROI 상호간에 time-course를 비교함으로써, 동일한 자극에 대해 유사한 양상의 반응을 보이는 기능적 network를 발견하려는 목적을 갖는다. 두 영역의 signal time-course에 대해 Pearson correlation을 계산함으로써 기능적 연관성(functional connectivity)의 강도를 결정한다. 그러나,

이렇게 산출된 cross-correlation에는 제3의 영역(또는 여러 개의 다른 영역들)을 경유하는 indirect connection의 효과가 포함되므로, 각 connection의 partial correlation coefficient를 산출하여 indirect connection의 영향을 제거함으로써 direct connection의 효과만 나타낸 것을 effective connectivity라고 한다.^{36,37)} CCA 실행의 전제 조건은 global signal에 영향을 주는 residual motion effect와 baseline-drift 등의 confounder 요소들을 영상 data로부터 미리 제거해야 한다는 것이다. Linkoping University의 Center for Medical Image Science and Visualization에서 공개한 CCA-fMRI Toolbox for SPM(<http://cca-fmri.sourceforge.net/index.html>)이 있고, 청각 중추들에 대해 fMRI data를 이용한 CCA 모델을 적용한 결과가 발표된 바 있다.³⁸⁾

요 약

뇌간의 와우핵(CN)으로부터 청각피질(AC)에 이르는 인체 청각 중추의 반응을 연구하기 위한 기능성 자기공명영상기법이 확립되어 이제는 다양한 방법의 연구가 가능하다. 특히 뇌간 청각중추의 성공적인 fMRI연구를 위해서는 효율적인 study design의 선택, 자극 음의 측정 및 전달 방식의 확립, 자극 음의 선택 등이 중요하며, 영상의학 분야 및 영상 분석 전문가의 참여와 적극적인 협력이 필수적이다. 이러한 fMRI연구 기법을 통해, 말초 청각장애에 의해 유발되는 중추 청각 경로의 신경 가소성에 대한 연구를 심화시킬 수 있으며, 대뇌의 resting state에 대한 연구에 data-driven analysis를 적용함으로써 이명의 기전과 연관된 청각계의 역할을 조명할 수 있고, 나아가 청각계와 다른 감각계, 또는 정서, 인지, 및 운동계와의 기능적 연관성을 규명할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Stephan KE, Kasper L, Harrison LM, Daunizeau J, den Ouden HE, Breakspear M, et al. Nonlinear dynamic causal models for fMRI. *Neuroimage* 2008;42 (2):649-62.
- 2) Niessing J, Ebisch B, Schmidt KE, Niessing M, Singer W, Galuske RA. Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* 2005;309 (5736):948-51.
- 3) Nam EC, Kim SS, Lee KU, Kim SS. Development of sound measurement systems for auditory functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2008;26 (5):715-20.
- 4) Baguley DM. Hyperacusis. *J R Soc Med* 2003;96 (12):582-85.
- 5) Gu JW, Halpin C, Nam EC, Levine RA, Melcher JR. Elevated Sound-Evoked fMRI Activation in the Auditory Midbrain of People with Tinnitus and Hyperacusis. (presented as a poster) In: Santi PA, editor. Abstracts of The 31st Annual Midwinter Research Meeting of The Association for Research in Otolaryngology; 2008 Feb 16-21; Phoenix, Arizona: Association for Research in Otolaryngology;2008. p.1053.

- 6) Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ Jr, Levine RA. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: Abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol* 2000;83 (2):1058-72.
- 7) Ravicz ME, Melcher JR, Kiang NY. Acoustic noise during functional magnetic resonance imaging. *J Acoust Soc Am* 2000;108 (4):1683-96.
- 8) Van de Moortele PF, Cerf B, Lobel E, Paradis AL, Faurion A, Le Bihan D. Latencies in fMRI time-series: Effect of slice acquisition order and perception. *NMR Biomed* 1997;10 (4-5):230-6.
- 9) Belin P, Zatorre RJ, Hoge R, Evans AC, Pike B. Event-related fMRI of the auditory cortex. *NeuroImage* 1999;10 (4):417-29.
- 10) Ravicz ME, Melcher JR. Isolating the auditory system from acoustic noise during functional magnetic resonance imaging: Examination of noise conduction through the ear canal, head, and body. *J Acoust Soc Am* 2001;109 (1):216-31.
- 11) Chambers J, Akeroyd MA, Summerfield AQ, Palmer AP. Active control of the volume acquisition noise in functional magnetic resonance imaging: Method and Psycho-acoustical evaluation. *J Acoust Soc Am* 2001;110 (6):3041-54.
- 12) Edmister WB, Talavage TM, Ledden PJ, Weisskoff RM. Improved auditory cortex imaging using clustered volume acquisitions. *Hum Brain Mapp* 1999;7 (2):89-97.
- 13) Amaro E Jr, Williams SC, Shergill SS, Fu CH, MacSweeney M, Picchioni MM, et al. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: Current strategies and future prospects. *J Magn Reson Imaging* 2002;16 (5):497-510.
- 14) Schmidt CF, Zaehle T, Meyer M, Geiser E, Boesiger P, Jancke L. Silent and continuous fMRI scanning differentially modulate activation in an auditory language comprehension task. *Hum Brain Mapp* 2008;29 (1):46-56.
- 15) Talavage TM, Ledden PJ, Benson RR, Rosen BR, Melcher JR. Frequency-dependent responses exhibited by multiple regions in human auditory cortex. *Hear Res* 2000;150 (1-2):225-44.
- 16) Formisano E, Kim DS, Di Salle F, van de Moortele PF, Ugurbil K, Goebel R. Mirror-symmetric tonotopic maps in human primary auditory cortex. *Neuron* 2003;40 (4):859-69.
- 17) Sigalovsky IS, Melcher JR. Effects of sound level on fMRI activation in human brainstem, thalamic and cortical centers. *Hear Res* 2006;215 (1-2):67-76.
- 18) Hawley ML, Melcher JR, Fullerton BC. Effects of sound bandwidth on fMRI activation in human auditory brainstem nuclei. *Hear Res* 2005;204 (1-2):101-10.
- 19) Harms MP, Melcher JR. Sound repetition rate in the human auditory pathway: Representations in the waveshape and amplitude of fMRI activation. *J Neurophysiol* 2002;88 (3):1433-50.
- 20) Langers DR, van Dijk P, Schoenmaker ES, Backes WH. fMRI activation in relation to sound intensity and loudness. *Neuroimage* 2007;5 (2):709-18.
- 21) Nam EC, Tae WS, Choi HK, Lee KU, Kim SS. A fMRI Study on Auditory Target Processing. In: *Proceedings of 14th Combined Congress of Otolaryngology Head and Neck Surgery*; 2008 Oct 24-25; Kyeongju, Korea;2008. p.117.
- 22) Poncelet BP, Wedeen VJ, Weisskoff RM, Cohen MS. Brain parenchyma motion: Measurement with cine echo-planar MR imaging. *Radiology* 1992;185 (3):645-51.
- 23) Willott JF, Parham K, Hunter KP. Comparison of the auditory sensitivity of neurons in the cochlear nucleus and inferior colliculus of young and aging C57BL/6J and CBA/J mice. *Hear Res* 1991;53 (1):78-94.
- 24) Levine RA. Somatic (craniocervical) tinnitus and the dorsal cochlear nucleus hypothesis. *Am J Otolaryngol* 1999;20 (6):351-62.
- 25) Guinan JJ Jr. Olivocochlear efferents: Anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear* 2006;27 (6):589-607.
- 26) Landau WM, Freygang WH Jr, Rowland LP, Sokoloff L, Kety SS. The local circulation of the living brain: Values in the unanesthetized and anesthetized cat. *Trans Am Neurol Assoc* 1955;80:125-9.
- 27) Kety SS. Regional neurochemistry and its application to brain function. In: Douglas J, editor. *Frontiers in Brain Research*. New York: Columbia University Press;1962. p.97-120.
- 28) Malmierca MS. The Inferior Colliculus: A Center for Convergence of Ascending and Descending Auditory Information. *Neuroembryol Aging* 2004-05;3:215-29.
- 29) Møller AR. *Sensory Systems: Anatomy and Physiology*. 1st ed. Amsterdam: Netherlands: Academic Press;2003.
- 30) Guimaraes AR, Melcher JR, Talavage TM, Baker JR, Ledden P, Rosen BR, et al. Imaging subcortical auditory activity in humans. *Hum Brain Mapp* 1998;6 (1):33-41.
- 31) Kovacs S, Peeters R, Smits M, De Ridder D, Van Hecke P, Sunaert S. Activation of cortical and subcortical auditory structures at 3 T by means of a functional magnetic resonance imaging paradigm suitable for clinical use. *Invest Radiol* 2006;41 (2):87-96.
- 32) Greenfield S. *Brain Story*. 1st ed. London, UK: BBC Worldwide Ltd; 2000.
- 33) Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;14 (3):140-51.
- 34) Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms. *Hum Brain Mapp* 2001;13 (1):43-53.
- 35) Langers D, Levine RA, Melcher JR. A New Window on Tinnitus: Exploring Functional Connectivity in the Classical and Non-classical Auditory Pathways. (presented as a poster) In: De Nora M, Goodey R, Moller A, Langguth B, editors. *Proceedings of 2nd Scientific Meeting of the Tinnitus Research Initiative*; 2007 July 17-21; Monaco;2007. p.66.
- 36) Marrelec G, Kim J, Doyon J, Horwitz B. Large-scale neural model validation of partial correlation analysis for effective connectivity investigation in functional MRI. *Hum Brain Mapp* 2008;14.
- 37) Horwitz B, Warner B, Fitzer J, Tagamets MA, Husain FT, Long TW. Investigating the neural basis for functional and effective connectivity. Application to fMRI. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360 (1457):1093-108.
- 38) Langers DR, van Dijk P, Backes WH. Lateralization, connectivity and plasticity in the human central auditory system. *Neuroimage* 2005;28 (2):490-9.