

기능적 자기공명영상을 이용한 뇌활성화 연구

전북대학교 의과대학 진단방사선과, 전남대학교 의과대학 연구소

정 경 호

Neuroactivation studies using Functional Brain MRI

Gyung Ho Chung, M.D., Ph.D.^{1,2}

1. Department of Diagnostic Radiology, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Chonbuk, Korea

2. Chonnam University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Chonnam, Korea

Abstract

Functional MRI (fMRI) provides an indirect mapping of cerebral activity, based on the detection of the local blood flow and oxygenation changes following neuronal activity (Blood Oxygenation Level Dependent). fMRI allows us to study noninvasively the normal and pathological aspects of functional cortical organization. Each fMRI study compares two different states of activity. Echo-Planar Imaging is the technique that makes it possible to study the whole brain at a rapid pace. Activation maps are calculated from a statistical analysis of the local signal changes. fMRI is now becoming an essential tool in the neurofunctional evaluation of normal volunteers and many neurological patients as well as the reference method to image normal or pathologic functional brain organization. (Korean J Nucl Med 2002;36:63-72)

Key Word : Magnetic resonance (MR), functional image, Magnetic resonance (MR), functional study, Brain, cortex

자기공명영상(magnetic resonance image, MRI) 방법의 기계적인 발전과 새로운 영상방법의 개발은 MRI가 제공해 주었던 뇌의 해부학적 정보 외에 뇌 조직의 확산정보(diffusion), 뇌혈류 평가(perfusion), 뇌대사물 측정(MR spectroscopy), 그리고 기능적 뇌 지도화(functional brain mapping) 등 기능적인 정보를 얻을 수 있게 해 주었다.¹⁻⁵⁾

이 중 기능적 뇌지도화를 할 수 있는 기능적 자기공명영상(functional MRI, fMRI)은 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)에 의해 얻어진 뇌의 기능적 영상과 좋은 상관 관계를 보여 주고, 공간 분해능이 우수하며, 방사성 동위원소나 조영제의 주입이 필요 없으며, 반복적인 검사가 가능하고, 또 널리 보급되어 있는 MR장치를 이용할 수 있어 이를 이용한 뇌기능에 관한 연구가 급속히 확산되고 임상활용도가 더욱 커지고 있다.⁶⁻¹¹⁾

여기에서는 fMRI의 생리적이전, 영상기법, 영상 처리 방법 및 실제 응용에 관하여 기술하고자 한다.

fMRI의 생리적 기전

뇌는 부위별로 고유한 기능을 지니고 있으며 어

Received Feb. 9, 2002; accepted Feb. 9, 2002

Address correspondence and reprint requests to:

Gyung Ho Chung, M.D., Ph.D.

Department of Diagnostic Radiology

Chonbuk National University Medical School

638-18, Keumam-dong, Dukjin-ku, Chonju, Chonbuk,

#561-712, Korea

Tel: 82-63-250-1177, Fax: 82-63-272-0481

E-mail:chunggh@chonbuk.ac.kr

때한 기능을 수행하기 위하여 특정부위의 뇌신경활동이 항진 되면 이와 함께 그 부위의 국소적 대사와 뇌혈류가 증가한다.^{12,13)} 이러한 생리적 변화를 이용하여 뇌에 국소적 신경활성을 유도한 후 그 기능의 위치를 영상으로 표현하려는 연구들이 진행되어 왔으며 MR의 기술적 발전과 함께 뇌기능을 MR영상으로 표현하는 fMRI가 시도되었다.^{10,11,14-16)}

fMRI에서 BOLD (blood oxygen level-dependent) 기법이 가장 널리 사용되고 있으며 그 원리는 다음과 같다. 정상 휴식기(rest period)의 뇌혈류, 뇌의 산소대사, 그리고 뇌의 당대사는 일정한 수준을 유지하고 있다. 그러나 일단 뇌가 자극을 받으면 즉 활성화기(task period)에는 그에 해당되는 뇌의 특정한 부위에 국소적인 뇌혈류와 당대사의 증가가 나타난다. 뇌의 활성화에 따른 국소적 뇌혈류 증가는 곧 조직적으로 공급되는 산소량의 증가로 나타나며 이때의 산소량은 활성화된 뇌조직이 필요로 하는 양 이상으로 증가한다. 결국 필요 이상의 산소 공급은 활성화된 뇌조직의 유출정맥내의 옥시헤모글로빈(oxyhemoglobin) 양을 증가시켜 상대적으로 데옥시헤모글로빈(deoxyhemoglobin)의 농도를 감소시키게 된다.¹⁷⁻¹⁹⁾

데옥시헤모글로빈은 주위 양자의 T2 및 T2* 이완시간을 단축시키는 상자성(paramagnetic) 물질이므로 이의 감소는 곧 자화율(magnetic susceptibility) 효과를 감소시키게 되고 T2 및 T2* 강조영상에서 신호강도의 증가를 초래하게 된다. fMRI에서는 활성화된 부위가 비활성화된 부위에 비해서 데옥시헤모글로빈의 농도가 적기 때문에 T2 및 T2* 신호강도의 감소가 적게 일어나 활성화된 부위의 신호강도가 다른 부위보다 높게 나타나는 것이다.¹⁷⁻²²⁾

이러한 생리적 변화에 의한 fMRI의 신호강도는 엄밀히 말하면 뇌실질이 아닌 활성화된 뇌조직의 유출정맥계에서 일어나는 현상이다. 여기에 관여하는 유출정맥계는 미세정맥과 피질정맥이 있는데 미세정맥의 경우는 혈관의 크기가 작아서 데옥시헤모글로빈의 농도차가 적어 BOLD효과가 미약하여 임상에서 쓰이고 있는 1.5T의 MR장비에서는 미세정맥의 신호강도를 검출하기에 어려움이 있다. 그러나 피질정맥은 많은 미세정맥들이 합류하여 신호 생성

에 영향을 줄 정도의 충분한 양적 변화가 일어난다고 볼 수 있다.^{23,24)}

이같이 신호의 주된 해부학적 근원이 피질정맥이라면 실제 뇌실질에서 발생하는 신호강도와는 위치적으로 약간의 차이가 있을 수 있으나 대부분의 활성화 피질정맥부위는 뇌조직에 아주 근접해 있고 침습적인 전기자극 실험과도 일치하는 결과를 보이고 있기 때문에 피질정맥에서 보이는 활성화 신호강도를 뇌실질의 활성화 부위로 여겨 분석되고 있다.²⁵⁻²⁷⁾

BOLD효과 이외에 fMRI에 영향을 미치는 기전으로 유입(inflow)효과가 있다. 유입효과는 활성화에 따른 국소적인 뇌혈류의 증가에 따라 영상단면 내로 유입되는 불포화(unsaturated) 혈류의 양도 함께 증가되며 이로 인하여 신호가 증가하게 된다는 이론이다. 즉 뇌혈류의 증가와 함께 느린 정맥계의 혈류속도도 함께 증가하여 결국 영상단면으로 유입되는 정맥내 불포화 혈류의 양이 증가하는 데에 근거를 두고 있다. BOLD효과와 유입효과의 영향을 정확히 양적으로 평가하기는 어렵고, 이러한 효과들은 사용하는 영상장치의 자장세기 및 영상기법의 종류에 따라 신호에 미치는 상대적 영향이 달라지는데 고자장일수록, 반복시간 및 에코시간이 길수록, 숙임각(flip angle)이 작을수록 상대적으로 BOLD효과가 강조된다.^{18,21,22,28)}

fMRI의 영상기법

초기 fMRI는 고자장 장치와 고식적인 경사-에코 기법을 이용하였으나 MR기기의 발달과 echo-planar image (EPI)기법과 같은 고속 촬영기법이 개발됨에 따라 1.5T의 MR기기에서도 fMRI의 좋은 결과를 보이고 있어 국내에서도 여러 병원에서 fMRI가 시도되고 있으며 임상용으로 3.0T 영상기기의 발달과 국내설치로 인해 보다 활발하게 이용되고 있다.

fMRI를 시행함에 있어 원하는 뇌기능을 활성화시킬 수 있는 적절한 자극방법이 결정되면 첫 번째 단계는 해부학적 영상을 얻는 것이다. 이때 스핀-에코나 경사-에코기법을 이용한 T1-강조영상을 얻는데 예상되는 뇌기능이 위치하고 있는 부위를 초기

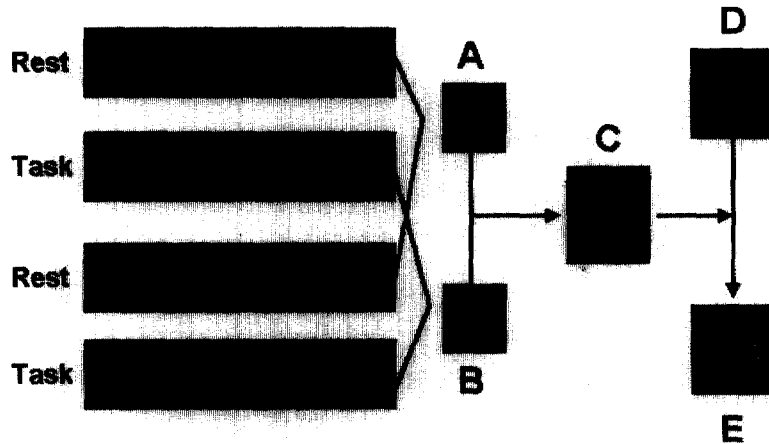


Fig. 1. Image postprocessing for functional magnetic resonance imaging.

After acquisition of MR images during the alternative rest and task(right finger movement) periods, all images are transferred to personal computer for postprocessing. Colored activation image (C) is created by subtracting the sum of images obtained in rest period (A) from the sum of images obtained in task period (B). Colored activation image is overlapped on T1-weighted anatomic image (D) to produce a final functional map (E).

fMRI에서는 얻었지만 최근에는 3차원으로 이용할 수 있는 volume영상을 얻어 해부학적인 영상뿐만 아니라 뇌표면연출(brain surface rendering)기법이나 3차원의 영상을 만들어 사용하고 있다.

두 번째 단계는 뇌의 특정한 인지 기능 예를 들면, 운동 영역과 같은 뇌의 활성 부위를 알아보기 위해 손의 움직임과 같은 패러다임(paradigm)에 따라 수행되는 자극을 주는 상태(활성기)와 주지 않는 상태(휴식기)의 두 영상을 번갈아 가면서 EPI기법으로 전 뇌(whole brain)를 포함하거나 해부학적 영상과 동일하게 뇌기능이 위치하는 부위만 선택하여 영상을 얻는다²⁹⁻³¹(Fig. 1).

보통 얻을 수 있는 신호강도의 차이가 매우 작아 같은 부위를 활성기와 휴식기로 번갈아 가며 촬영하여야 하는데 일반적으로 10-36개 level의 영상을 활성기 4~5, 휴식기 4~5의 block으로 만들고 각 block당 5~10회를 반복하여 영상을 얻는다. 일반적으로 휴식기와 활성기를 번갈아 가면서 얻어서 분석하는 데 최근에는 여러 가지 자극방법을 이용하여 여러 가지 검사를 섞어서 한번에 얻고 나누어 분석하기도 한다. 영상을 얻을 때 block과 반복하는 횟수는 지원자나 환자의 상태에 따라서 연장하거나

줄여서 검사할 수 있다. 이때 사용하는 EPI기법은 사용하는 영상기기에 따라 다르지만 일반적으로 반복 시간/에코시간/속입각은 1000~3000ms/40~70ms/90°로 하고, 화소수는 64x64, 영상단면의 두께는 3-10mm를 주로 사용한다.^{22,30-32}

fMRI의 영상처리 방법

MR기기에서 얻어진 기능적 영상들은 MR기기 내에 내장된 분석 프로그램이나 독립적으로 개발된 fMRI 분석 프로그램(SPM, AFNI, Stimulate, Voyager 등)이 있는 컴퓨터로 전송되어 여러 가지 영상처리를 통하여 최종적인 기능적 영상에 도달하게 된다³³⁻³⁵. 영상처리의 가장 간단한 방법은 활성기에 신호가 증가한다는 이론에 바탕을 두어 활성기와 휴식기 사이의 감산(subtraction) 영상을 얻는 것이다. 이는 활성기 및 휴식기에 얻은 일련의 영상들을 화소 단위로 각각 합산한 후 활성기 영상의 합산에서 휴식기 영상의 합산을 감산함으로써 얻어지며 초기의 fMRI에서 주로 사용하였다^{10,36}(Fig. 1).

그러나 이 감산영상에는 활성화 신호뿐만 아니라 혈관박동, 뇌척수액의 흐름, 검사와 무관한 환자의

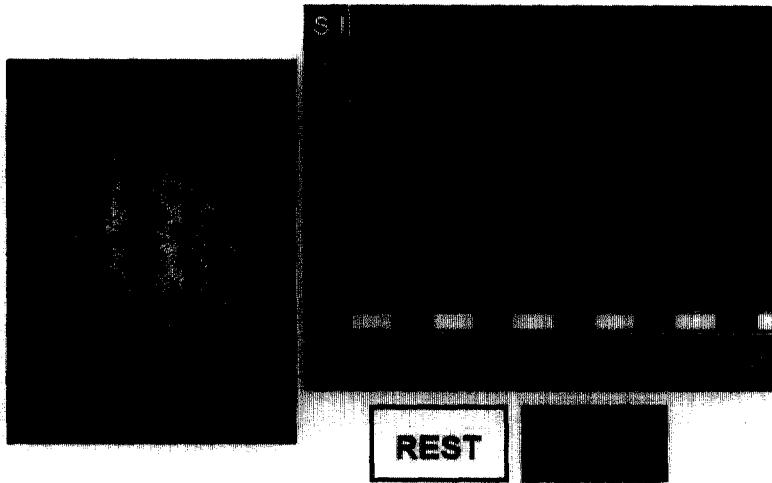


Fig. 2. Signal intensity change during the alternative rest and task periods. Signal intensity data was obtained from a ROI(region of interest) including activation voxels produced by cross correlation technique. The cyclic change of signal intensity following the periodicity of activation task is noted in the left primary motor cortex. The percentage change of signal intensity at the activation voxels in the left primary motor cortex is about 2.85% $\{(115.5 - 112.3 / 112.3) \times 100\}$.
 * Yellow wave curve in the signal intensity graph means the box-car reference wave form.
 * S.I: Signal intensity

움직임 등 불필요한 신호잡음도 함께 존재하므로 이를 제거하기 위하여 통계적인 방법이 이용되고 있으며 이것이 영상처리의 가장 중요한 부분이다. 통계적인 방법에는 여러 가지 종류가 있으나 흔히 사용되는 것이 Student t-test와 Cross-Correlation이다. 양자 모두 휴식기와 활성화기에 따라 활성화된 뇌조직의 신호강도가 주기적으로 변한다는 이론에 바탕을 두고 있다. Student t-test는 모든 화소의 신호강도를 휴식기와 활성화기의 두 그룹으로 나눈 후 그 평균치를 비교하는 방법으로 초기분석에 많이 사용하였고, 최근에 많이 사용하는 Cross-Correlation은 활성화된 뇌조직의 신호강도가 증가-감소를 반복한다는 점을 이용하여 신호강도 변화의 기준 파형(reference waveform)을 정해 놓고 각 화소가 기준 파형의 모양에 얼마나 일치하는지를 검사하는 방법이다³⁷⁻⁴⁰⁾(Fig. 2).

이러한 통계적 방법으로 영상의 모든 화소에서 p-값 또는 r-값을 얻을 수 있으며 각각의 화소에 일정한 한계치(threshold)를 이용하여 신호잡음을 억제

하고 활성화 신호만을 남게 할 수 있다. 그러나 신호잡음과 활성화 신호를 적절히 분리할 수 있는 최적의 한계치에 관해서는 통일된 의견이 없으며 이는 사용하는 영상기법의 종류, 자극의 종류 및 방법, 피검자의 반응상태 등 많은 변수가 영향을 미쳐 일률적인 p-값(또는 r-값)으로는 적절하게 신호잡음을 제거할 수 없기 때문이다. 실제로 이전의 연구보고에서도 서로 다른 한계치를 사용하고 있다⁴¹⁻⁴³⁾(Fig. 3).

마지막 단계로 시각적 효과를 높이기 위하여 신호잡음이 제거된 활성화 신호를 색상 처리하여 동일 부위에서 얻은 T1-강조 해부학적 영상에 중첩시킴으로써 최종적인 기능적 영상을 얻게 된다. 이상의 핵심적인 영상처리 과정과 더불어 반복적인 휴식기 및 활성화기의 시간에 따라서 일어나는 동적인 신호강도 변화를 그래프로 나타낼 수 있다. 또한 휴식기와 활성화기 사이의 신호강도 변화(percentage change of signal intensity)를 아래와 같은 수식으로 계산하여 정량적 수치로 나타낼 수 있으며, 실제 BOLD효과에 의한 신호 강도의 변화는 1.5T MR기

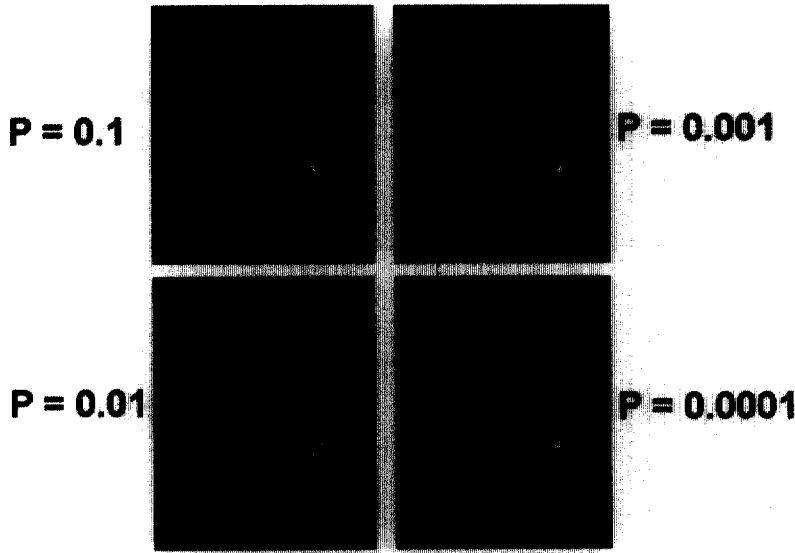


Fig. 3. Thresholding technique for suppression of noise signals. Noise signals on activation image can be suppressed by thresholding technique. However, optimal level of thresholding is not easy to determine. In the lower p-value (p=0.0001), the fewer signals remain.

기에서 2-4%로 매우 작다^{16,21,39,44)}(Fig. 2).

[신호강도 변화(%) =
 (활성기의 평균 신호강도 - 휴식기의 평균 신호강도 / 휴식기의 평균 신호강도) × 100]

기능적 영상에서 활성 부위를 공간 표준화(spatial normalization)와 3차원에 의한 시각적인 영상을 보여주고 있다(Fig. 4). 공간 표준화는 사람마다 다른 뇌의 크기와 모양을 가지고 있는 데 활성 부위의 객관적인 위치적 설정을 위한 정확한 좌표를 정하는 것으로 전교련(anterior commissure, AC)과 후교련 (posterior commissure, PC)을 연결하는 AC-PC line 을 기준으로 하는 Talairach 좌표 설정이 보편적으로 사용되고 있다. 중요한 외과적 수술에 기능적 영상을 적용할 경우와 각 개인별의 기능적 영상들의 활성 부위를 상호 비교할 때와 주어진 자극에 대한 활성화의 그룹 분석시 사용되고 전교련을 삼차원 x, y, z의 값 (0, 0, 0)을 기준으로 활성화된 뇌위치를 x, y, z 수치로 나타내게 되고 이런 수치를 이용하여 통계적인 위치 분석에 이용한다⁴⁵⁾(Fig. 5).

fMRI의 임상 응용

정상인을 대상으로 한 시각, 운동 및 감각 영역에 대한 초기 fMRI연구들은 기존에 알려진 뇌활성 부위에 대한 정보와 일치함으로써 fMRI가 뇌의 기능적 활동을 규명할 수 있는 도구로서 사용할 수 있게 되었고 최근 언어기능, 기억기능 등 인식기능까지 영상화하기에 이르렀으나 아직 임상적용은 초보단계에 있다.^{8-11,14-17,21-26,41-44)} 뇌종양 제거수술의 경우, 종양 주위에 중요한 인지 기능을 수행하는 영역이 있을 경우에 종양을 제거할 부위 영역의 결정과 수술로 인한 기능손상을 예측하는 데에 이용되고, 간질환자의 언어우세 반구를 찾거나, 뇌졸중의 회복평가에 이용되고 있다.²⁵⁻²⁷⁾ 또한 fMRI는 뇌기능이 어떤 병변에 의하여 손상을 받은 경우 다른 부위에서 그 기능을 대신하는 소위 기능의 재편성(reorganization)이 어느 부위에서 일어나는지 또는 손상된 뇌기능의 회복 과정이 어떻게 이루어지는 지를 밝히는 데에도 이용될 수 있다.^{10,43)}

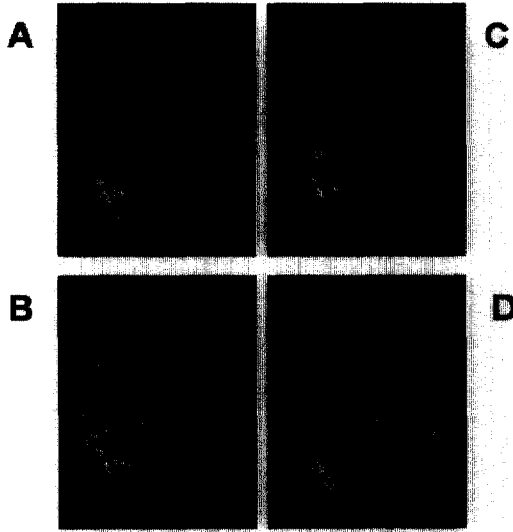


Fig. 4. Brain surface rendering functional MR images of the various tasks.

- A. Functional map activated by left finger movement shows activation signals in right and left primary sensorimotor cortex, supplementary motor area, and premotor cortex.
- B. Functional map activated by hot sensory on the left palm shows activation signals in right primary sensorimotor cortex.
- C. Functional map activated by word generation shows activation signals in left lower frontal gyrus(Broca's area), supplementary motor area, and left upper parietal gyrus.
- D. Functional map activated by two back working memory shows activation signals in both frontal and both parietal gyri, and supplementary motor area.

1. 감각-운동 기능

fMRI 초기부터 시도되어 온 분야이며 운동 자극 시에 자극의 반대측 대뇌반구에서의 활성화신호가 동측보다 더 크게 나타나며 일차 감각운동중추(primary sensorimotor cortex), 부운동영역(supplementary motor area) 및 전운동중추(premotor cortex)의 활성화신호가 보인다. 단순한 손운동(simple motor task)과 복잡한 손운동(complex motor task)에 의한 활성화 신호를 비교하면 복잡한 손운동을 할 때 전운동중추와 부운동영역의 활성화신호가 높고 영역이 넓어 이 부위가 복잡한 운동시 더 연관이 있는 것으로

보고하였다^{7,10,14,15,25,26,41,44}(Fig. 4A).

또한 손바닥을 긁는 자극이나 뜨거운 물을 가지고 손바닥에 감각 자극을 주었을 때도 일차 감각운동중추가 활성화 되었고, 손가락을 움직였을 때와 비슷한 부위에서 활성화 신호가 관찰되어 수지의 마비가 있는 환자나 파킨슨질환 등이 있을 때에도 이러한 감각자극을 운동자극 대신 사용할 수 있다⁴⁴(Fig. 4B).

시각과 같은 감각기능에 대한 검사는 MRI검사를 하는 동안 환자가 볼 수 있는 조명장치를 하고 광자극을 가하여 시각피질이 있는 후두엽의 활성화신호를 확인하였다^{21,40}.

2. 언어 영역

사람의 언어기능을 관여하는 주요 뇌중추의 위치는 우세 대뇌반구의 하전두회(inferior frontal gyrus, Broca 영역) 및 상측두회(superior temporal gyrus, Wernicke 영역)이다. 이 중 하전두회는 소리내고자 하는 언어를 형성하는 기능(운동성 언어 중추)을 그리고 상측두회는 청각을 통하여 인지된 언어를 이해하는 기능(감각성 언어중추)을 담당하고 있다(Fig. 4C and Fig. 5). 언어기능의 fMRI는 언어중추 주위에 뇌병변이 있을 경우 우세 대뇌반구의 위치를 결정해 줌으로써 수술계획에 도움을 주고 있다. fMRI를 이용한 언어중추의 편제화는 간질환자의 수술 전 뇌기능평가에 이용하고 있는 Wada검사의 언어중추 편제화의 결과와 일치하여 침습적인 Wada검사를 대신할 수 있다고 보고하고 있다.^{42,46-48}

fMRI를 이용하여 후천적으로 이루어지는 인간의 뇌기능을 평가할 수 있는 데 여러 외국어를 구사하는 사람의 단어형성(word generation)에 있어서 하전두엽(inferior frontal lobe)피질이 관련되며 이때 가장 유창하지 못한 외국어로 단어형성을 할 때 가장 강한 신호가 발생한다고 보고하였다.⁴⁹

3. 기억 기능, 인지 기능, 정신과 영역

최근에 매우 활발하게 연구되는 분야이며 새로운 뇌기능을 밝혀주는 많은 결과가 나오고 있다. 하지만 인지기능이나 기억기능을 활성화 시킬 수 있는 적절한 패러다임을 만드는 것이 쉽지 않고 또한

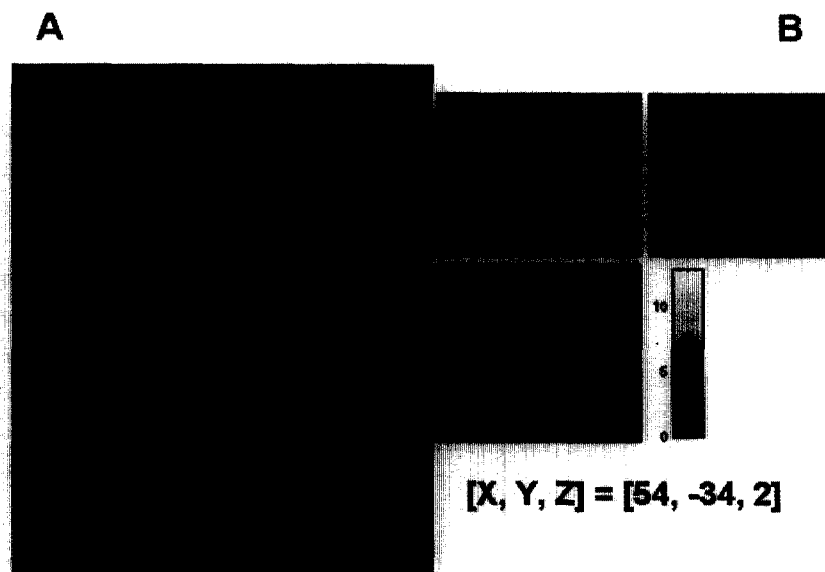


Fig. 5. Functional MR images of the primary auditory cortex.

Functional maps with multiple axial slices(A) and three sectional slices(B) activated by listening comprehension task show activation signals bilaterally in superior temporal gyri(Wernicke's area). The coordinates(B) are obtained after transformation of the brain images onto Talairach atlas and are shown in millimeters. X, distance to right (+) or left (-) of mid sagittal line; Y, distance anterior (+) or posterior (-) to vertical plane through anterior commissure; and Z, distance above (+) or below (-) anterior commissure-posterior commissure line.

자극후 활성화되는 뇌영역의 역할에 관해서도 많은 논란이 있는 영역이다. 고급 그리고 복잡한 뇌기능에 대한 연구가 되는 분야이고 아직은 연구결과가 부족해 임상적으로 적용하기에는 어려움이 있다 (Fig. 4D.). 정신과 영역에서도 정신분열증, 강박성경증과 같은 분야에서 연구가 이루어지고 있다.^{8,9,50-52)}

fMRI의 문제점

fMRI를 위해 일련의 MR영상을 얻는 동안 머리의 움직임과 심장 박동, 호흡과 같은 생리학적인 요인은 뇌의 움직임을 유발시키는 데, 이로 인한 신호 크기의 변화는 BOLD효과에 의한 신호 변화보다 클 수가 있기 때문에 뇌 활성화 부위 파악에 오차 요인이 될 수가 있으며 이런 움직임은 후영상 처리과정에서 움직임의 보정을 통하여 극복하고 있지만 심한 머리의 움직임은 artifact를 보이기 때문에 보정이 불가능하다.⁵³⁾

fMRI를 얻는데 있어서 정상지원자에서는 원하는 자극을 잘 받아들이지만 실제 임상에서 환자의 나이와 상태에 따라서 자극을 받아들이는데 어려움이 많아서 운동감각기능의 평가는 가능하지만 언어영역의 평가나 기억이나 인지능력 평가는 불가능할 때가 많다. 또한 환자나 지원자가 주어진 자극에 잘 반응했는지 평가하려는 연구를 하고 있지만 평가방법을 찾기가 쉽지 않다.

통계적인 방법의 문제점은 같은 자극의 종류 및 방법을 사용하여 분석을 할 때도 사용하는 영상기법의 종류, 피검자의 반응상태 등 많은 변수가 있기 때문에 일률적인 p-값(또는 t-값)으로는 적절하게 신호잡음을 제거할 수 없다. 신호잡음과 활성화 신호를 적절히 분리할 수 있는 최적의 한계치에 관해서는 통일된 의견이 없으며 보고자가 사용한 한계치의 값에 의해서 신호잡음도 활성화신호로 평가하고 또는 활성화신호도 신호잡음으로 제거하여 잘못 분석할 수 있다.

결 론

뇌신경자극에 의한 생리적인 뇌혈류의 변화인 BOLD효과를 기반으로 하는 fMRI는 기능적인 뇌지도화를 제공 할 수 있다. 정상지원자나 환자에서 서로 다른 뇌활성 상태인 활성기와 휴식기의 MR신호를 비교하는 높은 시간적, 공간적인 분해능에 힘입어 인간의 미지 뇌의 탐구에 있어서 지금까지 사용된 다른 어떤 도구보다 인간의 뇌 기능에 대한 새로운 정보를 제공해 주고 있다. fMRI는 영상기법의 지속적인 발달과 다양한 패러다임의 구현으로 수많은 임상 데이터가 축적되어 가고 있고 그 적용 분야가 널리 확산되어 신경의학의 기초 및 임상 분야에서 큰 역할을 할 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Yoshiura T, Wu O, Sorensen AG. Advanced MR techniques: diffusion MR imaging, perfusion MR imaging, and spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am* 1999;9:439-53.
2. Kim YJ, Chang KH, Song IC, Kim HD, Seong SO, Kim YH, et al. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *Am J Roentgenol* 1998;171:1487-90.
3. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, Kim JS, Kang W, Choi CG, et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *Am J Roentgenol* 2002;179:783-9.
4. Bitzer M, Klose U, Geist-Barth B, Nagele T, Schick F, Morgalla M, et al. Alterations in diffusion and perfusion in the pathogenesis of peritumoral brain edema in meningiomas. *Eur Radiol* 2002;12:2062-76.
5. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001;11:1784-91.
6. Lejeune H, Maquet P, Bonnet M, Casini L, Ferrara A, Macar F, et al. The basic pattern of activation in motor and sensory temporal tasks: positron emission tomography data. *Neurosci Lett* 1997;235:21-4.
7. Ramsey NF, Kirkby BS, Van Gelderen P, Berman KF, Duyn JH, Frank JA, et al. Functional mapping of human sensorimotor cortex with 3D BOLD fMRI correlates highly with H2(15)O PET rCBF. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:755-64.
8. Stern E, Silbersweig DA. Advances in functional neuroimaging methodology for the study of brain systems underlying human neuropsychological function and dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001;23:3-18.
9. Engelen A, Stern E, Silbersweig D. Functional neuroimaging of human central auditory processing in normal subjects and patients with neurological and neuropsychiatric disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001;23:94-120.
10. Connelly A, Jackson GD, Frackowiak RS, Belliveau JW, Vargha-Khadem F, Gadian DG. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology* 1993;188:125-30.
11. Frahm J, Merboldt K, Hancicke W. Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med* 1993;29:139-44.
12. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1140-4.
13. Phelps ME, Kuhl DE, Mazziotta JC. Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans. *Science* 1981;211:1445-8.
14. Rao SM, Binder JR, Hammeke TA, Bandettini PA, Bobholz JA, Frost JA, et al. Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology* 1995;45:919-24.
15. Hammeke TA, Yetkin FZ, Mueller WM, Morris GL, Haughton VM, Rao SM, et al. Functional magnetic resonance imaging of somatosensory stimulation. *Neurosurgery* 1994;35:677-81.

16. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5951-5.
17. Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993;64:803-12.
18. Duyn JH, Moonen CT, van Yperen GH, de Boer RW, Luyten PR. Inflow versus deoxyhemoglobin effects in BOLD functional MRI using gradient echoes at 1.5 T. *NMR Biomed* 1994;7:83-8.
19. Bandettini PA, Wong EC, Jesmanowicz A, Hinks RS, Hyde JS. Spin-echo and gradient-echo EPI of human brain activation using BOLD contrast: a comparative study at 1.5 T. *NMR Biomed* 1994;7:12-20.
20. Hathout GM, Gambhir SS, Gopi RK, Kirlew KA, Choi Y, So G, et al. A quantitative physiologic model of blood oxygenation for functional magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1995;30:669-82.
21. Turner R, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, Le Bihan D, Zeffiro T, et al. Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 1993;29:277-9.
22. Thompson RM, Jack CR Jr, Butts K, Hanson DP, Riederer SJ, Ehman RL, et al. Imaging of cerebral activation at 1.5 T: optimizing a technique for conventional hardware. *Radiology* 1994;190:873-7.
23. Kim JH, Shin T, Kim JS, Kim HJ, Chung SH. MR imaging of cerebral activation performed with a gradient-echo technique at 1.5T: sources of activation signals. *Am J Roentgenol* 1996;167:1277-81.
24. Haacke EM, Hopkins A, Lai S, Buckley P, Friedman L, Meltzer H, et al. 2D and 3D high resolution gradient echo functional imaging of the brain: venous contributions to signal in motor cortex studies. *NMR Biomed* 1994;7:54-62.
25. Jack CR Jr, Thompson RM, Butts RK, Sharbrough FW, Kelly PJ, Hanson DP, et al. Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR imaging and invasive cortical mapping. *Radiology* 1994;190:85-92.
26. Yousry TA, Schmid UD, Jassoy AG, Schmidt D, Eisner WE, Reulen HJ, et al. Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology* 1995;195:23-9.
27. Yetkin FZ, Mueller WM, Morris GL, McAuliffe TL, Ulmer JL, Cox RW, et al. Functional MR activation correlated with intraoperative cortical mapping. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1311-5.
28. Gomiscek G, Beisteiner R, Hittmair K, Mueller E, Moser E. A possible role of in-flow effects in functional MR imaging. *Magn Reson Materials in Phys, Bio, Med* 1993;1:109-13.
29. Mattay VS, Frank JA, Santha AK, Pekar JJ, Duyn JH, McLaughlin AC, et al. Whole-brain functional mapping with isotropic MR imaging. *Radiology* 1996;201:399-404.
30. Menon RS, Thomas CG, Gati JS. Investigation of BOLD contrast in fMRI using multi-shot EPI. *NMR Biomed* 1997;10:179-82.
31. Howseman AM, Bowtell RW. Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1179-94.
32. Howseman AM, Grootoonk S, Porter DA, Ramdeen J, Holmes AP, Turner R. The effect of slice order and thickness on fMRI activation data using multislice echo-planar imaging. *Neuroimage* 1999;9:363-76.
33. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995;2:189-210.
34. Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res* 1996;29:162-73.
35. Strupp JP. Stimulate: a GUI based fMRI analysis

- software package. *Neuroimage* 1996;3:S607.
36. Baudendistel K, Schad LR, Friedlinger M, Wenz F, Schroder J, Lorenz WJ. Postprocessing of functional MRI data of motor cortex stimulation measured with a standard 1.5 T imager. *Magn Reson Imaging* 1995;13:701-7.
 37. Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 1993;30:161-73.
 38. Ardekani BA, Kanno I. Statistical methods for detecting activated regions in functional MRI of the brain. *Magn Reson Imaging* 1998;16:1217-25.
 39. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5675-9.
 40. Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K, Rothman D, McCarthy G, Ellermann JM, et al. Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11069-73.
 41. Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 1993;43:2311-8.
 42. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996;46:978-84.
 43. Yetkin FZ, Papke RA, Mark LP, Daniels DL, Mueller WM, Haughton VM. Location of the sensorimotor cortex: functional and conventional MR compared. *Am J Neuroradiol* 1995;16:2109-13.
 44. Chung GH, Han YM, Kim CS. Functional MRI of the supplementary motor area: comparison of motor and sensory tasks. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:521-5.
 45. Talairach J, Tournoux P. Co-Planar stereotactic atlas of the human brain. 1st ed. New York: Thieme Medical Publishers; 1988. p.1-110.
 46. Urbach H, Von Oertzen J, Klemm E, Koenig R, Linke DB, Kurthen M, et al. Selective middle cerebral artery Wada tests as a part of presurgical evaluation in patients with drug-resistant epilepsies. *Epilepsia* 2002;43:1217-23.
 47. Bahn MM, Lin W, Silbergeld DL, Miller JW, Kuppusamy K, Cook RJ, et al. Localization of language cortices by functional MR imaging compared with intracarotid amobarbital hemispheric sedation. *Am J Roentgenol* 1997;169:575-9.
 48. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Experimental and clinical observations. *J Neurosurg* 1960;17:266-82.
 49. Yetkin O, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Cox RW. Use of functional MR to map language in multilingual volunteers. *Am J Neuroradiol* 1996;17:473-7.
 50. Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, et al. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* 1999;45:1128-37.
 51. D'Esposito M. Functional neuroimaging of cognition. *Semin Neurol* 2000;20:487-98.
 52. Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001;124:849-81.
 53. Kim B, Boes JL, Bland PH, Chenevert TL, Meyer CR. Motion correction in fMRI via registration of individual slices into an anatomical volume. *Magn Reson Med* 1999;41:964-72.