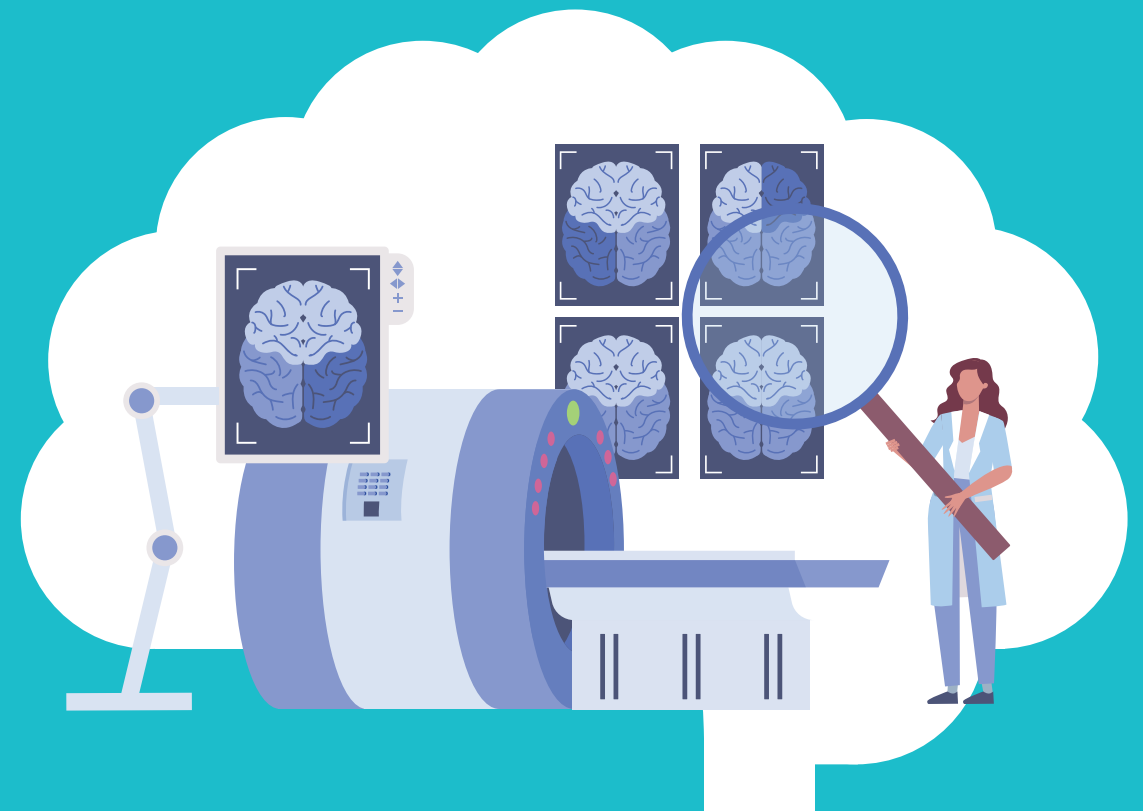




멀티모달 뇌영상 기술 동향

이동하 · 박해정 · 이태관 · 이재성 · 김기범 · 박성준



I have not failed.

I've just found 10,000 ways that won't work.

나의 실험에는 실패가 없었다. 나는 1만 번 실패한 것이 아니라 제대로 작동되지 않는 1만 가지의 방법을 찾아낸 것이다.

- Thomas A. Edison -

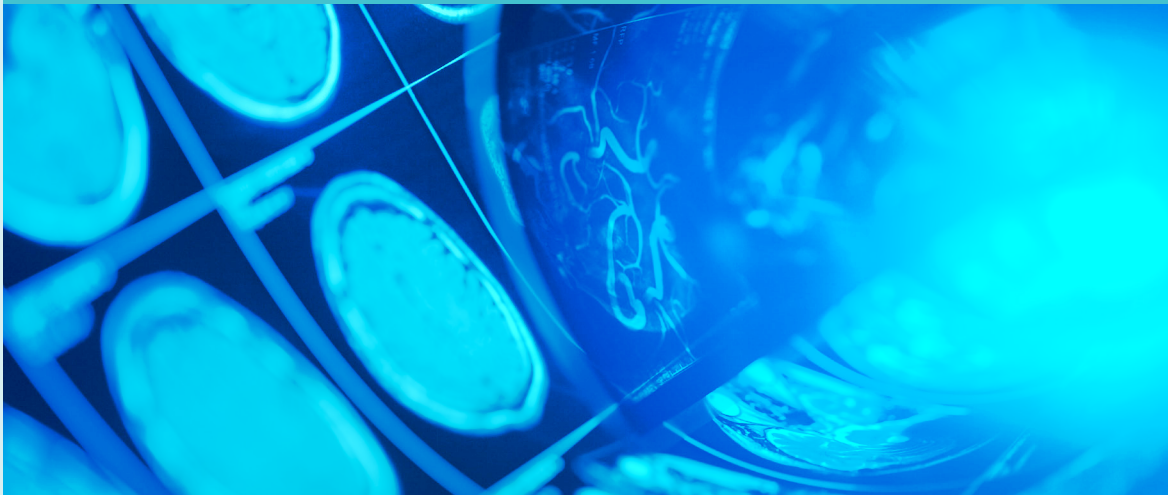


코로나 유행의 장기화로 모두가 힘든 시간을 보내고 있습니다. 또한, 글로벌 사회·경제적 충격이 가중되고 있으며 기후변화 대응, 감염병 예방 등 새로운 위기에 직면해 있습니다. 하지만 이럴 때일수록 우리는 자신의 분야에서 끊임없는 연구와 도전으로 위기에 대응하고 국민에게 희망이 되어야 하겠습니다.

현대 과학은 객관적이고 합리적인 근거를 제공하는 분야에 대한 의존도가 지속적으로 증가하고 있습니다. 그중에서도 과학적 근거제공의 대표적인 분야가 영상의학입니다. 이번 「제4호 Brain Insight」는 ‘멀티모달 뇌영상 기술 동향’을 주제로 연세대학교 박해정, 서울대학교 이재성, KAIST 박성준 교수님과 한국뇌연구원 이동하, 이태관, 김기범 박사님이 집필에 참여해 주셨습니다. 이번 논의가 관련 연구와 정책 수립에 보탬이 되기를 바랍니다.

도전하는 만큼 진보하고, 혁신하는 만큼 도약할 수 있습니다. 한국뇌연구원은 뇌연구의 도전과 미래 기술 혁신을 위해 최선을 다하겠습니다. 여러분의 건강과 발전을 기원합니다. 감사합니다.

한국뇌연구원 원장 < 판길



목차/구성

5 제1장. 뇌 정보 해독과 뇌 조절을 위한 고급 뇌신경영상 해석 기술

1. 서론
2. 연구 개발 동향
3. 뇌 해독 기술의 확장
4. 결론

25 제2장. 전임상 뇌연구 생체영상 기술 동향

1. 생체영상 개요
2. 생체영상장비 개발의 역사와 현황
3. 소동물 생체영상기법과 뇌연구 현황
4. 이슈 및 결론

43 제3장. 뇌영상 호환 신경활성 측정 기술

1. 서론
2. 연구 개발 동향
3. 주요 기술개발 요소
4. 결론

제1장

뇌 정보 해독과 뇌 조절을 위한 고급 뇌신경영상 해석 기술

이동하

한국뇌연구원 인지과학 연구그룹 선임연구원 / donghalee@kbri.re.kr

이동하 박사는 연세대 의과대학 의과학과 박사(2014), 의생명과학부 박사후 연구원(2014-2015)을 마치고, 코임브라대학 심리학과 리서치 펠로우(2016-2019), 연세의대 핵의학 교실(2020) 연구조교수를 거쳐, 현재 한국뇌연구원 인지과학 연구그룹 선임연구원(2020)으로 재직중이다. 연구 분야는 전임상/인간 뇌영상 해독 및 부호화, 뇌영상 기반 신경활성 조절 (뉴로피드백, 뉴로모듈레이션) 등이다.

박해정

연세대학교 의과대학 핵의학과, 의과학과 교수 / parkhj@yonsei.ac.kr

박해정 교수는 서울대 전기공학과 학사(1993), 의용생체공학 석,박사 (2000)를 마치고 하버드 의대 박사후 연구원 (2001-2004)을 거쳐 연세대 의과대학 영상의학교실 (2004), 핵의학 교실(2012) 교수로 재직중이며, 영국 UCL에서 연수 (2012) 하였다. 연구 분야는 이론 및 시스템 뇌 과학과 계산 뇌 모델링, 인간 뇌 기반 인공지능, 의학영상 인공지능 응용 등이다.

목차 및 구성

요약

1. 서론
2. 연구 개발 동향
3. 뇌 해독 기술의 확장
4. 결론

요약

뇌신경 영상 기반 뇌 해독 (brain decoding) 기술 분야는 뇌 회로가 감각과 경험을 어떻게 표상하는지, 뇌가 표상된 정보를 어떻게 처리하는지를 연구하고 이를 기반으로 뇌과학적, 임상의학적, 사회학적으로 응용하는 분야이다. 뇌의 정보 표상과 정보 처리 과정은 딥러닝 (deep learning) 아키텍처의 근간이 되었고 딥러닝을 넘어서는 뇌 모사 인공지능 연구에 중요한 모델이 된다. 이러한 뇌 과학적 주제들을 응용한 뇌 해독 분야는 해당 뇌 연구에 기반할 뿐 아니라 그 연구 발전의 중요한 방법론이 된다. 뇌 영상 특히 기능자기공명영상 (fMRI)을 이용한 뇌 해독 기술은 뇌 심부를 포함한 전체 뇌에서 일어나는 고해상도 시공간 활성 패턴을 기계학습을 이용하여 분류, 식별, 재생하는 다양한 연구들에 응용되고 있다. 또한 뇌 해독을 실시간화 함으로 개인 생각이나 의지에 따른 뇌 회로 조절이나, 뇌-기계 인터페이스에 기초한 뇌 회로 증진을 가능하게 한다. 본 기고에서는 기계학습과 최신 딥러닝 기술을 응용한 뇌신경영상 기반 뇌 해독 연구 분야들을 개괄하고, 실시간 뇌 해독 후 목적에 맞는 피드백을 제공함으로 의식적인 뇌 회로 조절이 가능하게 되는 fMRI 기반 뉴로피드백 연구 분야를 소개하며, 뇌 해독 분야의 고유한 실질적 유용성에 대해 살펴보고자 한다.

1

서론

지난 20년 동안 기능적 자기공명 영상(fMRI)기반의 뇌기능 영상 기술은 인간 뇌 상태나 의지를 뇌 활성 패턴으로 정의하고 기계학습 (machine learning)을 도입하여 개인 뇌를 해독하는 기술로 발전해 왔다. 삼차원 복셀이라고 하는 작은 뇌신경군집 단위 (1~10 mm³) 별 활성 대조 (contrast) 패턴을 분석함으로 뇌가 경험한 감각이나 의지, 뇌 상태를 추적하는 과정을 뇌 해독 또는 브레인 디코딩 (brain decoding)이라고 한다. 이 과정은, 뇌가 특정 자극이나 내적 의지에 의해 신경활성을 일으키는 과정을 일컫는 뇌 정보 부호화

(encoding)과정의 역 과정이라고 할 수 있다. 뇌 영상 기반 뇌 해독은 근육을 움직이지 못하여 최소한의 의사표현도 불가능한 식물인간 환자의 내면 의식 활동을 조명함으로써 식물인간 기준을 재확립하기도 하였다^[1, 2]. 이러한 임상적 유용성 이전에 뇌과학적 측면에서 뇌신경영상학자들은 의자나 신발 등 그 사람이 보는 자극 (물건)에 따라 뇌가 국소적으로 서로 다른 신경활성 패턴을 보인다는 것을 밝혔고 그러한 패턴이 fMRI에서 일정하게 측정 가능함을 보였다^[3]. 나아가서는 fMRI 활성 패턴을 분석함으로써 뇌의 경험을 부분적으로나마 해독할 수 있음을 발표하였다^[4-6]. 뇌 영역별 신경 활성 패턴으로부터 개인의 일화적인 기억^[7], 꿈을 꾸는 동안 일어났던 일들^[8], 언어의 의미론적 표현^[9], 개인의 정체성^[10] 까지도 분류 가능함이 보고되었다.

한편, 뇌 신경 영상 해석을 통한 뇌 해독 기술은 실시간 측정과 분석으로 확대 되어 온라인에서 뇌 상태 해독을 수행함으로써 보다 실용적 연구로 진행되고 있다. 실시간으로 뇌신경영상 신호에서 나타나는 특정한 패턴을 분석하여 사람의 내재된 생각이나 의도를 파악하는 것이다. 이러한 실시간 뇌 신경 해독 기술은 기계와 인간의 상호 작용 뿐만 아니라 자신의 의지와 자신의 물리적 신경 간 상호 작용을 가능하게 하여 의지만으로 자신의 신경 회로 조절이 가능하게 한다. 그 상호 작용의 대표적인 것이 실시간 뉴로피드백이다. 뉴로피드백은 뇌에서 일어나는 뇌 신경 상태를 실시간으로 측정대상인 자신에게 보여 줌으로써 자신의 신경을 의식적으로 조절하게 하는 기법이다.

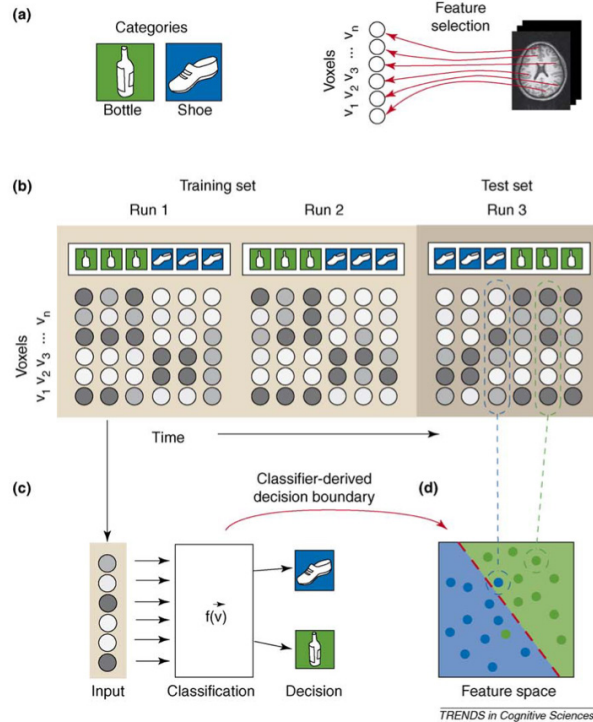
최근 10년 동안의 뇌영상 기반의 뇌해독 기술을 활용한 연구 논문들의 양은 오프라인(fMRI)과 온라인 (real-time fMRI)에서 해마다 빠르게 증가하는 추세를 보인다 [그림1-2].

지난 20여년간 뇌에 대한 이해가 급속도로 확대되었다고 하지만 뇌가 어떻게 정보를 표상하고 그 표상된 정보를 처리하는가에 대한 분야는 아직 걸음마 단계라고 할 수 있다. 감각이나 운동 중추에 침습적 전극을 꽂고 측정한 신호를 해석하는 사례들이 보고되고 있지만 정서, 논리적 추론 같은 상위 인지 정서 기능이나 다양한 인간 의지가 어떻게 표상되고 처리 되는지에 대해서는 앞으로 연구해야 할 부분이 많다. 뇌 해독 기술은 이러한 연구들에 근간하고 있을 뿐 아니라 그러한 뇌 연구 증진에 중요한 연구 방법론이 될 것이다. 그 결과 인간 뇌 모사 인공 지능 연구에 있어서 방향성을 제시하며 계산 과학적 모델을 수립하고 검증하는 중요한 역할을 할 수 있을 것이다. 뇌 해독 기술이 뇌 시스템 이해에 직접적으로 기여할 수 있다고 한다면 실시간 뇌 해독 기술은 임상적으로는 뇌 재활 치료 (neuromodulation), 뇌 회로 신경 조절 (neuromodulation) 분야, 사회적으로는 과학 수사나 법정 근거 자료 (neurolaw), 광고 마케팅 (neuromarketing) 등으로 확대 될 수 있다. 특히 사회학적 응용에는 개인의 인위적이거나 무의식적으로 왜곡된 진술 보다 뇌 신경에 표상되어 있는 정보를 직접적으로 접근할 수 있는 장점이 있기 때문이다^[11].

본 기고에서는 fMRI 기반 뇌 해독 기술의 동향과 실시간 뉴로피드백 기술을 포함한 향후 응용 분야들을 살펴보고자 한다.

가. 뇌기능 영상(fMRI) 기반 뇌 해독 연구

그림 1-1

다중복셀패턴분석 (MVPA, multivariate pattern analysis)을 사용한 뇌상태 해독 방법^[5]

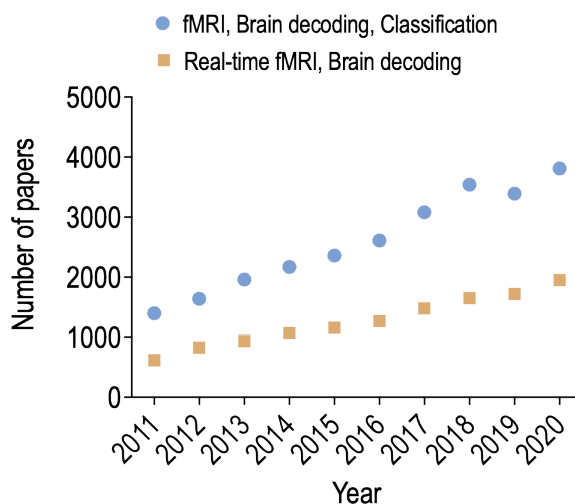
주 : 병과 신발에 대한 사진을 보여주었을 때 특정 뇌영역의 복셀에서 신호를 추출하여 패턴(샘플)을 만들고 (a), 이 패턴들을 학습과 시험 데이터 세트에 나눈다 (b). 학습 데이터 세트를 이용하여 분류기 (classifier)를 만들고, 이 분류기를 이용하여 시험 데이터 세트의 패턴을 분류한다 (d).

fMRI 기반의 뇌해독 기술은 뇌 개별 상태에 따라 뇌의 다중 복셀 위치에서 검출되는 혈류의 산소수준(BOLD: Blood Oxygen Level Dependent)신호를 뇌신경활성 패턴으로 정의하고, 기계학습방법을 사용해서 뇌 상태를 해독하는 것이다 [그림 1-1]. 2001년 Science지에 Haxby가 “Distributed and Overlapping Representations of Faces and Objects in Ventral Temporal Cortex”를 발표^[3] 한 바와 같이 특정 감각 경험과 뇌 인지기능에 대해 뇌신경활성 패턴이 일정하며 고유하게 부호화 되어 있다는 사실은 fMRI를 이용한 뇌 해독을 가능하게 하였다^[4, 5]. 그동안 뇌신경활성 패턴들을 다양한 신경계 계산 모델과 기계 학습 방식을 이용하여 분석하여 왔다. 뇌 해독 기법으로는 전통적으로 다중복셀 패턴분석 (MVPA, multivariate pattern analysis)과 표상유사성분석 (RSA, representational similarity analysis)을 들 수 있는데 전자는

분류 (Classification)의 문제로 접근하는 것이고 후자는 클러스터링 (Clustering)의 문제로 생각할 수 있다. 미국 UC Berkeley의 Gallant 그룹에 따르면^[12, 13], 뇌 해독 기술은 분류화 (classification, 예를 들면, 강아지와 고양이 종을 구별하는 것), 식별화 (identification, 예를 들면, 여러 강아지들 중에서 특정 프렌치 불독이나 보스턴 테리어를 구분해 내는 것), 생성화 (reconstruction, GAN: Generative Adversarial Network, 적대적 생성 신경망과 같은 개념으로 특정 감각적 경험의 원 영상을 재구성함) 등으로 구분할 수 있다 [그림 1-3]. 이러한 분야들에 서포트 벡터 머신 (support vector machine)과 같은 전통적인 기계학습을 통한 연구들이 대부분이었지만 최근에는 딥러닝 기술이 도입되어 많이 활용되고 있다. 그 예로, 뇌 신경 활성을 분석하여 사람들이 보고 있는 비디오 이미지들을 해독하고^[14], 물체에 대한 의미론적 지식을 예측하려는 시도들이 진행되고 있다^[15].

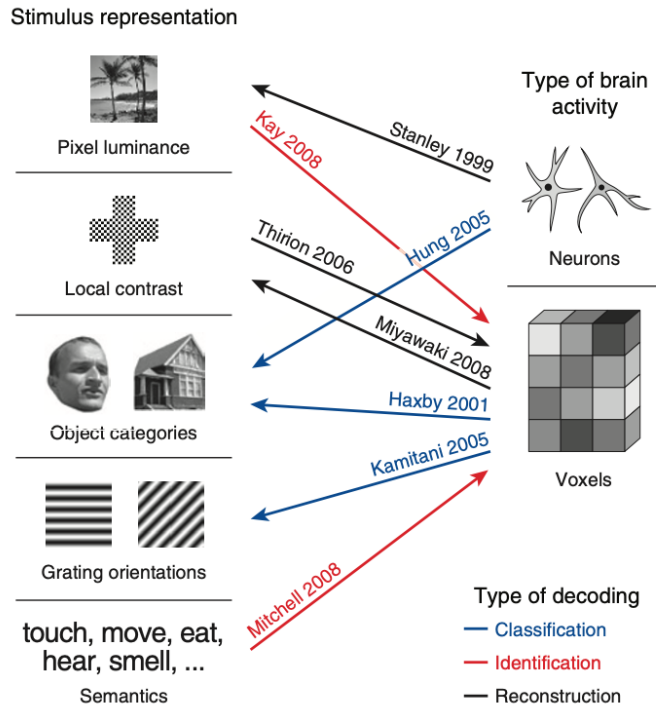
그림 1-2

뇌영상 기반 뇌 해독 연구 경향 - 최근 10년 동안 출판된 논문 수



Google scholar, 검색어1: fMRI, Brain decoding, Classification, 검색어 2: Real-time fMRI, Brain decoding.

뇌 해독을 위해서는 fMRI뿐만 아니라 뇌파 (EEG), 뇌자도 (MEG), 근적외선 분광법 (fNIRS), 침습적인 뇌경막외피질뇌파 (ECoG) 등과 같은 뇌 생체 신호를 이용한 연구들이 활발하게 진행되고 있다. fMRI 기법은 이러한 기법에 비해 공간 해상도가 탁월하므로 뇌의 국소적인 신경활성 대조 (contrast)에 표상된 정보를 보다 효과적으로 이용할 수 있다. 또한 뇌 심부를 포함한 전체 뇌 영역의 분산된 활성을 측정할 수 있으므로 뇌에서 일어나는 국소적 특성들 뿐만 아니라 상호 작용 과정에 부호화 되어 있는 정보를 이용할 수 있다. 그러하기 때문에 뇌파가 가지는 휴대성이나 저비용성과는 달리 fMRI 만의 고유한 응용 분야들을 발굴하고 집중적으로 연구되고 있다. 뇌파가 갖지 못하는 뇌의 국소적 특이성을 fMRI 기반 활성 패턴이 가지고 있기 때문에 검출된 정보의 신경생물학적 의미가 분명하여 정교한 해석이 가능하며 그 신뢰성에 기초한 엄밀한 판단이나 개인에 따른 국소적 뇌 영역의 치료나 조절 분야에 사용할 수 있게 한다.



주 : 다양한 시각 자극이 제시되었을 때 (좌), 뇌 신경활성을 뇌의 복셀 레벨에서 측정하여 (우) 분류화, 식별화, 생성화와 같은 연구들이 수행되었다.

나. 실시간 뇌 해독 응용 연구

앞서 뇌해독 기술은 실시간 (real-time) fMRI와 결합하여 실시간 상호 작용, 뉴로피드백이나 BCI 연구 등 실시간 응용 연구에 활용될 수 있다고 하였는데 이러한 동향을 살펴보도록 하자. 인간의 뇌는 정보 처리의 측면에서 계층성을 가지고 있는 블랙박스과 같아서 최상위 단계에서 일어나는 생각이나 의도에 따라 계층구조 하단의 신경 회로를 조절하는 것은 도전적인 문제이다. 그 이유 중의 하나는 최 하단의 신경 회로가 자신의 의도에 따라 어떻게 반응하는지 쉽게 관측할 수 없어서 피드백을 받을 수 없기 때문이다. 인간의 생각 또는 의지에 대응하는 신경 활성의 변화를 실시간으로 관측하고 그 활성 패턴을 해독하여 제시하는 기법을 뉴로피드백 (neurofeedback)이라고 한다.

표 I-1

실시간 fMRI 뉴로피드백 관련 국내외 연구 현황

연구수행 기관	연구개발의 내용	연구개발성과의 활용현황
LIBR, Laureate Institute for Brain Research (미국)	실시간 fMRI 뉴로피드백 기술	실시간 fMRI 뉴로피드백 훈련으로 편도핵의 자기조절 연구
University of Tübingen (독일)	실시간 fMRI 뉴로피드백 기술	실시간 fMRI 뉴로피드백을 이용한 앞섬엽의 자발적 조절연구
Max Planck Institute (독일)	실시간 fMRI 뉴로피드백 기술을 이용한 감정 인식 연구	뉴로피드백을 이용한 정신분열 환자의 뇌신경망의 변화 연구
Columbia University (미국)	임상 질환을 위한 real-time fMRI 훈련 프로그램 및 응용	전두엽 기능과 재구성, 복잡한 인지 기능의 뇌신경 원리 연구
Bangor University (영국)	보조운동영역 뇌활성화를 이용한 real-time fMRI 뉴로피드백 효과 연구	파킨슨병 치료를 위한 실시간 fMRI 뉴로피드백 연구
Dipartimento di Sistemi e Informatica (이탈리아)	비침습적인 신호를 사용하여 상황과 감정 인식	시각 정보(이미지, 동영상 등)기반 상황인지 및 감정 인식 연구 진행
University of Göttingen (독일)	뉴로피드백을 이용한 ADHD의 치료 효과 검증	ADHD 환자군을 대상으로 뉴로피드백의 치료 효과 검증 연구
Omneuron (미국)	실시간 fMRI를 사용한 마음 읽기와 뇌활성화 제어	실시간 fMRI를 사용한 뇌기능 측정 기술과 응용 어플리케이션 개발
Max Planck UCL Centre (영국)	인간 뇌 활동으로부터 뇌 상태 구별(decoding)	시각 피질 영역에서 “뇌 상태 구별” 연구
Advanced Telecommunications Research Institute International (ATR) (일본)	뇌의 상태 패턴을 분석해서 주입시키고, 피드백을 줘서 외부의 자극없이 생각만으로 학습을 시키는 기술(DecNef - Decoded Neurofeedback) 기술을 개발함	학습을 위한 자극의 입력 없이 생각만으로 학습이 가능할 것으로 기대

<p>Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging (미국)</p>	<p>시각피질에서 분산된 뇌신경 활성화 패턴의 분류 및 측정</p>	<p>선형 판별분석(linear discriminant analysis)과 서포트 벡터 머신(support vector machine)을 포함한 다중 변수 패턴 분석 방법을 이용하여 다양한 종류의 시각 자극에 대한 뇌상태구별 연구</p>
<p>Yonsei University College of Medicine (대한민국)</p>	<p>실시간 fMRI 신호처리 기술, 실시간 fMRI brain decoding 기반 뉴로피드백 학습 기술</p>	<p>실시간 뉴로피드백 학습을 통해서 운동 심상 능력을 향상시킬 수 있는 방법에 대한 연구</p>

fMRI 기반 뉴로피드백 자체는 새로운 개념이 아니다. 뉴로피드백은 근전도를 통해서 신체의 긴장 정도를 판단하는 바이오피드백 (biofeedback)과 같이 피드백을 제공한다는 측면에서 비슷하지만, 바이오피드백이 신체 외부에서 측정 가능한 바이오마커를 이용하는 것과는 달리 뉴로피드백은 뇌안에서 일어나는 활동을 대상으로 한다는 점에서 다르다. 전통적으로 뇌파 (EEG)를 이용한 뉴로피드백 연구가 많이 진행되어 왔으나, 간접적인 뇌의 상태 변화를 이용하는 것에 대비하여 뇌심부와 전체 뇌를 대상으로 하는 fMRI를 이용하면 높은 공간적 해상도로 보다 정밀한 뇌 상태를 해독할 수 있다. 그 해독된 뇌 상태에 따라 특정 뇌 위치에 대해 비교적 정교한 피드백 조절이 가능할 수 있다는 장점이 있다. [그림 1-4]에서 제시한 것과 같이 fMRI 기반 뉴로 피드백을 사용하면 시각 중추내에 특정 시각 칼럼 신경 집단에 변화를 유발 시킬 수 있기 까지 할 수 있다.

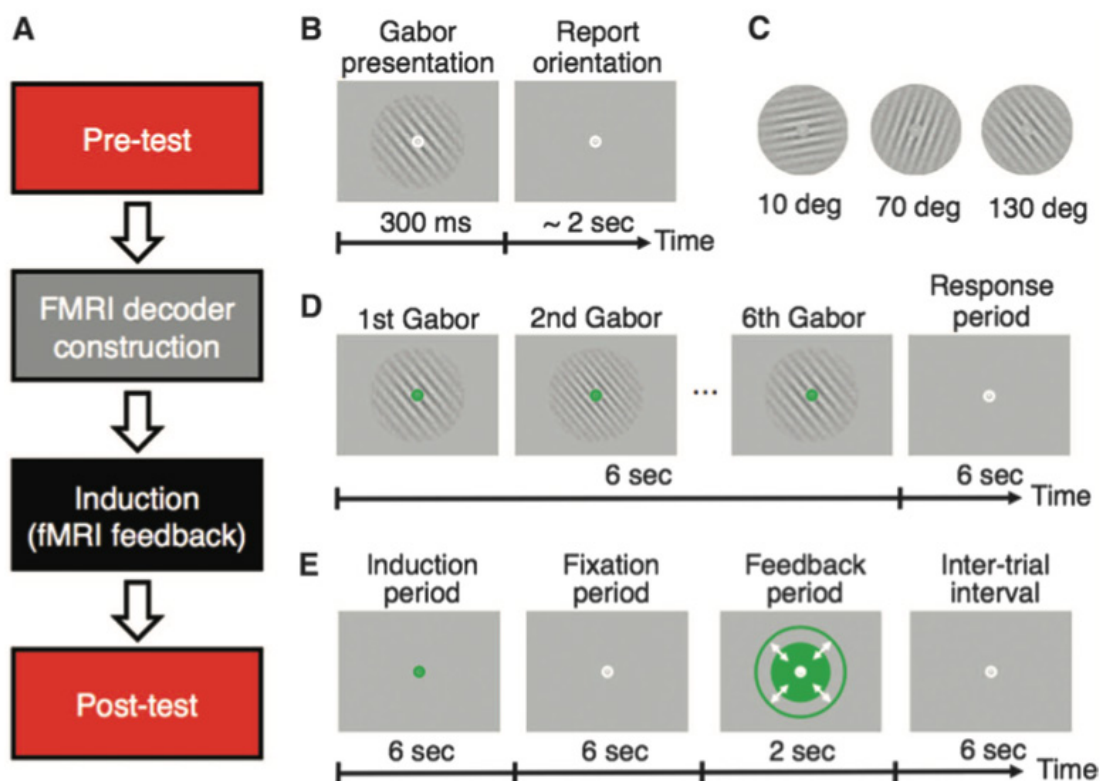
이 뉴로피드백 기술은 헤비안 학습 규칙 (Hebbian learning: Cells that fire together wire together)에 따라 신경 연결성을 조절함으로써 자신의 특정 뇌 회로를 특정 기능에 특화된 형태로 비침습적으로 조절할 수 있게 된다. tDCS나 TMS같이 침습적인 방식으로 해당 뇌 영역이 관여 하는 다양한 뇌 기능에 변화를 유발할 수 있는 것과는 차이가 있다.

fMRI기반 뉴로피드백을 이용하였을 때 국소적 활성화에서의 변화를 유도할 뿐만 아니라 신경 연결성에 변화를 가져오고 인지 행동 능력의 증진을 가져온다는 보고들이 많아지고 있다. 뉴로 피드백 없이 반복을 통한 훈련 보다는 짧은 뉴로피드백 학습을 제공하는 것이 보다 더 효율적으로 자신의 신경을 제어 할 수 있고 그 결과 신경 연결망의 변화를 가져 온다는 사실이 발표 되었고 [그림 1-4], 다양한 형태의 감각이나 인지 능력의 향상 [그림 1-5, 1-6]을 가져 올 수 있다는 보고들이 발표 되고 있다^[16-18].

다. 실시간 뇌 해독의 기술적 도전과 딥러닝의 역할

fMRI 기반 뉴로피드백은 실시간 측정되는 fMRI의 시공간 자료에서 각종 잡음을 제거하고 뇌의 각 부위별 신경 활성화된 패턴 정보를 해독한 후 연구 참여자에게 적합한 피드백으로 제공하는 복합 과정을 통해서 이루어 진다. 이러한 각 연구 분야들은 뇌의 작동 원리를 이해하고 fMRI 측정의 장단점을 고려하며 개인간의 편차를 반영해야 하는 측면에서 여전히 도전적인 문제들이다. 이러한 문제들에 대해서 최신 개발되고 있는 딥러닝 기법들의 역할을 기대해 볼 수 있다. 가령 실시간 잡음을 제거하기 위한 전통적 기계학습^[19] 등에 딥러닝과 관련한 기술의 도입이 필요할 것이다. 국소적 뇌 활성화 뿐만 아니라 뇌 영역간 상호 작용을 실시간으로 검출하는 기법이 소개 되었는데^[20], 이러한 분야 역시 딥러닝을 이용한 연구가 필요할 것이다. 이러한 전처리 과정 뿐만 아니라 뇌 활성화와 연결성에 표상된 뇌 정보 처리 과정에 있어서 딥러닝 기술에 대한 기대가 점차 높아지고 있다.

그림 1-4

자극제시없이 해독된 fMRI 뉴로피드백에 의한 지각 학습 실험 절차^[16]

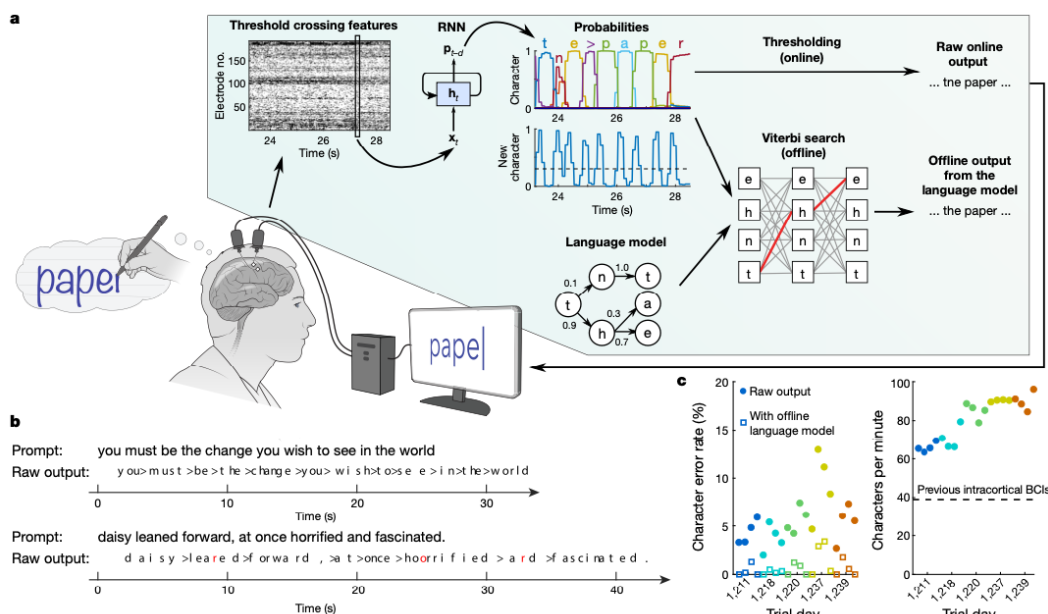
주 : 각도 (10°, 70°, 130°)에 대한 시각 자극에 대해서 학습하고, 시각 자극이 제공되지 않은 상황에서 생각하는 것만으로 초록 원의 크기를 조절하는 훈련을 시행하고, 뉴로피드백 학습 전과 후의 지각 과제의 수행평가를 시행하였다.

라. fMRI 이용 뇌상태 해독 기반 뇌-기계 인터페이스 연구

fMRI기반의 실시간 뇌상태 해독 기술은 뇌신호를 직접 읽어서 컴퓨터나 기계(로봇)를 작동시키는 뇌-컴퓨터 인터페이스 (BCI: brain computer interface), 또는 뇌-기계 인터페이스 (BMI: brain machine interface)를 위한 기술로 활용이 가능하다. 뇌파 (EEG)를 이용한 BCI기술은 과학 기술 산업 및 학계에 다양한 목적으로 연구되고 있다. 침습적인 방식으로 microelectrode로 측정된 운동 피질의 신경활성패턴으로 필기 움직임을 해독하고 실시간으로 텍스트로 변환하는 뇌-문자 소통 연구결과가 발표되기도 하였다[그림 1-7].^[21]

그림 1-7

필기 시도의 실시간 뇌해독



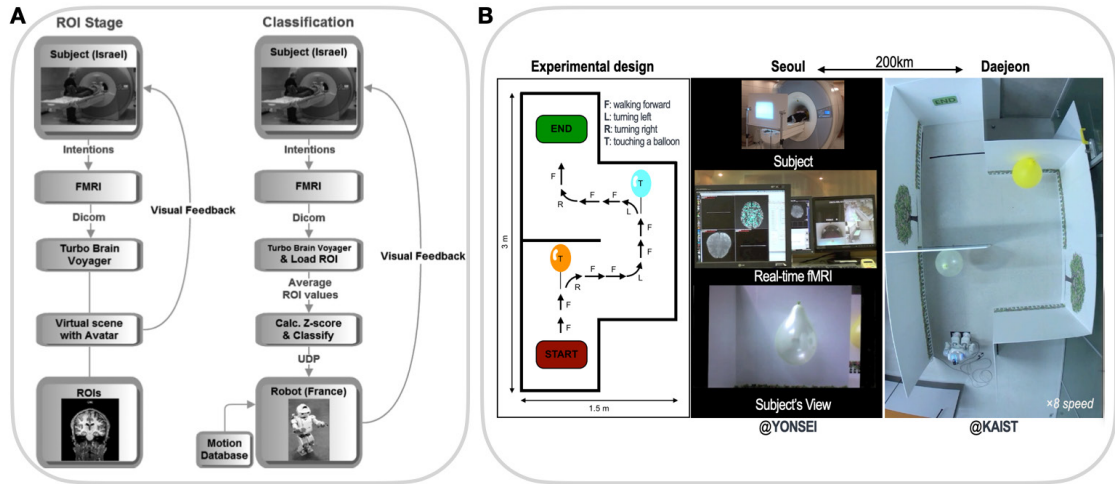
주 : (a) 해독(디코딩) 알고리즘의 설계 (b) 실제 해독한 필기 시도 결과들 (c) 해독 에러율과 입력 속도 [21].

반면에, fMRI기반의 BCI는 높은 비용과 낮은 휴대성 때문에 EEG 기반의 BCI와는 달리 제한적인 상황에서 연구되지만, fMRI는 뇌 표면 뿐만 아니라 전체 뇌를 포함하는 높은 공간적 해상도를 바탕으로 뇌심부 영역들에서의 뇌활성 변화까지도 검출 가능하다는 고유한 장점을 이용하여 정밀한 제어를 필요로 하는 분야에 사용될 수 있다. fMRI기반의 BCI연구가 많지는 않지만 국내외 연구 결과에 따르면, 실시간 fMRI로 측정된 신경활성 패턴들은 원격에 있는 로봇 조종을 위한 인간의 의도를 읽는데 사용되기도 하였다 [그림 1-8, <https://youtu.be/lh5SmoxdIwI>]. 뇌활성 패턴을 실시간으로 분류하여 뇌 해독을 함으로써, 인간의 마음이 어떻게 부호화되는지에 대한 이해를 넓히는 과정이라고 할 수 있다. 실무적으로도 그 응용 분야를 찾을 수 있을 것이다. 컴퓨터나 기계를 제어하는 구체적 목표는 재활 치료 환자나 인지력 증진 피험자에게 있어서 뉴로피드백 학습 효율을 더 높일 수 있을 것이다. 가령, 운동을 할 수 없는 뇌졸중 환자의 운동 재활에 있어서 단순한 심벌 형태로 피드백하는 것 보다는 물리적 환경 속에서 물체를 움직이거나 이동하게 하는 구체적 목표

들을 제시하면 더 몰입하게 되면서 신경 강화를 유발하기 쉽게 할 수 있을 것이다. 이러한 측면에서 fMRI기반 BCI는 기계를 제어하는 것 자체가 목적이 아니라 인간 뇌 신경 회로를 효과적으로 조절 하는데 유용하게 사용할 수 있을 것이다.

그림 1-8

실시간 fMRI 뇌해독 기반 BCI (로봇 조종)연구



주 : (A) Robotic embodiment using univariate analysis [18], (B) Real-time fMRI brain decoding and neurofeedback using MVPA
출처 : <https://youtu.be/lh5SmoxdlwI>, <https://www.mk.co.kr/news/it/view/2011/06/374178>

3 뇌 해독 기술의 확장

가. 사회적 상호 작용 이해를 위한 실시간 하이퍼스캐닝 기술 연구

코로나 19 시대에는 사회적인 활동이 많이 제약이 되기 때문에, 사회성과 관련된 인지 정서 문제들이 발생할 가능성이 높아진다. 이러한 문제들은 상호작용평가를 위한 실시간 뇌기능 분석 방법인 하이퍼스캐닝 기술을 통해서 접근이 가능하다^[23]. 하이퍼스캐닝 기술은 상호 작용 중에 자신의 뇌신경 활성 변화에 대한 정보를 실시간으로 제공하고, 상대방에 대한 뇌신경 활성 변화를 실시간으로 제공받음으로써, 상호작용자의 다양한 역할과 상호작용을 통해 나타나는 공유된 생각들을 모니터링 하는 것이 가능하다^[21]. 따라서, 사회적 상호 작용에서 사회적 인지에 대한 개인의 상태를 최대한 반영하는 뇌영상 신호의 계산 모델 수립과 분석 기술 개발이 필요할 것으로 예상되며, 이러한 계산 모델을 바탕으로 실시간 뇌상태 해독 기술의 정교화를 수행하는 것이 필요하다.

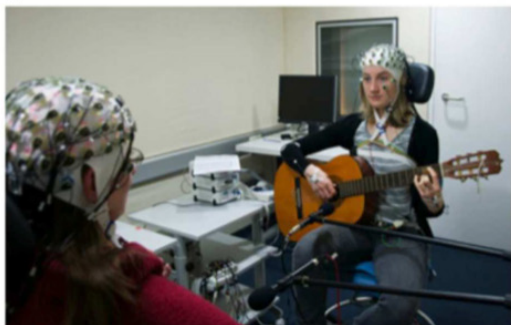
그림 1-9

사회적 상호작용을 위한 하이퍼스캐닝 기술 소개^[22]

A



B



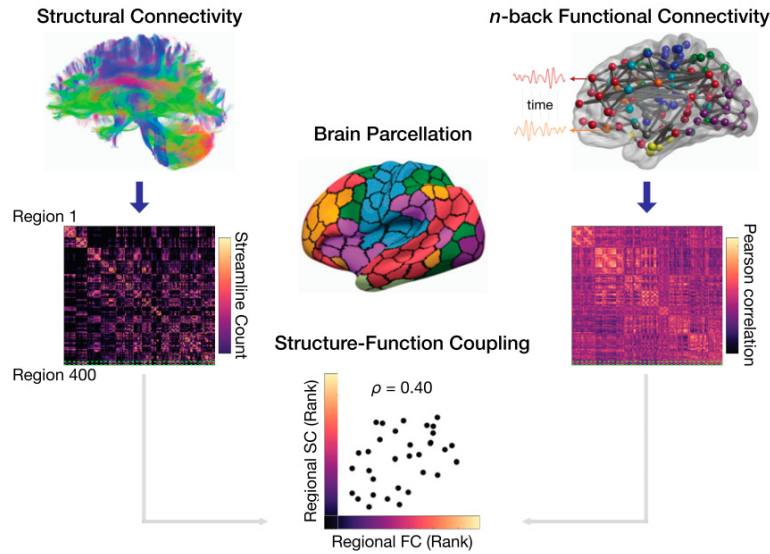
C



주 : (A) fMRI 기반 하이퍼스캐닝 [23], (B) EEG기반 하이퍼스캐닝 [24] (C) fNIRS 기반 하이퍼스캐닝 [25]/

나. 뇌 구조-기능 연결성 기반의 뇌 해독 연구

현재 뇌 연구 및 뇌질환 연구에서 가장 중요한 이슈 중 하나는 특정 뇌 기능을 담당하는 영역간의 상호 관계를 파악하는 기능적 연결성과 직접적인 신경 연결 정도를 보는 신경 해부학적 연결성^[26]을 동시에 탐구하여 특정 뇌 기능을 이해할 뿐 아니라 뇌 신경계 질환의 원인 규명에 응용하고자 하는 것이다. 뇌구조적 연결성 (SC)과 뇌기능적 연결성 (FC) 간의 결합 정도 (SC-FC coupling)는 뇌의 상태나 병리에 따라 다른데, 뇌질환과 관련해서 SC-FC 커플링은 정신분열증^[27], 뇌성마비^[28], 인지 장애^[29]와 같은 뇌 장애와 뇌의 발달 과정중 변화^[29]를 특성화하는 연구에 많이 사용되고 있다. 뇌 연결성 연구는 실시간 fMRI시스템과 융합하여 뇌 연결성 기반의 뉴로피드백 연구에 활용될 수 있을 것으로 예상된다. 특히 뉴로 피드백의 경우 타겟 회로를 설정함에 있어서 다변량 뇌연결성은 훈련의 중요한 목표 값이 될 것이다. 나아가서는 동적 인과성 모델링을 통한 목표 회로를 설정하고 뇌 신경 회로 강화 연구에도 활용될 수 있을 것이다^[30].

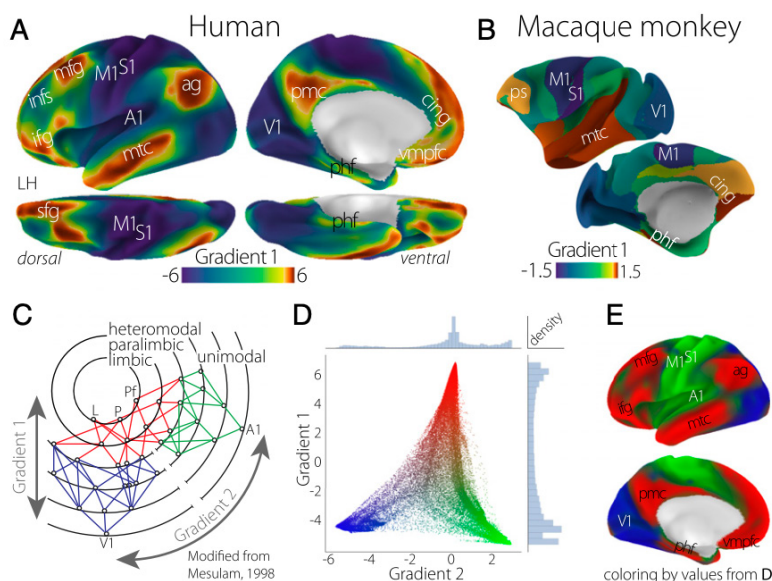


주 : 뇌의 400개 영역에 대해서 구조적 연결성 (SC, structural connectivity)을 계산하여 400 × 400 행렬을 구성하고, n-back 과제 동안의 기능적 연결성 (FC, functional connectivity)을 측정하여 400 × 400 행렬을 만든 후에, SC와 FC행렬들간의 상관성을 계산 (rank correlation)하여 구조-기능 커플링을 계산한다.

다. 뇌 기울기 분석을 통한 뇌질환 해독 연구

뇌영상 분석기술에서 최근 발전은 휴지기 상태의 기능적 연결성으로 전체 뇌 네트워크의 구성 원리를 규명하는 새로운 방법을 제공하고 있다. 이 새로운 방법은 최첨단 매니폴드 학습 기술을 기반으로 거시적 뇌 조직의 기울기 (gradient)를 조사함으로써, 서로 다른 뇌 영역의 구조적 연결성/기능적 연결성/구조-기능 커플링에 대한 새로운 해석을 제공하고 있다. 피질 구매의 식별 및 분석은 중 간의 뇌 조직을 연구하고, 뇌 발달 및 노화의 변화를 조사하고, 보다 일반적으로 뇌 구조, 기능 및 인지 간의 상호 관계를 연구하기 위한 프레임워크를 제공한다. 뇌 해독에 있어서 뇌의 이러한 토폴로지 기반의 특성을 기계 모형화 함으로 보다 실제 뇌에 가까운 방식으로 뇌 해독이 가능하게 할 것이다. 또한 연결망의 공간적 기울기가 뇌 조직에 대한 이해를 어떻게 변화시키고 기울기 변화에 따른 뇌 질환의 상관관계를 조사함으로써, 신경회로의 연결성에 대한 정보를 통한 뇌 신경계 질환의 병태 생리를 밝히고, 치료법을 개발하는 데에 도움이 될 것으로 예상된다.

그림 1-11

인간과 원숭이의 전체 뇌 영역에서 뇌기능 연결성의 주요 기울기 분포^[32]

주 : 인간과 원숭이에서 운동과 감각과 관련된 영역 (Blue)에서 전두엽/측두엽쪽 (Red)으로 기울기가 생성되었음을 보여준다.

4

결론

뇌 해독 (brain decoding)은 뇌 활성 측정 자료에서 뇌의 감각 경험을 분석해 내거나 뇌가 의도한 내용을 추적하는 과정이라고 할 수 있다. 이 분야는 뇌 회로가 감각과 경험을 어떻게 표상하는지, 뇌가 표상된 정보를 어떻게 처리하는지에 대한 뇌 과학적 연구에 근간하며 뇌 과학 연구를 촉진한다. 뇌 해독 분야는 감각적 의지적 경험들이 뇌 신경 군집에서 표상되고 뇌의 다양한 고위 기능이 신경 세포들의 군집에서 구현되는지를 거시적 스케일에서 전체 뇌를 대상으로 탐구함으로써 뇌 응용 과학 뿐만 아니라 미래 인공지능 연구에 중요한 기반이 될 것이다. 뇌 해독 기술은 뇌 과학, 인지과학, 심리학, 컴퓨터과학 뿐 만 아니라 사회학 철학에 이르기 까지 뇌를 기반으로 하는 인간 이해에 영향을 미치고 식물인간 상태 환자의 의식을 해독한 예와 같이 [1, 2], 사회적으로 큰 영향을 줄 수 있을 것이다. 하지만, 여전히 계층 구조하에서 인간의 마음과 뇌신경 활동 사이의 간극, 실제 뇌신경 활동과 측정된 BOLD신호 사이의 간극, 학습 모델의 최적화 등 기술적으로 극복해야할 많은 문제들이 있다. 이러한 도전 문제들을 단계적으로 해결하는 과정에서 뇌 시스템에 대한 연구 증진뿐만 아니라 뇌의 작동 원리를 따라 뇌의 조절 및 임상 치료 분야까지 뇌 해독 연구가 확대 될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010;362(7):579-89. Epub 2010/02/05. doi: 10.1056/NEJMoa0905370. PubMed PMID: 20130250.
2. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006;313(5792):1402. Epub 2006/09/09. doi: 10.1126/science.1130197. PubMed PMID: 16959998.
3. Haxby JV, Gobbini MI, Furey ML, Ishai A, Schouten JL, Pietrini P. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*. 2001;293(5539):2425-30. doi: 10.1126/science.1063736. PubMed PMID: 11577229.
4. Kamitani Y, Tong F. Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci*. 2005;8(5):679-85. Epub 2005/04/27. doi: 10.1038/nn1444. PubMed PMID: 15852014; PubMed Central PMCID: PMCPMC1808230.
5. Norman KA, Polyn SM, Detre GJ, Haxby JV. Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends Cogn Sci*. 2006;10(9):424-30. doi: 10.1016/j.tics.2006.07.005. PubMed PMID: 16899397.
6. Haynes JD, Rees G. Decoding mental states from brain activity in humans. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(7):523-34. Epub 2006/06/23. doi: 10.1038/nrn1931. PubMed PMID: 16791142.
7. Chadwick MJ, Hassabis D, Weiskopf N, Maguire EA. Decoding individual episodic memory traces in the human hippocampus. *Curr Biol*. 2010;20(6):544-7. Epub 2010/03/17. doi: 10.1016/j.cub.2010.01.053. PubMed PMID: 20226665; PubMed Central PMCID: PMCPMC2849012.
8. Horikawa T, Kamitani Y. Generic decoding of seen and imagined objects using hierarchical visual features. *Nat Commun*. 2017;8:15037. Epub 2017/05/23. doi: 10.1038/ncomms15037. PubMed PMID: 28530228; PubMed Central PMCID: PMCPMC5458127.
9. Huth AG, de Heer WA, Griffiths TL, Theunissen FE, Gallant JL. Natural speech reveals the semantic maps that tile human cerebral cortex. *Nature*. 2016;532(7600):453-8. Epub 2016/04/29. doi: 10.1038/nature17637. PubMed PMID: 27121839; PubMed Central PMCID: PMCPMC4852309.
10. Anderson AJ, McDermott K, Rooks B, Heffner KL, Dodell-Feder D, Lin FV. Decoding individual identity from brain activity elicited in imagining common experiences. *Nat Commun*. 2020;11(1):5916. Epub 2020/11/22. doi: 10.1038/s41467-020-19630-y. PubMed PMID: 33219210; PubMed Central PMCID: PMCPMC7679397.

11. Lee D, Yun S, Jang C, Park HJ. Multivariate Bayesian decoding of single-trial event-related fMRI responses for memory retrieval of voluntary actions. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182657. Epub 2017/08/05. doi: 10.1371/journal.pone.0182657. PubMed PMID: 28777830; PubMed Central PMCID: PMC5544208.
12. Kay KN, Gallant JL. I can see what you see. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):245. Epub 2009/02/25. doi: 10.1038/nn0309-245. PubMed PMID: 19238184.
13. Kay KN, Naselaris T, Prenger RJ, Gallant JL. Identifying natural images from human brain activity. *Nature*. 2008;452(7185):352-5. Epub 2008/03/07. doi: 10.1038/nature06713. PubMed PMID: 18322462; PubMed Central PMCID: PMC3556484.
14. Wen H, Shi J, Zhang Y, Lu KH, Cao J, Liu Z. Neural Encoding and Decoding with Deep Learning for Dynamic Natural Vision. *Cereb Cortex*. 2018;28(12):4136-60. Epub 2017/10/24. doi: 10.1093/cercor/bhx268. PubMed PMID: 29059288; PubMed Central PMCID: PMC6215471.
15. Devereux BJ, Clarke A, Tyler LK. Integrated deep visual and semantic attractor neural networks predict fMRI pattern-information along the ventral object processing pathway. *Sci Rep*. 2018;8(1):10636. Epub 2018/07/15. doi: 10.1038/s41598-018-28865-1. PubMed PMID: 30006530; PubMed Central PMCID: PMC6045572.
16. Shibata K, Watanabe T, Sasaki Y, Kawato M. Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. *Science*. 2011;334(6061):1413-5. Epub 2011/12/14. doi: 10.1126/science.1212003. PubMed PMID: 22158821; PubMed Central PMCID: PMC3297423.
17. Lee D, Jang C, Park HJ. Neurofeedback learning for mental practice rather than repetitive practice improves neural pattern consistency and functional network efficiency in the subsequent mental motor execution. *Neuroimage*. 2019;188:680-93. Epub 2019/01/02. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.12.055. PubMed PMID: 30599191.
18. Zotev V, Krueger F, Phillips R, Alvarez RP, Simmons WK, Bellgowan P, et al. Self-regulation of amygdala activation using real-time FMRI neurofeedback. *PLoS One*. 2011;6(9):e24522. Epub 2011/09/21. doi: 10.1371/journal.pone.0024522. PubMed PMID: 21931738; PubMed Central PMCID: PMC3169601.
19. Lee D, Jang C, Park HJ. Multivariate detrending of fMRI signal drifts for real-time multiclass pattern classification. *Neuroimage*. 2015;108:203-13. Epub 2015/01/13. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.062. PubMed PMID: 25573669.

20. Park HJ, Park B, Kim DJ. Real-time functional MRI for patient monitoring during a language task. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:5389-92. Epub 2009/12/08. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5332808. PubMed PMID: 19963903.

21. Willett FR, Avansino DT, Hochberg LR, Henderson JM, Shenoy KV. High-performance brain-to-text communication via handwriting. *Nature.* 2021;593(7858):249-54. Epub 2021/05/14. doi: 10.1038/s41586-021-03506-2. PubMed PMID: 33981047; PubMed Central PMCID: PMC8163299.

22. Cohen O, Druon S, Lengagne S, Mendelsohn A, Malach R, Kheddar A, et al. fMRI-Based robotic embodiment: controlling a humanoid robot by thought using real-time fMRI. *Presence.* 2014;23(3):229-41.

23. Montague PR, Berns GS, Cohen JD, McClure SM, Pagnoni G, Dhamala M, et al. Hyperscanning: simultaneous fMRI during linked social interactions. *Neuroimage.* 2002;16(4):1159-64. Epub 2002/08/31. doi: 10.1006/nimg.2002.1150. PubMed PMID: 12202103.

21. Misaki M, Kerr KL, Ratliff EL, Cosgrove KT, Simmons WK, Morris AS, et al. Beyond synchrony: the capacity of fMRI hyperscanning for the study of human social interaction. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2021;16(1-2):84-92. Epub 2020/10/27. doi: 10.1093/scan/nsaa143. PubMed PMID: 33104783; PubMed Central PMCID: PMC812622.

22. Czeszumski A, Eustergerling S, Lang A, Menrath D, Gerstenberger M, Schuberth S, et al. Hyperscanning: A Valid Method to Study Neural Inter-brain Underpinnings of Social Interaction. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:39. Epub 2020/03/18. doi: 10.3389/fnhum.2020.00039. PubMed PMID: 32180710; PubMed Central PMCID: PMC7059252.

23. Koike T, Sumiya M, Nakagawa E, Okazaki S, Sadato N. What Makes Eye Contact Special? Neural Substrates of On-Line Mutual Eye-Gaze: A Hyperscanning fMRI Study. *eNeuro.* 2019;6(1). Epub 2019/03/06. doi: 10.1523/ENEURO.0284-18.2019. PubMed PMID: 30834300; PubMed Central PMCID: PMC6397949.

24. Acquadro MA, Congedo M, De Ridder D. Music Performance As an Experimental Approach to Hyperscanning Studies. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:242. Epub 2016/06/03. doi: 10.3389/fnhum.2016.00242. PubMed PMID: 27252641; PubMed Central PMCID: PMC4879135.

25. Osaka N, Minamoto T, Yaoi K, Azuma M, Shimada YM, Osaka M. How Two Brains Make One Synchronized Mind in the Inferior Frontal Cortex: fNIRS-Based Hyperscanning During Cooperative Singing. *Front Psychol.* 2015;6:1811. Epub 2015/12/05. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01811. PubMed PMID: 26635703; PubMed Central PMCID: PMC4659897.

26. Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect.* 2011;1(1):13-36. Epub 2011/01/01. doi: 10.1089/brain.2011.0008. PubMed PMID: 22432952.
27. van den Heuvel MP, Sporns O, Collin G, Scheewe T, Mandl RC, Cahn W, et al. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(8):783-92. Epub 2013/06/07. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1328. PubMed PMID: 23739835.
28. Lee D, Pae C, Lee JD, Park ES, Cho SR, Um MH, et al. Analysis of structure-function network decoupling in the brain systems of spastic diplegic cerebral palsy. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(10):5292-306. Epub 2017/07/22. doi: 10.1002/hbm.23738. PubMed PMID: 28731515; PubMed Central PMCID: PMC6866738.
29. Wang J, Khosrowabadi R, Ng KK, Hong Z, Chong JSX, Wang Y, et al. Alterations in Brain Network Topology and Structural-Functional Connectome Coupling Relate to Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:404. Epub 2019/01/09. doi: 10.3389/fnagi.2018.00404. PubMed PMID: 30618711; PubMed Central PMCID: PMC6300727.
30. Park HJ, Kang J. A Computational Framework for Controlling the Self-Restorative Brain Based on the Free Energy and Degeneracy Principles. *Front Comput Neurosci.* 2021;15:590019. Epub 2021/05/04. doi: 10.3389/fncom.2021.590019. PubMed PMID: 33935674; PubMed Central PMCID: PMC8079648.
31. Baum GL, Cui Z, Roalf DR, Ciric R, Betzel RF, Larsen B, et al. Development of structure-function coupling in human brain networks during youth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(1):771-8. Epub 2019/12/26. doi: 10.1073/pnas.1912034117. PubMed PMID: 31874926; PubMed Central PMCID: PMC6955327.
32. Margulies DS, Ghosh SS, Goulas A, Falkiewicz M, Huntenburg JM, Langs G, et al. Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(44):12574-9. Epub 2016/11/03. doi: 10.1073/pnas.1608282113. PubMed PMID: 27791099; PubMed Central PMCID: PMC5098630.

제2장 전임상 뇌연구 생체영상 기술 동향

이태관

한국뇌연구원 연구전략실 책임연구원 / tklee@kbri.re.kr

이태관 박사는 Yale대학교 심리학과 박사(2007)로 University of Wisconsin-Milwaukee 심리학과 박사후연구원(2007~2008), Massachusetts Institute of Technology Bio-engineering 박사후연구원(2009~2013), 대구경북첨단의료산업진흥재단 책임연구원(2013~2020)을 거쳐 현재 한국뇌연구원 연구전략실 책임연구원으로 재직 중이다. 연구 분야는 전임상 fMRI 이다.

이재성

서울대학교 의과대학 핵의학교실 교수 / jaes@snu.ac.kr

이재성 교수는 서울대학교 협동과정 의용생체공학 전공 박사(2001), 미국 Johns Hopkins University 박사후 연구원(2002-2003)을 거쳐 현재 서울의대 핵의학교실, 바이오엔지니어링 협동과정, 인공지능 협동과정 교수 및 (주)브라이트닉스이미징 대표이사로 재직 중이다. 연구분야는 의료영상시스템 및 의료인공지능이다.

목차 및 구성

요약

1. 생체영상 개요
2. 생체영상장비 개발의 역사와 현황
3. 소동물 생체영상기법과 뇌연구 현황
4. 이슈 및 결론

요약

생체영상(non-invasive in vivo imaging)은 절개하지 않고 외부에서 인체의 구조와 기능을 관찰할 수 있게 해주는 영상기법이다. 독일의 물리학자 빌헬름 렌트겐(1845~1923)은 우연히 방사선인 X선을 이용하여 실험을 하다가 생체영상의 가능성을 발견하고, 반지를 끼고 있는 부인의 손을 촬영하여 최초의 생체영상의 장을 열었다. 엑스레이 영상을 시작으로 컴퓨터 단층촬영(Computed Tomography: CT), 양전자방출 단층촬영기법(positron emission tomography: PET), 자기공명영상(magnetic resonance imaging: MRI) 등 다양한 생체영상장비가 개발되어 인체 내부를 손상 없이 관찰할 수 있는 시대가 되었다. 1900년대 초반에 개발되기 시작한 생체영상기법은 한세기 동안 급격한 기술발전의 도움으로 현대의학에서 환자의 질병 진단뿐만 아니라 기초연구에서도 필수적인 수단으로 자리잡았다. 생체영상은 소동물을 대상으로 하는 기초 뇌연구에도 적극 활용되고 있다. 자기공명영상(MRI) 구조영상을 이용하여 유전자변형 마우스의 특성화와 발달단계에 따른 뇌구조의 변화를 측정한다. 기능적 MRI 기법을 이용해 자극에 의한 뇌활동 변화와 휴지상태를 측정해 뇌구조/영역 사이의 기능적 연결(functional connectivity)도 분석한다. MRI 조영제를 활용해 뇌신경전달물질을 영상화도 가능해지고 있다. 양전자방출단층촬영(PET)은 뇌의 분자 수준 영상을 제공하는 강력한 기법으로 당대사를 이용한 뇌의 전반적인 활동 뇌영상을 제공하고, 알츠하이머나 파킨슨병 환자의 진단과 뇌질환 신약개발에 유효성 검사에 활용되고 있다. 본 원고에서는 소동물 생체영상 기법과 뇌영상 연구현황을 알아보고자 한다.

과학적 사고는 세계를 탐구하고 다시 그려내면서 우리에게 점점 더 나은 그림을 줍니다. 그것은 세계를 더 효과적으로 생각하는 길을 가르쳐줍니다. 과학은 사고방식에 대한 부단한 탐구입니다. 과학의 힘은 선입견을 무너뜨리고 실재의 새로운 영역을 밝혀내고 세계에 대한 새롭고 더 강력한 이미지를 만들어내는 예지적 능력에 있습니다. 이러한 모험은 축적된 지식 전체에 의존하지만, 그 모험의 정수는 변화입니다. 더 멀리 보세요. 세계는 끝이 없고 무지갯빛입니다.

- ‘보이는 세상은 실재가 아니다’, 카를로 로벨리 -

1

생체영상 개요

과학기술의 발전은 우리의 시야를 점점 넓혀가고 있다. 원자현미경을 이용하여 0.01나노미터의 미시세계로부터, 천체망원경을 이용하여 460억 광년 거리의 우주까지 관찰할 수 있는 시대가 되었다. 생체영상장비의 발전에 힘입어 관찰 불가능하던 인체 내부 조직의 구조와 기능도 눈으로 확인할 수 있게 해주었다.

1990년대부터 활용되기 시작한 인체에 무해한 뇌영상기법은 인간의 뇌질환 진단 및 뇌기능 연구에 필수적인 수단이 되었다. MRI를 통해 뇌구조를 판독하여 뇌종양, 뇌졸중, 알츠하이머, 파킨슨병 등 각종 뇌질환의 진단이 가능하고, 수술과 치료효과를 직접 관찰할 수 있다. 영상장비의 발전과 함께 분자영상 표지자(또는 조영제)도 다양하게 개발되어, 구조영상만으로 구분이 어려운 질환의 표적 부위를 영상으로 볼 수 있게 되었다.

임상에서 널리 활용되는 생체영상은 소동물을 대상으로 하는 기초 뇌연구에도 적극 활용되고 있다. 자기공명영상(MRI) 구조영상을 이용하여 유전자변형 마우스의 뇌구조 특성화와 발달단계에 따른 뇌구조의 변화를 관찰할 수 있다. 기능 MRI 기법을 이용해 자극에 의한 뇌활동 변화와 휴지상태를 측정해 뇌구조물 사이의 기능적 연결도 분석한다. MRI 조영제를 활용해 뇌신경전달물질을 영상화도 가능해지고 있다. 양전자방출단층촬영(PET)은 뇌의 분자 수준 영상을 제공하는 강력한 기법으로 당대사를 이용한 뇌의 전반적인 신경 활동 영상을 제공하고, 알츠하이머나 파킨슨병 환자의 진단과 뇌질환 신약개발의 유효성 검사에 활용 가능하다.

현재 뇌연구에 사용되는 생체영상장비의 원리와 개발 역사를 소개하고, 전임상 동물연구에 사용되는 영상장비를 알아보고 뇌영상 연구의 현황을 요약하고자 한다.

2

생체영상장비 개발의 역사와 현황

생체영상장비는 1895년 뢰트겐이 X선(X-ray) 영상기법을 발명하면서 시작되었다. X선 발생 장치에서 방출되는 X선을 인체에 투과시켜 영상을 만드는데, 인체 조직의 밀도에 따라 X선의 투과정도가 달라진다. 밀도가 가장 높은 뼈부분과 나머지 장기의 명암이 확연히 구분되어, 외상으로 인한 골절이나 뼈 이상을 진단하는데 유용하다. X선 영상은 촬영이 간단하고, 비용이 저렴하여 널리 활용되고 있다^[1].

컴퓨터단층촬영(Computed Tomography: CT)은 1972년 Hounsfield에 의하여 최초로 개발되었다. CT는 X선 영상장치를 360도로 회전시키면서 다수의 2차원 영상을 획득하고, 컴퓨터로 재구성하여 3차원 영상을 제공한다^[2]. 고해상도의 3차원 인체영상을 빠르게 촬영 가능하여, 다양한 질환의 진단에 사용되며, 조영제를 이용하면 고해상도 뇌혈관 영상도 촬영할 수 있다.

1963년 양전자방출카메라가 Anger에 의해 개발되고, 1977년 Sokoloff가 당대사량 측정법을 개발하면서 PET은 널리 보급되기 시작되었다^[3]. 싸이클로트론으로 생산한 방사선 동위원소(^{11}C , ^{15}O , ^{18}F 등)에 방사선표지자를 합성하고, 인체에 주입한다. 방사선표지자는 인체의 특정 부위에 축적되며, 여기서 방출되는 감마선을 검출하여 영상화한다. 당대사를 측정할 수 있는 ^{18}F -FDG는 PET 영상에서 가장 널리 활용되는 표지자로 암과 다양한 질병 진단에 사용된다. 최근에는 알츠하이머, 파킨슨병의 진단용 표지자가 개발되어 뇌질환의 영상 진단도 증가하고 있다. X선 영상, CT, PET은 모두 투과력이 매우 우수한 방사선 물질을 이용하는 생체영상기법으로 고해상도 영상을 고속으로 촬영하거나 다양한 분자영상이 가능한 장점이 있지만, 반복해서 사용하면 인체가 치명적인 방사선에 노출되어 위험하다.

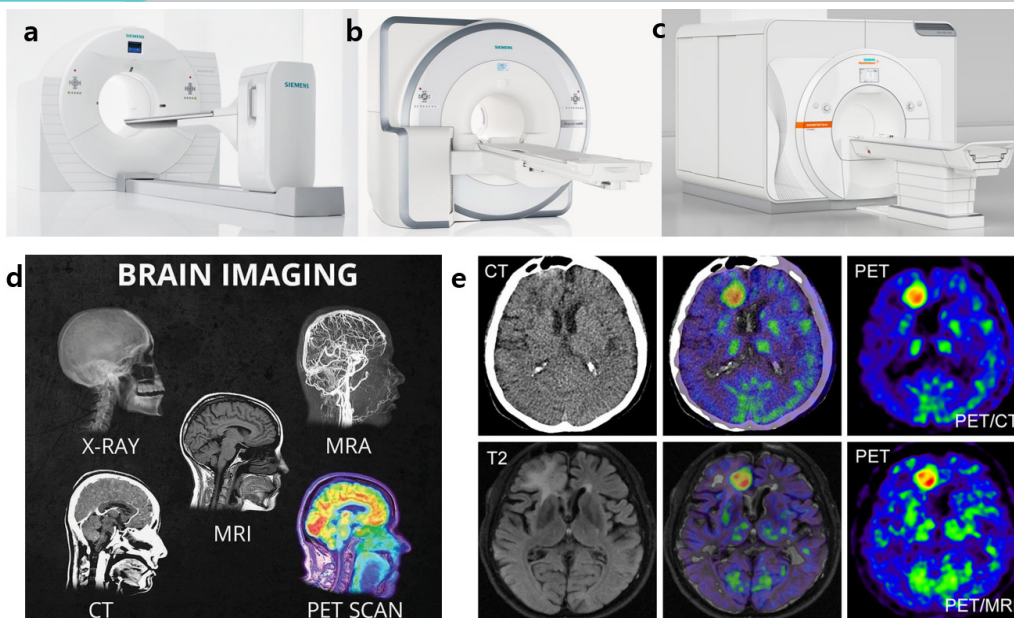
1973년 폴 라우터버와 피터 맨스필드가 수소원자에서 나오는 핵자기공명신호를 2차원 영상으로 구성하는 MRI 기법을 개발하였다. 초강력 자기장이 MRI에는 필수적인데, 현재 병원에서 주력으로 사용하는 MRI는 3테슬라(30,000가우스)의 자기장을 이용한다. 냉장고 문에 들어가는 자석은 대략 100가우스이며, 3테슬라 MRI의 자기장은 일반 냉장고 자석보다 300배가 더 강력하다. MRI를 사용할 때 가장 주의할 점이 자기장에 의해 사고가 나지 않도록, 자석에 달라붙거나 고장이 나는 물건을 모두 제거하고 촬영에 들어가야 한다. 현재는 MRI에서 발생하는 자기장이 외부로 유출되지 않도록, 능동적으로 차폐된 MRI를 제작한다. 영화 터미네이터 5편에서 주인공이 악당 터미네이터를 MRI의 강한 자기장을 이용해서 움직이지 못하게 하는 장면이 나온다. 영화와 달리 실제 MRI의 자기장은 일정하고, 1미터 이내로 MRI에 접근하지 않으면 자기장의 영향이 별로 크지 않다.

인체의 70%를 차지하는 물분자의 수소원자는 매우 강한 자기장 안에서 수소원자핵의 스핀이 일정한 방향으로 정렬되고, 고주파의 전자파를 가하게 되면, 에너지를 흡수하였다가 전자파를 방출하게 된다. 이 방출된 전자파를 검출하여 영상을 재구성한다. MRI는 방사선을 이용하지 않아서 안전하고, 연조직의 영상대조도가 우수하여 인체 대부분의 장기의 영상을 제공한다. 특히, MRI는 뇌의 고해상도 해부학적 구조와 뇌혈관 영상을 촬영하기에 가장 적합하여 정밀진단에 사용되고 있으며, 뇌기능 연구에는 필수적인 장비가 되었다.

1990년대에 분자영상정보는 우수하지만 해부학적 구조 영상을 얻을 수 없는 PET의 단점을 보완하기 위해, PET과 CT를 결합한 PET-CT가 등장하여 사용되기 시작하였다. PET과 CT를 개별적으로 촬영할 필요가 없이, 동일한 장비에서 환자의 두 가지 영상을 동시에 촬영한다. 따라서, 촬영시간도 줄이면서 질환이 의심되는 부위를 해부학적 영상으로 정확히 진단할 수 있게 되었다^[3]. MRI는 가장 우수한 해부학적 뇌영상을 제공하지만, 강력한 자기장을 사용해서 다른 영상장비와 융합에 어려움이 많았다. 반도체 기술이 발전하면서, 강한 자기장에서도 사용 가능한 반도체 검출기가 등장하면서, 2000년대에는 PET과 MRI를 결합한 장비가 상용화되었다^[4]. 뇌와 대부분의 장기의 고해상도 해부학적 영상을 제공하는 MRI를 이용한 PET-MRI는 CT에 비해 방사선 피폭이 적고, 조직 대조도가 우수하여 보다 정밀한 질병 진단에, 특히 뇌질환 진단에 사용되고 있다.

그림 2-1

임상용 영상장비와 생체영상



주: (a) CT, (b) PET-MRI (c) 7T MRI (d) 영상기법에 따른 뇌영상. X-ray와 CT 영상에는 두개골이 잘 나타나지만, 뇌조직은 구분이 안됨. MRI 영상에서는 뇌의 각 구조물이 구별이 됨. MRA는 MRI기반 뇌혈관 영상. PET에서는 방사선 표지자의 흡수정도를 색깔로 표시함. (<https://sdbif.org/index/whats-the-difference-between-all-the-different-head-scans/>) (e) 뇌의 CT와MRI 해부학 영상에 PET 영상을 합쳐서 PET 신호의 위치 추적이 가능함. PET-CT 영상보다는 PET-MRI 영상에서 신호가 강한 구조물의 식별이 용이함[5]

출처: <https://www.siemens-healthineers.com/>

3

소동물 생체영상기법과 뇌연구 현황

임상에 사용되는 생체영상장비가 동물 연구에 사용되기도 하지만, 기초연구에 가장 많이 사용되는 마우스와 래트는 인간에 비해 매우 작기 때문에 소동물용 전용 영상장비가 연구에 필수적이다. 인간 뇌를 영상화 하는 경우, 뇌 부피가 약 1,200 정도로 1~3 크기의 해상도로 촬영을 해도 뇌 구조를 구분하는 데 문제가 없다. 그러나, 마우스의 뇌 부피는 0.45, 래트는 1.80로 수준의 해상도를 제공하는 인간 영상장비로는 뇌 구조를 구별할 수 있는 해상도의 영상을 얻기가 어렵다. 따라서, 수십 마이크로미터의 고해상도를 제공하는 소동물용 전용 영상장비가 사용된다.

가. 동물용 MRI 장비와 연구현황

1) 동물용 MRI 현황

인간 뇌에 비해 부피가 대략 2600분의 1인 마우스의 뇌를 영상화하기 위해서는 고해상도 영상이 가능한 고자장의 MRI가 필요하다. 임상용 MRI는 7T(테슬라)가 보급되기 시작했지만, 소동물용 MRI는 현재 15.2T 장비까지 운영되고 있다. 국내에는 20대의 동물용 MRI가 설치되어 있으며, 9.4T MRI가 총 10대로 가장 많이 운용되고 있다. 국내에서 가장 고자장인 15.2T MRI는 성균관대에 설치되어 운영되고 있다. 고자장 MRI의 개발과 반대로 영구자석을 기반으로 소형 1T MRI도 보급되고 있다. 고자장 MRI와 비교해 뇌연구에 본격적으로 사용하기에는 성능이 부족하지만, 부피가 작고 장비 가격과 유지비가 저렴하여 보급이 늘어나고 있다. 단독으로도 사용되지만, PET-MRI 시스템으로도 판매되어 기존의 PET-CT를 대체하는 추세이다. 최근에 액체 헬륨을 사용하지 않고, 냉각기만으로 고자장을 형성하는 동물용 MRI가 개발되었다. 영국의 MR Solutions는 3T, 4.7T, 7T, 9.4T에 이르는 전임상 MRI를 상용화하였다. 일반적인 MRI는 액체 헬륨을 저장하는 탱크의 부피가 크고 무겁지만, MR Solutions가 개발한 장비는 헬륨 탱크가 필요 없어서 부피와 무게를 7배 이상 줄였다고 한다. 기존 장비와 비교해 공간을 덜 차지하고, 유지비도 저렴한 장점이 있지만, 고자장 MRI의 경우는 보급 초기이며 안정적인 운영이 가능한지는 검증이 더 필요하다.

그림 2-2

소동물용 MRI



주: (a) Bruker 9.4T MRI, (b) MR solutions cryogenic free MRI (c) Aspect imaging 1T MRI

출처: <https://www.mrsolutions.com/>

<https://www.scintica.com/products/aspect-imaging/m-series-compact-mri>

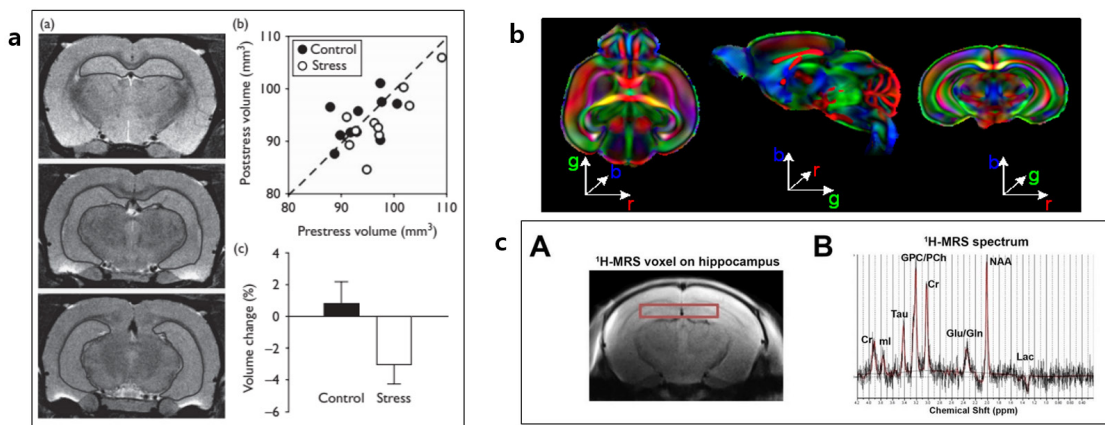
2) MRI 뇌구조 영상과 대사물질 측정

전임상 연구에 활용되는 동물은 대부분 설치류인 마우스와 래트이며, 인간의 뇌와 가장 유사한 원숭이도 사용되고 있다. 현대 생물학 연구에 필수적인 유전자조작기법을 이용한 형질

전환동물은 포유류에서는 마우스를 대상으로 가장 많이 만들어지고 있다. 뇌질환 연구에 사용되는 질환모델 또한 마우스가 가장 많고, 뇌질환을 유도한 동물에서 뇌 구조의 발달 단계별 변화나 정상동물과 차이를 관찰하기에는 MRI가 가장 효율적인 영상기법이다. 임신한 쥐에서 자라는 태자의 뇌를 관찰하는 것부터, 태어나서 주령 별로 발달하는 뇌의 변화까지 관찰이 가능하다^[6]. 뇌연구의 기초가 되는 뇌의 형태학적 변화 관찰에 MRI의 다양한 영상기법이 큰 도움을 주고 있다. 뇌의 회백질의 부피, 뇌실의 크기, 각 구조물의 부피는 고해상도 T1, T2 영상을 기반으로 계산한다. 예를 들어, 장기적인 스트레스가 기억에 핵심 구조물인 해마에 악영향을 준다는 사실을 증명하기 위해, 래트의 해마 영상을 실험 전/후에 촬영하였다. 인간 대상 연구에서는 환자들의 영상자료는 존재하지만, 건강한 상태에서 촬영한 뇌영상 자료가 부족한 경우가 많다. 게다가, 스트레스 정도와 환경에 대한 반응의 개인 차, 유전적 요인 때문에 스트레스 단일 요인에 의한 해마 구조변화 분석에 어려움이 있다. 실험동물 연구에서는 스트레스 처치 전/후에 MRI를 촬영하여, 장기간의 스트레스가 래트 해마의 크기를 감소함을 확인 할 수 있었다(Lee et al., 2009). 뇌 구조물 간의 연결은 확산텐서영상(diffusion tensor imaging: DTI)으로 확인 가능하다. 영상과 더불어 자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy: MRS)을 이용하면 뇌의 특정 부위에 존재하는 대사물질의 농도를 측정할 수 있다. 해마에서 측정된 스펙트럼을 보면 GABA, 글루타메이트, 타우린, 콜린 등 대사물질의 농도를 알 수 있다. 알츠하이머 마우스의 해마에서 측정된 대사물질의 변화를 보면, 글루타메이트, N 아세틸아스파테이트(N-acetylaspartate), 미오 이니시톨(myo-inositol) 등 물질농도가 정상동물에 비해 감소하였다^[8].

그림 2-3

해부학적MRI 영상과 연구



주: (a) T2 영상을 스트레스 처치 전/후에 촬영하여, 3주 연속 구금 스트레스가 래트 해마의 크기를 감소함을 발견함^[7], (b) 마우스 뇌의 DTI 영상^[9], (c) 알츠하이머 마우스 해마의 대사물질 측정^[8]

약어: lactate (Lac), N-acetyl-aspartate (NAA), glutamate (Glu) and glutamine (Gln), creatine (Cr), glycerophosphocholine (GPC) and phosphocholine (PCh), taurine (Tau) and myo-inositol (ml)

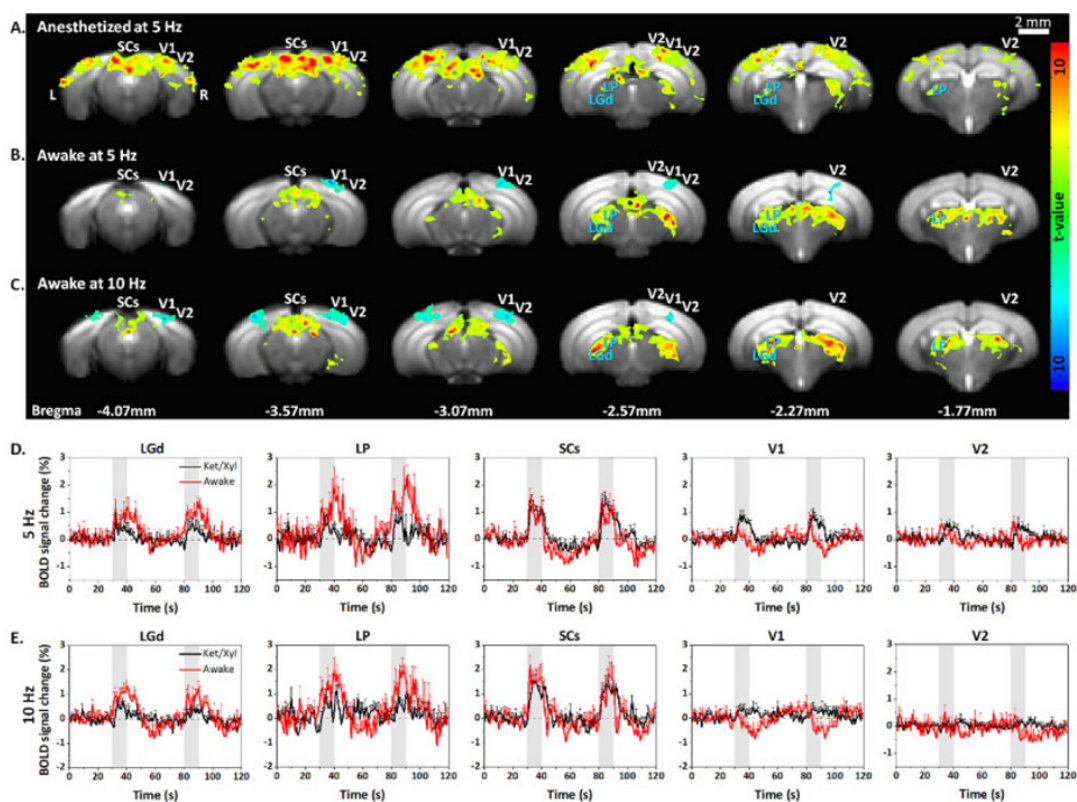
3) 기능 MRI 연구

해부학적 구조영상과 함께, 뇌연구에 가장 많이 활용되는 기법은 기능자기공명영상(functional magnetic resonance imaging: fMRI)이다. 이 기법은 혈액을 구성하는 헤모글로빈의 산소포화도에 따른 영상대조도를 이용하여 뇌기능영상을 간접적으로 측정하는 방법이다. 적혈구의 핵심 단백질인 헤모글로빈은 인체 조직에 산소를 운반하기 위한 포피린 구조물에 철이온이 결합된 헴(heme)이라는 작용기 4개를 가지고 있다. 대표적인 자성물질인 철이온을 가진 헴에 산소가 결합하거나 분리될 때, 자성이 변하게 된다. 자성의 변화는 MRI 신호의 크기를 변화시켜서 영상에서 대조도의 차이를 가져온다. 뇌 활동이 활발한 영역은 에너지 대사가 증가하면서 혈류량과 산소포화도가 증가한다. 이 현상은 혈중 산소 농도 의존(blood oxygenation level-dependent: BOLD) 신호라고 불리운다. 1990년 Ogawa가 7T MRI를 이용하여 쥐의 뇌에서 이 현상을 최초로 측정하여, MRI영상이 뇌연구에 활용되기 시작하였다^[10]. fMRI 기법은 조영제나 영상표지자를 인체에 주입하지 않고도, 뇌활동을 영상화 할 수 있기 때문에 표준적인 뇌영상기법으로 자리잡았다.

fMRI 실험은 1~2초마다 뇌영상을 반복적으로 촬영하면서, 동물에게 깜빡이는 빛 자극, 발바닥에 전기자극, 수영을 움직이거나 냄새 자극 등을 제시하면서 뇌활동을 관찰한다. 이렇게 자극이 제시되는 동안 유발되는 뇌활동의 변화를 분석하여 뇌기능을 연구하는 방법이 fMRI 연구에서 가장 많이 사용되는 패러다임으로 자극유발 fMRI라고 한다. 외부에서 물리적으로 자극하는 방법 외에, 뇌에 전극을 심어서 전기자극을 하거나 광유전학기법을 활용해 빛을 뇌세포 직접 조사하여 뇌세포의 특정 이온채널을 자극하는 연구가 최근에 증가하고 있다. 뇌세포를 직접 자극하면 관련 신경네트워크의 활동을 분석하기에 적합하다. 광학현미경을 이용해 세포수준에서 뇌 활동을 관찰하는 방법도 점점 늘어나고 있지만, 가시광선의 투과력이 낮아서 두뇌의 표면에 해당하는 피질의 활동만 측정이 가능하다. fMRI는 현미경보다는 해상도가 부족하지만, 뇌전체의 3차원 영상이 가능해서 뇌구조 전반의 네트워크를 분석하는데 유용하다.

MRI를 촬영하는 동안 머리가 움직이면 영상에 왜곡이 생기거나 3차원 데이터를 분석하기가 힘들어져서, 대부분의 동물 fMRI 연구는 마취상태에서 진행된다. 마취제는 뇌의 전반적인 활동을 저하시키거나, 각 영역의 신경 활성을 감소시키고 동기화를 유발한다. 뇌의 정상적인 기능은 깨어있는 상태에서 작동하므로, 마취상태의 뇌 활동을 측정해서는 정상상태의 뇌기능을 연구하기에 한계가 있다. 이런 한계를 극복하기 위해, 마취하지 않은 마우스의 머리를 고정하고 fMRI를 수행하는 연구가 늘어나는 추세이다. 하지만, 마우스를 움직이지 못하게 고정하면 스트레스를 유발하기 때문에, 1~2주간 점진적으로 적응을 시키는 절차가 필요하다. 또한, fMRI 촬영 중에 발생하는 90데시벨 이상의 소음도 마우스에게 스트레스를 주기 때문에, 소음에 대해 적응 절차도 동시에 진행해야 한다. 마취하고 수집한 뇌영상을 깨어있는 동물의 뇌영상과 비교한 연구결과에 따르면, 빛 자극에 대해 깨어있는 마우스의 뇌 활성화 영역은 시각피질과 시상 등 핵심회로에 국한된다. 하지만, 마취된 동물에서는 이 활성화가 더 광범위하게 나타났다^[11]. 정상상태의 뇌활동을 촬영하는 것이 뇌기능 연구에 중요하므로, 깨어있는 마우스에서 안정적인 뇌영상 획득 연구의 확립이 필요하다.

그림 2-4 BOLD MRI 연구



주: 마취된 마우스와 깨어있는 마우스에서 시각 자극에 대한 뇌 활성화 정도를 비교함[11]. 깨어있는 마우스에서 시각 영역에서 더 선택적으로 반응이 나타나고, BOLD 신호의 크기가 마취된 마우스에 비해 크다.

4) 조영제 기반 기능 MRI 연구

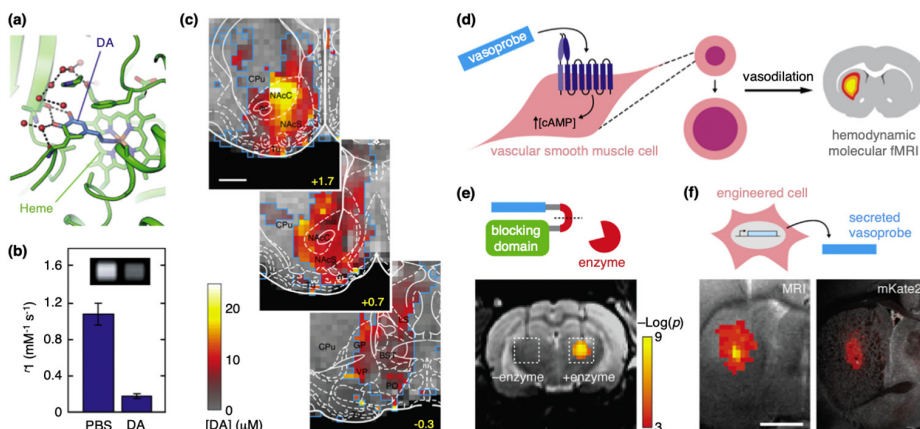
BOLD fMRI 기법은 정상인을 대상으로 하는 뇌 연구에서 널리 사용되고 있지만, 진단용 MRI 검사의 40%는 조영제를 사용하여 실시되고 있다. 뇌 질환 진단에는 이보다 더 높은 대략 60% MRI 스캔이 조영제를 사용하고 있다 (Runge, 2017). 진단에는 대부분 게돌리늄 합성조영제가 사용되는데, 반복적으로 조영제를 투여 받으면 뇌 조직에 축적되는 부작용이 보고되기도 하였다^[12]. 게돌리늄 조영제는 질병 진단에 유용하지만, 뇌 기능 연구에는 별로 활용되지 않는다. 실험 동물에서는 망간이온을 이용해 뇌 활성 부위를 찾는 망간조영증강 MRI 기법이 쓰인다^[13]. 망간은 칼슘채널을 통해 신경세포로 흡수되며, 인접 신경세포로 이동한다. T1 MRI 영상을 촬영하면 망간이 축적된 부위는 더 밝게 나타나서 영상대조도의 차이를 가져온다. 망간을 정맥에 주사하거나 뇌에 직접 주입하고 나서, 실험 동물에게 자극을 주거나 행동 검사를 진행한다. 체내에 흡수된 망간의 일부는 뇌로 이동하며, 활동이 활발한 신경세포에 더 많이 흡수된다. 망간이 충분히 흡수된 후, 보통 투여 후 1~2일이 지나서 MRI 영상을 촬영한다. 망간 투여 전/후의 MRI 영상을 비교하거나, 통제 그룹과 비교하여 특정 경험에 의한 뇌 활성 영역을 분석한다. BOLD fMRI는 MRI 장비 내부에서 모든 실험이 수행되어야 해서 행동 실험에 제약이 많지만, 망간조영

MRI는 망간 투여 후 자유롭게 행동실험이 가능하고 고해상도 뇌영상이 가능하다는 장점이 있다. 방법적인 한계는 망간 투여 후 1~2일의 누적된 뇌활동이 총체적으로 반영되기 때문에, 다양한 통제 그룹과 비교가 필요하다는 점이다.

개별 신경세포의 활동은 내부의 전기신호로 측정 가능하지만, 인접 세포와의 통신은 신경전달 물질이라는 화학물질에 의존한다. 뇌에는 수십여 가지의 신경전달물질이 존재하지만, 이 물질들을 영상화 할 수 있는 방법은 별로 없다. MIT 대학의 Jasanoff 교수는 신경전달물질을 MRI로 영상화 하는 표적 조영제를 개발하는 분야의 선구자이다. 운동기능, 보상과 중독에 핵심적인 물질인 도파민과 결합하는 조영제를 개발하여, 래트의 뇌에서 분비되는 도파민을 최초로 측정하였다^[14]. 도파민 회로의 연결 부분을 전기자극하고, 도파민 수용체가 가장 많은 측핵(nucleus accumbens)에 조영제를 주입하여 측핵의 도파민 농도를 매핑하였다. 2020년에 출판된 후속 연구에서는 BOLD fMRI기법과 조영제 영상기법을 융합하여, BOLD반응과 도파민 분비에 대한 영향과 관련 회로를 조사하였다^[15]. Jasanoff 그룹에서는 세로토닌을 측정하는 조영제와 신경세포 활성화의 지표인 칼슘을 측정하는 조영제 등도 개발하였다^[16, 17]. 최근에는 유전자조작을 통해 MRI 조영제를 외부에서 주입할 필요 없이, 뇌세포에서 자체적으로 생성하여 뇌기능을 영상화 할 수 있는 유전자 기법도 개발하여 결과를 발표하였다^[18, 19]. 칼시토닌유전자관련펩티드(CGRP)는 혈관을 확장시키는 기능이 있는데, 이 펩티드를 인위적으로 활성화시키면 혈관이 확장되어 BOLD 신호와 유사하게 관찰할 수 있다. 이 펩티드와 표적 신경전달물질에 반응하는 효소를 결합하여, 신경전달물질을 측정하는 조영물질을 유전자 수준에서 조작하는 새로운 영상기법이다. 아직은 개념을 확인하는 수준의 연구이지만, 조영제를 외부에서 주입하지 않아도 되며 여러 종류의 분자표적 물질과 결합시키면, 생물학에서 GFP가 다양한 분자정보의 표지자로 쓰이는 것처럼, MRI를 이용한 생체영상 표지자로 개발될 가능성이 높다.

그림 2-5

MRI 조영제 기반 fMRI연구^[20]

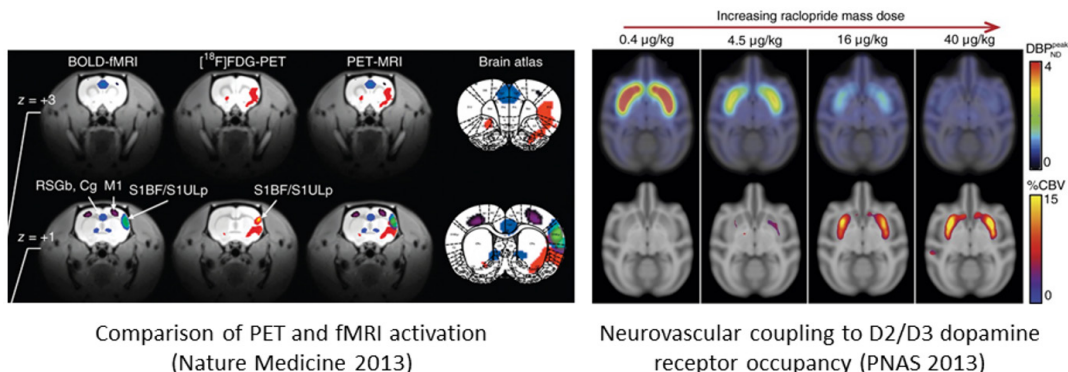


나. 동물용 PET 장비와 연구현황

동물 영상은 인체 질병의 기본 메커니즘을 이해하고 새로운 치료 방법의 효능을 평가하는데 중요한 역할을 한다. 다양한 동물 영상 기법 중에서 양전자방출단층촬영(positron emission tomography; PET)은 높은 민감도로 분자 및 세포 수준에서 일어나는 생물학적 프로세스를 영상화하는 방법으로 약물 전달 메커니즘 규명, 질병 발병 기전 확인, 치료 효과 판정 및 예측 등의 용도로 널리 사용되고 있다. 기존의 소동물용 PET 장비는 PET의 낮은 공간해상도 및 높은 노이즈 레벨의 한계를 극복하고 감쇠 보정을 위한 추가 정보 획득을 위하여 주로 CT와 주로 결합하여 사용됐으며, 많은 연구를 통해 그 유용성이 증명되었다. 하지만 최근 뇌영역에 대한 연구가 활발히 이루어지면서 실험동물의 뇌의 각 영역을 정밀하게 영상화할 수 있는 고해상도 MRI에 대한 수요가 증가하고 있으며, 이에 따라 PET을 CT가 아닌 MRI와 결합한 새로운 형태의 기기인 PET-MRI에 대한 수요가 증가하고 있다.

PET-MRI는 이렇게 뇌의 작은 구조물을 구분해서 볼 수 있는 연조직 대조도가 높다는 장점뿐만 아니라, CT로 인한 추가적인 방사선 피폭 문제가 없어 PET-CT에 비하여 반복 및 추적 검사에서 더 정밀한 연구를 가능하게 하는 등의 추가적인 장점이 있지만, RF 신호를 이용하는 MRI와 전자장치인 PET 간의 상호 간섭 효과를 최소화해야 한다는 기술적인 장벽이 존재한다. 따라서, 초기의 PET-MRI 시스템은 기존 PET-CT와 비슷하게, MRI와 PET을 순차적으로 촬영하는 방식으로 사용되었으나, PET과 MRI를 서로 다른 시간에 촬영하기 때문에 완벽한 영상 정합이 되지 않고 전체적인 실험 시간이 늘어나는 등 제한점을 가지고 있다. 반면 동시형(simultaneous) PET-MRI는 MRI 내에 PET 장비를 위치시키고 PET과 MRI의 영상을 동시에 얻는 방식으로 완벽한 영상정합이 가능하고, 두 영상을 동시에 촬영하기 때문에 촬영시간이 줄어드는 이점을 가진다. 하지만 상호 간섭 문제가 순차형 PET-MRI에 비해 심하고, MRI에 PET을 삽입하기 위해서 PET을 초박형으로 만들어야 하므로 기술적으로 난이도가 높은 방식이다.

그림 2-6 동시 PET-MRI 영상을 통한 뇌영상 연구의 예



서울대, 서강대, KAIST 등의 국내 연구진들은 새로운 소자인 Silicon photomultiplier (SiPM)을 이용한 선도적이고 도전적인 기술 개발을 주도하여 세계 최초의 SiPM PET 및 SiPM 기반 소동물 PET/MRI, 뇌전용 3T PET-MRI, 뇌전용 7T PET-MRI 기술을 개발하였다. 또한, 20여년 동안의 PET 시스템 기술개발을 통해 PET 검출기, 아날로그/디지털 회로, DAQ 시스템, 영상재구성 및 보정, 영상분석 및 후처리 등 전임상 및 임상 PET 상용화에 필요한 모든 기술을 집적할 수 있었으며 이는 2017년 (주)브라이토닉스이미징(<https://www.brtnx.com/>)에 의한 우리나라 최초의 PET 상용화 및 수출로 이어졌다. 서울대학교 의과대학 핵의학교실에서 스핀오프하여 2016년 창업한 브라이토닉스이미징의 동시 PET-MRI용 PET인 SimPET은 그 기술력 및 품질을 인정받아 국내외의 주요 연구기관(미국 국립보건원, UC Davis, 애리조나 대학, 서울의대, 원자력병원 등)에 설치되어 사용 중이며, 활발한 학회 발표와 논문 출판을 통해 제품 인지도를 높여가고 있다.

그림 2-7

(주)브라이토닉스이미징과 이스라엘의 Aspect Imaging이 세계 최초로 상용화에 성공한 소동물용 동시 PET-MRI 시스템



주 : 인간과 원숭이에서 운동과 감각과 관련된 영역 (Blue)에서 전두엽/측두엽쪽 (Red)으로 기술기가 생성되었음을 보여준다.

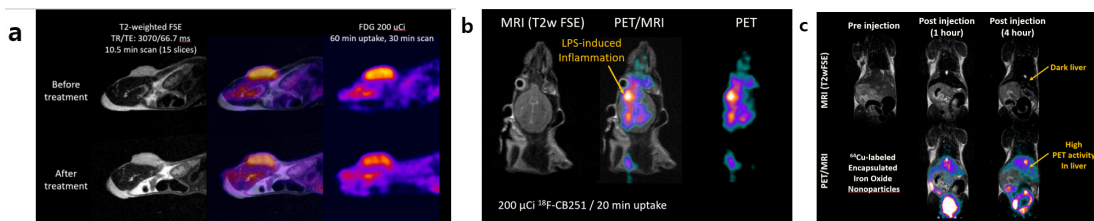
그림 2-8

브라이토닉스 SimPET과 9.4T MRI를 결합한 PET-MRI 시스템 및 마우스 도파민 수송체 PET-MRI 영상



그림 2-9

소동물 PET-MRI 영상



주: (a)PET-MRI를 이용한 새로운 치료기법 적용 전후 뇌종양의 포도당 대사 변화 연구[21], (b)새로운 TSPO 영상용 방사성의약품인 18F-CB251과 동시 PET-MRI를 이용한 신경염증 연구[22], (c)Iron oxide nanoparticle에 64Cu를 붙인 PET-MRI 동시조영이 가능한 새로운 조영제의 전신분포 평가

4

이슈 및 결론

생체영상기법은 인체에 손상을 주지 않는 안전한 영상기법으로 현대의학의 질병 진단에 필수적인 도구가 되었다. 한편, 실험동물 연구에서는 수술이나 해부를 통해 직접 조직에 접근하여 세포수준까지 광학영상이 가능해서, 생체영상이 보조적인 수단으로 활용된다. 예를 들어, 마우스의 두개골 일부를 제거하고 투명한 윈도우를 설치하면, 형광표지자를 이용해서 대뇌피질 뇌세포의 활동을 실시간으로 기록할 수 있다. 광섬유나 미세한 렌즈를 뇌 심부조직에 삽입하고 신경세포의 활동을 기록하는 방법을 적용하면, 자유롭게 움직이는 마우스에서 학습과 행동에 관여하는 뇌활동을 연구할 수 있다. 현미경에 기반한 광학영상기법이 개별 신경세포수준의 활동을 보여주는기는 하지만, 뇌 전체의 활동을 측정하기는 불가능하다. 반면, 생체영상은 뇌 전체를 밀리미터 이하의 해상도로 전반적인 활동을 영상화 할 수 있다. 서로 다른 스케일의 영상기법이 통합되면 뇌 전반에 대한 이해도를 높일 수 있을 것이다. 인간연구에서는 일부 환자에서만 뇌수술을 통해 미세적인 접근이 가능하지만, 실험동물 연구에서는 두 접근법을 병렬적으로 또는 동시에 수행할 수 있다. MRI 영상을 기반으로 뇌구조와 뇌기능영상을 얻고, PET 영상을 이용해 표적 분자의 축적을 영상화하여 뇌영역의 활성화 정보를 획득한다. 핵심 신경세포의 활성화는 광학영상으로 측정하여 세부적인 정보를 확보한다. 더 나아가, 광유전학, 초음파 자극, 약물 자극 등의 신경조절기법을 추가하면, 뇌의 자발적인 활동을 모니터링하는 수준에서 신경 네트워크의 핵심 역할을 하는 요소를 확인할 수 있다.

21세기는 영상의 세상이 되었다. 기술의 발전은 시간이 지날수록 다양한 자연 현상을 눈으로 볼 수 있게 해주고 있다. 원자부터 단백질, 세포, 조직, 장기 등 각 레벨에서 생체영상은 뇌에 대한 우리의 이해를 확장시키고, 질병의 조기 진단과 치료에 효과적으로 사용되고, 궁극에는 인간 정신 현상도 시각화도 가능할 것이다. 빅데이터가 모든 분야의 대세가 된 시대에 영상자료를

만드는 것도 중요하지만 수집하고 분석하여 활용하는 것이 더 중요하다. 각 레벨의 뇌 영상자료가 쌓이고 AI를 이용하여 분석하고 활용되면, 영상자료는 단순히 자료에 머물지 않고 인류의 뇌 건강에 큰 도움을 줄 수 있을 것이다.

영상 빅데이터 수집과 활용의 중요성에 대해, 조선 후기 문인 유한준이 화첩 ‘석농화원(石農畵苑)’에 부친 발문이 핵심을 짚고 있어 이 글로 마무리한다.

그림의 묘미는 잘 안다는 데 있으며 알게 되면 참으로 사랑하게 되고, 사랑하게 되면 참되게 보게 되고, 볼 줄 알게 되면 모으게 되나니 그때 수장한 것은 한갓 쌓아두는 것과는 다른 것이다.

(중앙일보, 유홍준 번역) <https://www.joongang.co.kr/article/13557062#home>

참고문헌

1. 이용구 (2017). X-ray 영상형성의 기본원리. The journal of Korea Institute of Electronics Engineers v.44 no.3 ,pp. 16-24.
2. 이승완 (2017). 전산화단층촬영의 발전 및 전망. The journal of Korea Institute of Electronics Engineers v.44 no.3 ,pp. 25-31.
3. 백철하 (2017). 진단 의료영상 분야에서의 핵의학 영상. The journal of Korea Institute of Electronics Engineers v.44 no.3 ,pp. 32-33.
4. 이재성, 홍성종 (2007). 융합분자영상시스템의 현황과 전망. Physics & high technology. 16(4), 28-32.
5. Boss, Andreas & Bisdas, Sotirios & Kolb, Armin & Hofmann, Matthias & Ernemann, Ulrike & Claussen, Claus & Pfannenberger, Christina & Pichler, Bernd & Reimold, Matthias & Stegger, Lars. (2010). Hybrid PET/MRI of intracranial masses: Initial experiences and comparison to PET/CT. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 51. 1198-1205.
6. Szulc KU, Lerch JP, Nieman BJ, Bartelle BB, Friedel M, Suero-Abreu GA, Watson C, Joyner AL, Turnbull DH. 4D MEMRI atlas of neonatal FVB/N mouse brain development. Neuroimage. 2015 Sep;118:49-62.
7. Lee, T., Jarome, T., Kim, J. J., Li, S. J., & Helmstetter, F. J. (2009). Chronic stress selectively reduces hippocampal volume in rats: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Neuroreport, 20 (17), 1554-1558.

8. Lin, Ai-Ling & Parikh, Ishita & Yanckello, Lucille & White, Renee & Hartz, Anika & Taylor, Chase & McCulloch, Scott & Thalman, Scott & Xia, Mengfan & McCarty, Katie & Ubele, Margo & Head, Elizabeth & Hyder, Fahmeed & SanganaHalli, Basavaraju. (2020). APOE genotype-dependent pharmacogenetic responses to rapamycin for preventing Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*. 139. 104834.
9. Baloch S, Verma R, Huang H, Khurd P, Clark S, Yarowsky P, Abel T, Mori S, Davatzikos C. Quantification of brain maturation and growth patterns in C57BL/6J mice via computational neuroanatomy of diffusion tensor images. *Cereb Cortex*. 2009 Mar;19(3):675-87.
10. Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24),
11. Dinh TNA, Jung WB, Shim HJ, Kim SG. (2021). Characteristics of fMRI responses to visual stimulation in anesthetized vs. awake mice. *Neuroimage*. Feb 1;226:117542.
12. Runge VM (2017) Critical Questions Regarding Gadolinium Deposition in the Brain and Body after Injections of the Gadolinium-Based Contrast Agents, Safety, and Clinical Recommendations in Consideration of the EMA's Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee Recommendation for Suspension of the Marketing Authorizations for 4 Linear Agents. *Invest. Radiol* 52, 317-323.
13. Silva AC, Lee JH, Aoki I, Koretsky AP. (2004). Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI): methodological and practical considerations. *NMR Biomed*. 17(8):532-543.
14. Lee, T., Cai, L. X., Lelyveld, V. S., Hai, A., & Jasanoff, A. (2014). Molecular-Level Functional Magnetic Resonance Imaging of Dopaminergic Signaling. *Science*, 344, 533-535.
15. Li N, Jasanoff A. (2020). Local and global consequences of reward-evoked striatal dopamine release. *Nature*. Apr;580(7802):239-244.
16. Hai A, Cai LX, Lee T, Lelyveld VS, Jasanoff A. Molecular fMRI of Serotonin Transport. *Neuron*. 2016 Nov 23;92(4):754-765.
17. Okada S, Bartelle BB, Li N, Breton-Provencher V, Lee JJ, Rodriguez E, Melican J, Sur M, Jasanoff A. Calcium-dependent molecular fMRI using a magnetic nanosensor. *Nat Nanotechnol*. 2018 Jun;13(6):473-477.
18. Desai M, Slusarczyk AL, Chapin A, Barch M, Jasanoff A. (2016). Molecular imaging with engineered physiology. *Nat Commun*. 7:13607.

-
-
19. Ohlendorf R, Wiñniowska A, Desai M, Barandov A, Slusarczyk AL, Li N, Jasanoff A. (2020). Target-responsive vasoactive probes for ultrasensitive molecular imaging. *Nat Commun.* 13;11(1):2399.
 20. Ghosh S, Harvey P, Simon JC, Jasanoff A. (2018). Probing the brain with molecular fMRI. *Curr Opin Neurobiol.* 50:201-210.16.
 21. Jeong H, Kim S, Hong BJ, Lee CJ, Kim YE, Bok S, Oh JM, Gwak SH, Yoo MY, Lee MS, Chung SJ, Defrene J, Tessier P, Pelletier M, Jeon H, Roh TY, Kim B, Kim KH, Ju JH, Kim S, Lee YJ, Kim DW, Kim IH, Kim HJ, Park JW, Lee YS, Lee JS, Cheon GJ, Weissman IL, Chung DH, Jeon YK, Ahn GO. Tumor-Associated Macrophages Enhance Tumor Hypoxia and Aerobic Glycolysis. *Cancer Res.* 2019 Feb 15;79(4):795-806.
 22. Kim K, Kim H, Bae SH, Lee SY, Kim YH, Na J, Lee CH, Lee MS, Ko GB, Kim KY, Lee SH, Song IH, Cheon GJ, Kang KW, Kim SE, Chung JK, Kim EE, Paek SH, Lee JS, Lee BC, Youn H. [18F]CB251 PET/MR imaging probe targeting translocator protein (TSPO) independent of its Polymorphism in a Neuroinflammation Model. *Theranostics* 2020; 10(20):9315-9331.

기타 참고문헌

Christin Y. Sander, Jacob M. Hooker, Ciprian Catana, Marc D. Normandin, Nathaniel M. Alpert, Gitte M. Knudsen, Wim Vanduffel, Bruce R. Rosen, Joseph B. Mandeville (2013). Neurovascular coupling to D2/D3 receptor occupancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110 (27) 11169-11174

J. Y. Won et al., "Development and Initial Results of a Brain PET Insert for Simultaneous 7-Tesla PET/MRI Using an FPGA-Only Signal Digitization Method," in *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 40, no. 6, pp. 1579-1590.

Kim KY, Son JW, Kim K, Chung Y, Park JY, Lee YS, Ko GB, Lee JS. Performance Evaluation of SimPET-X, a PET Insert for Simultaneous Mouse Total-Body PET/MR Imaging. *Mol Imaging Biol*. 2021 Oct;23(5):703-713.

Ko GB, Yoon HS, Kim KY, Lee MS, Yang BY, Jeong JM, Lee DS, Song IC, Kim SK, Kim D, Lee JS. Simultaneous Multiparametric PET/MRI with Silicon Photomultiplier PET and Ultra-High-Field MRI for Small-Animal Imaging. *J Nucl Med*. 2016 Aug;57(8):1309-1315.

Shengxiang Liang, Jia Huang, Weilin Liu, Hao Jin, Long Li, Xiufeng Zhang, Binbin Nie, Ruhui Lin, Jing Tao, Shujun Zhao, Baoci Shan, Lidian Chen, (2017). Magnetic resonance spectroscopy analysis of neurochemical changes in the atrophic hippocampus of APP/PS1 transgenic mice, *Behavioural Brain Research*, 335, 26-3

Son JW, Kim KY, Park JY, Kim K, Lee YS, Ko GB, Lee JS. SimPET: a Preclinical PET Insert for Simultaneous PET/MR Imaging. *Mol Imaging Biol*. 2020 Oct;22(5):1208-1217.

Wehrl, H., Hossain, M., Lankes, K. et al. Simultaneous PET-MRI reveals brain function in activated and resting state on metabolic, hemodynamic and multiple temporal scales. *Nat Med* 19, 1184–1189 (2013)

<https://sdbif.org/index/whats-the-difference-between-all-the-different-head-scans/>

<https://www.joongang.co.kr/article/13557062#home>

<https://www.mrsolutions.com/>

<https://www.scintica.com/products/aspect-imaging/m-series-compact-mri>

<https://www.siemens-healthineers.com/>

제3장

뇌영상 호환 신경활성 측정 기술

김기범

한국뇌연구원 연구전략실 선임연구원 / kpkim@kbri.re.kr

김기범 박사는 부산대학교 물리학 박사(2001), UCSB 박사후 연구원(2006-2009)을 마치고, KAIST 물리학과 연구교수(2009-2014), IBS 첨단연성물질연구단 리서치펠로우(2014-2016)를 거쳐, 현재 한국뇌연구원 연구전략실 선임연구원(2016-)으로 재직중이다. 연구 분야는 단분자 생물물리, 생체신호 분석/활용, 첨단연구장비 개발 등이다.

박성준

KAIST 바이오 및 뇌공학과 교수 / spark19@kaist.ac.kr

박성준 교수는 MIT 전기컴퓨터공학 박사(2018), MIT 박사후 연구원(2018-2019)를 마치고, 현재 KAIST 바이오및뇌공학과 조교수(2019-)로 재직중이다. 연구 분야는 바이오/신경 인터페이스, 광유전학, 뇌공학용 나노소재, 신경조직공학 등이다.

목차 및 구성

요약

1. 서론
2. 연구 개발 동향
3. 주요 기술개발 요소
4. 결론

요약

국제적으로 고령화가 급속도로 진행됨에 따라 뇌질환 환자가 기하급수적으로 늘고 있으며, 이에 대한 진단 및 치료법에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 뇌신경계질환 기전 및 치료기법 연구를 위해서는 뇌연구에 특화된 첨단 바이오 영상 인프라가 필수적이다. 특히, 뇌영상, 뇌공학 기술 분야의 최첨단 기술들을 연계하는 첨단 뇌영상 기술에 대한 수요가 높아 생체신호 측정, 행동분석, 그리고 신경활성 조절 같은 다양한 뇌공학 기술들을 활용한 전임상 뇌기능 연구들이 활발히 진행되고 있다. 반면, 자기공명이미징(MRI) 기반의 뇌영상 기술과 뇌공학 기술들을 연동하는 부분에서는 아직 넘어야 할 기술적 한계요소들이 많아 살아있는 행동 중인 소동물의 뇌 여러 영역에 대한 멀티모달 이미징, 생체신호 측정, 신경활성 조절, 행동분석 기능을 하나의 시스템에서 구현하는 뇌영상 기반 종합적 뇌기능 제어 시스템의 개발은 매우 도전적인 주제이다. 한국뇌연구원 뇌영상팀에서는 MRI 기반의 in-vivo(생체 내) 이미징 장비로 살아있는 뇌의 구조와 기능을 이미징하는 동시에 뇌의 특정 부위들을 자극하고, 자극에 반응하는 신경활성을 정밀하게 측정할 수 있는 멀티모달 뇌영상 기술개발을 수행하고 있다. 본 기고에서는 인-비보 뇌영상 기술과 호환하는 뇌공학 기술의 개발 동향과 한국뇌연구원에서 진행하고 있는 주요 기술개발 요소들을 소개하고자 한다.

1

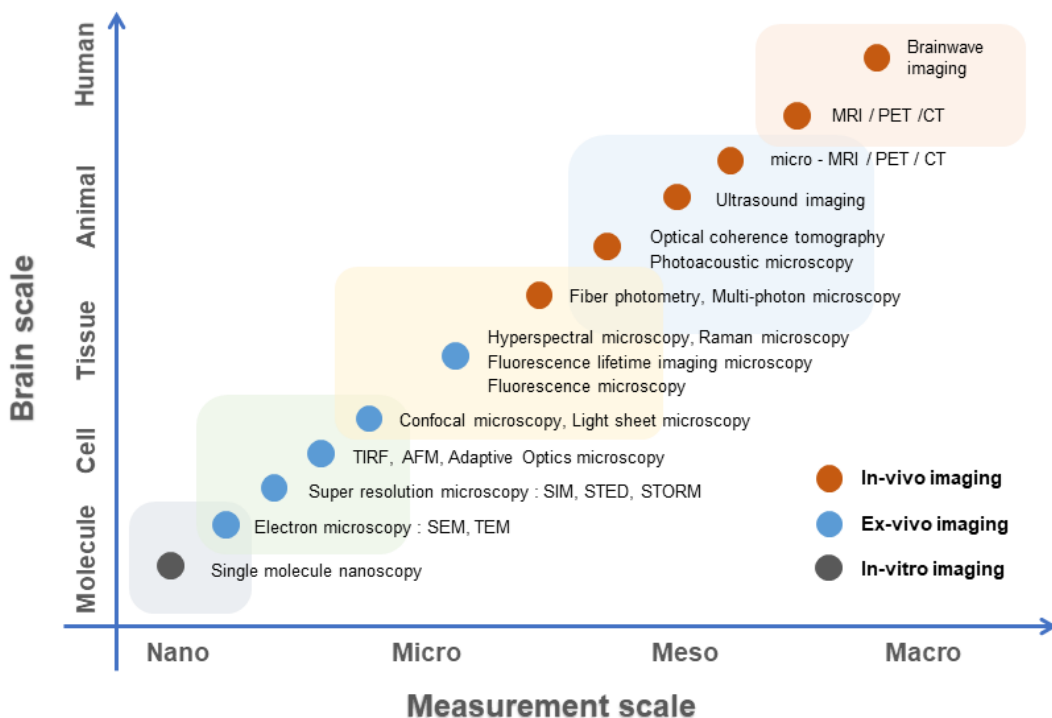
서론

국제적으로 고령화가 급속도로 진행됨에 따라 뇌질환 환자가 기하급수적으로 늘고 있으며, 이에 대한 진단 및 치료법에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 뇌신경계의 한 부분 혹은 여러 부분에서 서서히 진행되는 신경세포의 사멸로 인해 발병 부위 및 기전 등에 따라 진행성 인지기능 장애, 진행성 운동기능 저하, 근력 저하 및 근위축 등 증세를 나타내는 퇴행성 뇌질환의 경우 사멸한 신경세포의 복구가 힘들기 때문에 뇌질환의 예방에 중점을 두어야 한다. 뇌 건강 및 질환 예방에 대한 적극적인 해결책으로 정확한 검진 및 초기 진단을 위한 뇌영상, 뇌공학 기술 분야의 최첨단 기술들을 연계하는 첨단 멀티모달 이미징 기술에 대한 수요가 높다.

뇌신경계질환 기전 및 치료기법 연구를 위해서는 뇌연구에 특화된 첨단 바이오 영상 인프라가 필수적이다. 특히, in-vivo 바이오 영상은 살아있는 대상의 각종 생화학적 물질의 생체 내 분포를 영상화하여 인체 내의 생리적 지표들을 정량적으로 측정할 수 있어 병리 현상의 규명과 질병 진단, 치료 후 예후 판정, 치료계획 등에 유용하게 이용되고 있다^[1].

그림 3-1

샘플/측정 스케일별, 샘플 상태별 뇌연구 바이오 이미징 기술 분류



MRI, PET, CT 등 전체 뇌를 이미징 할 수 있는 다양한 in-vivo 뇌영상 기법들이 활용되고 있다. PET-MRI 같은 서로 다른 원리와 특성을 갖는 영상 시스템을 결합하여, 더욱 정확하고 신뢰도 있는 뇌영상을 구현하여 뇌질환 진단 뿐만 아니라 질병이 일어나기 전 모니터링을 통한 질병 초기 진단 및 예방 연구에 큰 기여를 하고 있다.

표 III-1 In-vivo 뇌영상 기술의 종류 및 특징		
구 분	방 법	특 징
구조영상	MRI, CT	자기공명(MRI), X선(CT)을 이용하여 전체 뇌 구조 이미징
	UltraSound imaging	초음파를 이용한 뇌 구조 이미징
기능영상	Functional MRI	혈액 흐름이나 oxygenation과 연관된 자기공명 변화를 이미징
	Functional NIRS	Hemoglobin의 근적외선 광 흡수정도를 이미징
대사영상	MRS	Hydrogen ion 또는 proton의 자기공명 스펙트럼 변화를 이미징
	PET, SPECT	Radiotracer들을 측정하는 방사선 이미징
신경 활성 영상	Brainwave	뇌에서 발생하는 전기적(EEG) 자기적(MEG) 신호를 이미징
	Multiphoton	Multiphoton absorption을 이용한 형광 이미징
	Endoscopy	광학계를 뇌 속에 삽입하는 광학이미징

인간 대상 진단·치료 연구를 위해서는 고도의 안전성과 윤리적 고려가 요구되므로 인간 대상 연구의 선행 연구로 동물모델을 대상으로 이루어지는 침습과 비침습 연구를 위한 전임상 테스트 플랫폼 구축이 필수적이다. 특히, 뇌질환의 경우 임상시험에서의 시간과 비용 절약이 필요하고, 또 약물의 효력 검증을 위한 정확하고 객관적인 전임상 결과가 요구된다. in-vivo 뇌영상 기법을 활용하여 다양한 영상분석장비를 이용해 생체 내에서 일어나는 현상을 영상화하여 눈으로 직접 약물의 전달경로 및 배포 과정을 확인할 수 있고 약물과 타겟의 상호작용 및 약동학 정보 등을 얻을 수 있다.

소동물의 전체 뇌를 살아있는 상태에서 이미징하는 MRI 기반의 전임상 뇌영상 기술은 영상의 해상도, 깊이, 선명도 등의 기술적 한계로 소동물 이미징에 여러 제한사항이 있으나, 구조(MRI), 기능(fMRI), 대사(MRS, PET), 신경활성(Optics) 정보의 멀티모달 이미징 기술들을 통합 적용하여 분자 및 세포 수준에서 일어나는 생물학적 프로세스를 시각화, 특성화, 정량화 할 수 있어 구조 영상만으로는 판단하기 어려운 특이적 생리적·병리학적·기능적 변화 분석과 뇌신경계

질환에 대한 고도화 된 질병기전 연구에 유용하게 활용되고 있다. 예를 들어 파킨슨병의 기전 연구에는 흑질체 뇌 부위의 구조적 분석만으로는 병변 및 증상개선의 효능 검증에 한계가 있어 기능적, 대사적, 신경활성 정보의 동시 분석이 유용하다.

표 III-2

파킨슨 질환 관련 in-vivo 멀티모달 뇌영상 기술과 분석대상 예

구 분	방 법	분 석 대 상
MRI	MRI	뇌구조 이미징
	fMRI	산소헤모글로빈 양 측정
PET	[18F]AV-1451	알파 시뉴클린의 응집체(Lewy body) 분석
	daTs	도파민 수용체 위치와 농도 분석
	18F-DOPA	도파민 전구체의 흡수 및 분포 분석
	18F-FDG	뉴런의 포도당 대사 분석
MRS	1H-MRS	특정 수소 화합물을 통한 분석
	31R MRS	미토콘드리아 관련 대사물 분석
Optics	Ca ²⁺ sensor	도파민 신경세포의 활성화 분석

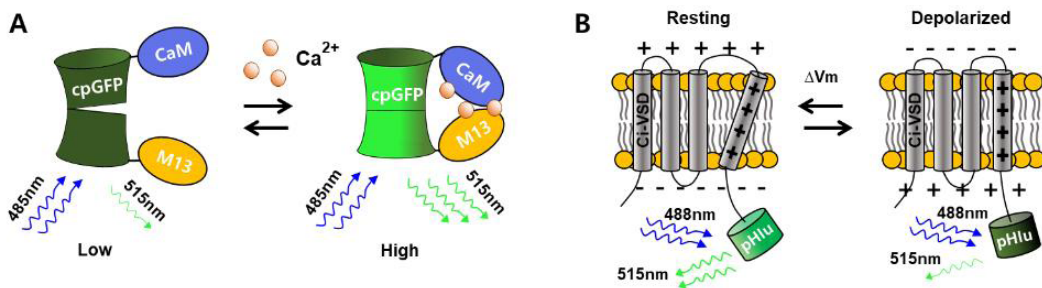
생체 밖(ex-vivo) 이미징과 달리 in-vivo 멀티모달 이미징은 살아있는 대상에서 다양한 생체 정보를 동시에 얻기 위해 시스템 개발 시 MRI 같은 베이스 이미징 시스템과의 하드웨어, 소프트웨어 호환성을 기술개발 시작단계에서부터 고려해야 한다. 예를 들어 베이스 이미징 시스템과 이미징 루틴 동기화를 위한 하드웨어 개발 및 영상 정합(image registration) 등 멀티모달 이미지를 통합분석, 가시화 하는 소프트웨어 개발이 필수적이다.

생체신호 측정, 행동분석, 그리고 신경활성 조절 같은 다양한 뇌공학 기술들을 활용한 전임상 뇌기능 연구들이 진행되고 있다. 하지만 MRI 기반의 뇌영상 기술과 연동에는 아직 기술적 한계 요소들이 많아, in-vivo 뇌영상과 연동하여 생체신호 측정, 행동분석, 신경활성을 조절하는 피드백 방식의 연구는 매우 제한적이다. 특별히, 살아있는 행동 중인 소동물의 뇌 여러 영역에 대한 멀티모달 이미징, 생체신호 측정, 신경활성 조절, 행동분석 기능을 하나의 시스템에서 구현하는 종합적 뇌기능 제어 시스템의 개발은 매우 도전적인 주제이다.

유전적으로 인코딩된 광학지표(Genetically encoded indicator)들이 개발되면서 광학이미징을 통해 살아있는 동물이나 세포의 신경활성을 측정할 수 있게 되었다^[2]. 예를 들어 살아있는 동물 내에 유전적으로 인코딩된 칼슘지표와 형광이미징을 이용하면 살아있는 동물의 뇌의 칼슘을 광학적으로 관찰할 수 있다. 이를 통해 수백 개의 뉴런들의 신경회로에서 칼슘 신호 전달과 관련된 연구들이 진행되고 있다. 최근에는 유전적으로 인코딩된 전압지표들을 사용한 광학이미징 기법들이 개발되면서 신경회로의 전기신호 흐름을 직접적으로 관찰할 수 있게 되었다^[3].

그림 3-2

신경활성 측정에 활용되는 유전적으로 인코딩된 광학지표들



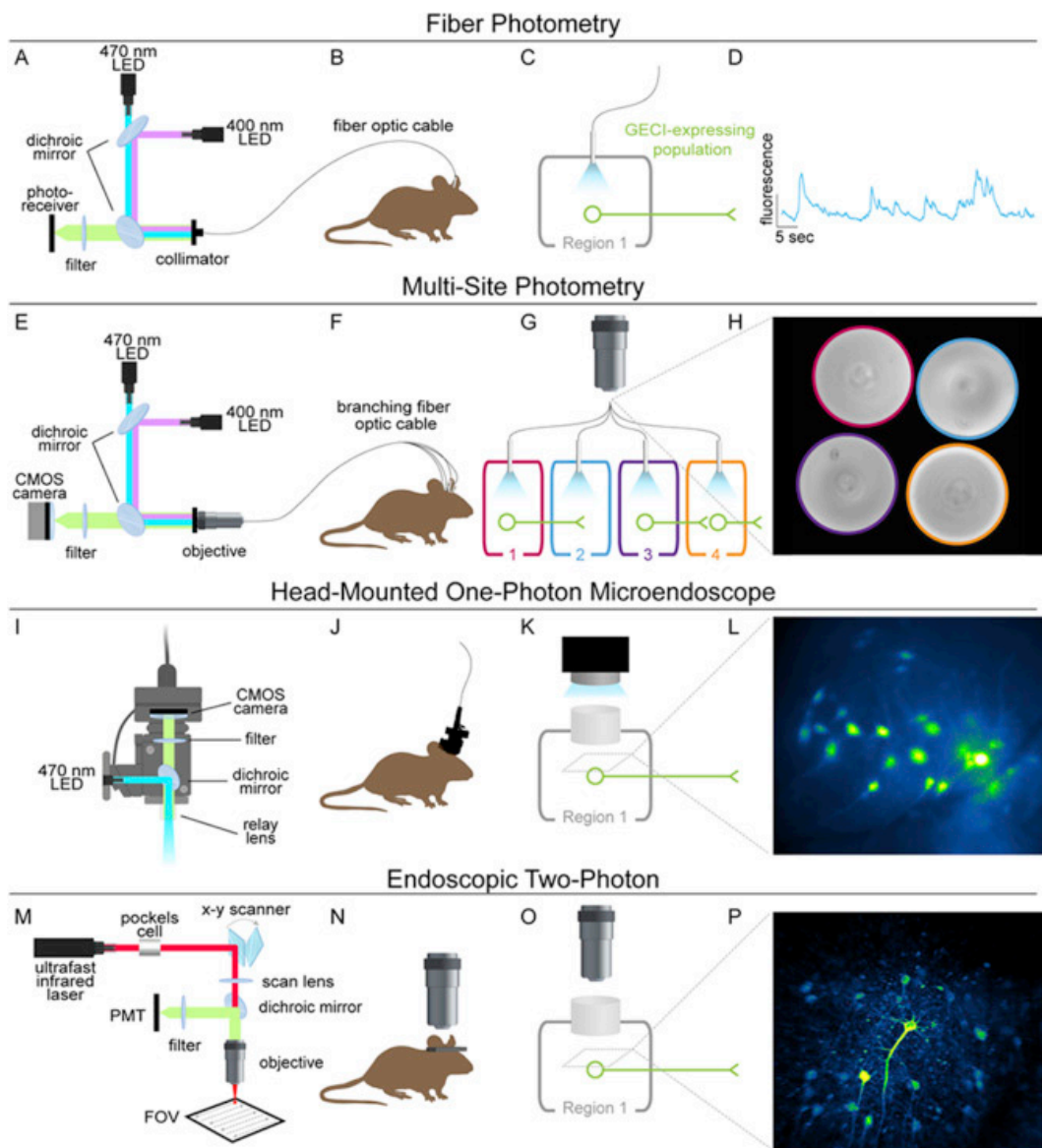
주 : A 칼슘이 결합할 때 강한 형광을 여기하는 형광지표의 예(GCaMP6), B 세포막 주위 전압차의 변화에 따라 밝기가 변하는 형광지표의 예(ArcLight)

이러한 유전적으로 인코딩된 광학지표를 활용한 in-vivo 광학이미징 방법은 이미징 광학계의 구성에 따라 크게 Endoscope 방식과 Photometry 방식으로 나눌 수 있다. Endoscope 방식은 렌즈 기반의 광 입·출력단을 가지고 있어 공간적인 이미징 정보를 가지는 반면 뇌의 깊은 곳을 이미징 하는 것이 제한적이다. Photometry 방식은 광섬유를 활용하는 방식으로 가는 광섬유의 특성으로 인해 넓은 공간적 이미징을 구현하는데 제한적이지만 뇌의 특정 부분의 신경활성 신호를 측정할 수 있다.

최근 첨단 IT기술의 발달과 더불어 작고 가벼우면서도 정밀한 다양한 방식의 in-vivo 광학 이미징 방법들이 개발되고 있어 자유롭게 행동하는 소동물들의 뇌 신경활성의 측정을 통해 뇌 신경회로를 이해하는 연구들이 활발히 진행되고 있다. Photometry 방식은 광섬유 기술이 정교해지고 CMOS 카메라의 속도 빨라지면서 여러 가닥의 광섬유들로부터 동시에 신경활성을 측정하는 멀티채널 방식으로 개발되고 있다. 멀티채널 방식을 이용하면 공간적으로 떨어져 있는 여러 뇌 영역에서 동시에 신경활성을 측정할 수 있다. Endoscope 방식은 현미경 자체를 경량화하여 소동물의 머리에 바로 현미경을 고정하는 방식으로 개발되고 있다. 이를 통해 자유행동 상황에서 특정 뇌영역 여러 신경세포들의 신경활성을 동시에 측정할 수 있다. 또한, 기술적 발전과 더불어 연구하는 주제에 따라 적합한 in-vivo 광학방법을 적용함으로써 뇌 안에서 작동하고 있는 다양한 회로들이 밝혀지고 있다. 이러한 광학기술의 발전에 가상현실, 인공지능, 나노기술들이 더해지면서 기존에 상상으로 여겨지던 연구들이 가능해지고 있다.

그림 3-3

In-vivo 신경활성 광학이미징 방법들



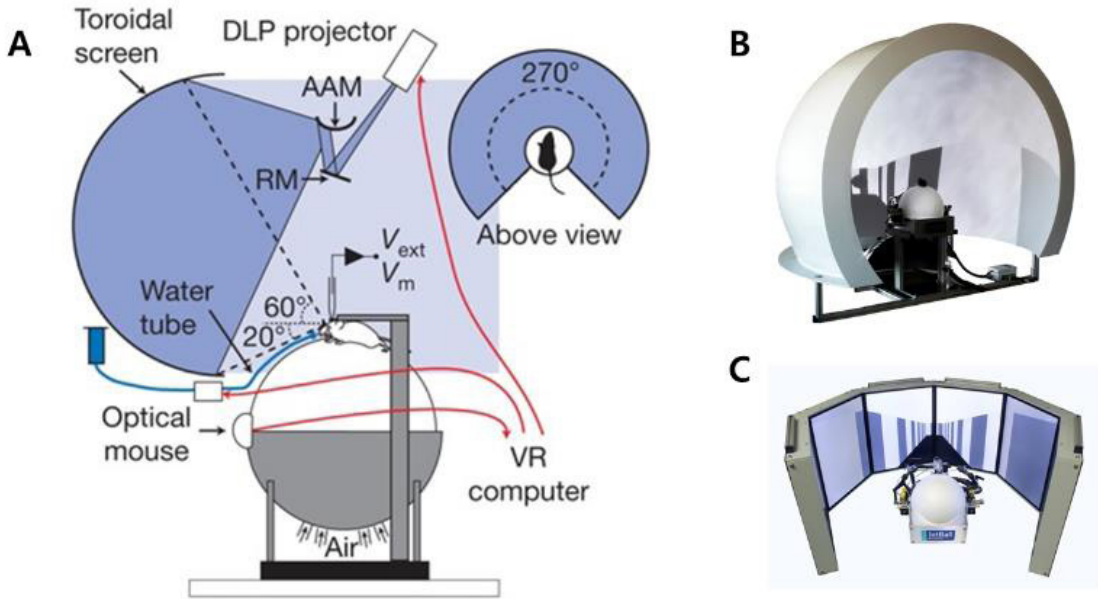
출처: Alcohol (2019) [4]

가. 가상현실 기반 신경활성 연구

Princeton 대학교 연구팀이 소동물 신경활성 연구를 위한 가상현실(VR) 장치를 선보이면서 가상현실을 이용한 신경연구가 활발히 진행되고 있다^[5, 6]. 가상현실 장치를 활용하여 머리가 고정되어 있지만 Jetball 위에서 행동할 수 있는 소동물에게 가상현실 장치를 통해 시공간적 환경요소들을 제공함으로써 다양한 뇌 상태를 유도하고, 이 조건에서 뇌 활성을 연구할 수 있다. 여기에 실제 in-vivo 광학이미징 기법과 결합하여 다양한 연구들이 수행되고 있다.

초기 연구들이 가능한 실제 환경과 유사한 가상현실을 통해 뇌 활성을 연구하였다면 최근에는 실제 실험 환경에서 구현하기 어려운 다양한 과제들을 가상환경에서 구현하고 이러한 환경에서 뇌 활성을 연구하는 것으로 확장하고 있다^[6]. 특정 감각의 단일 가상현실을 넘어 시각, 소리, 냄새, 감촉 등 다양한 환경요소 하에서 신경활성에 기반한 뇌의 작동원리에 대한 연구들이 진행되고 있다.

그림 3-4 가상현실을 활용한 마우스용 신경활성 연구 장치



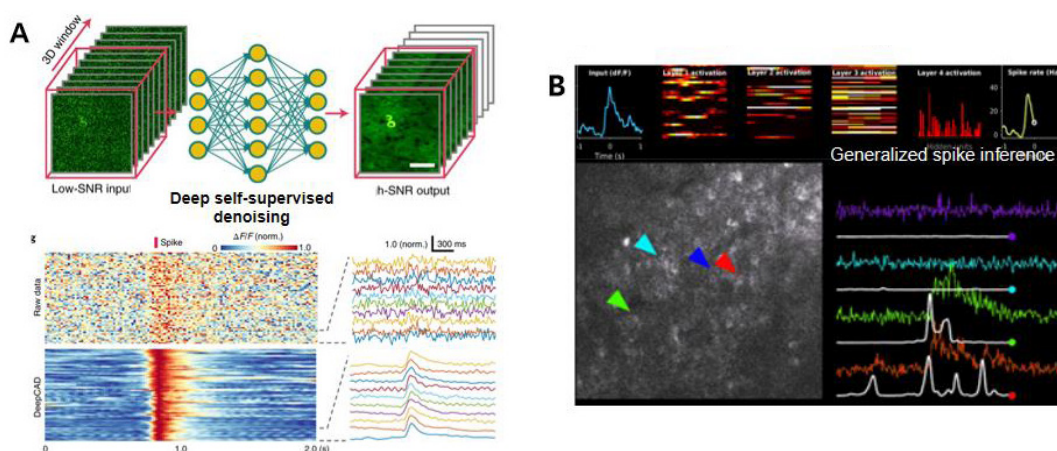
주 : (A) Princeton 대학교 연구팀이 개발한 마우스용 가상현실 시스템 디자인 (B,C) 마우스용 가상현실 시스템의 실제 예
출처: Nature (2009) [5], PhenoSys GmbH (www.phenosys.com)

나. 인공지능을 활용한 신경활성 신호 분석

최근 인공지능을 활용한 영상, 신호 분석 기술들이 신경활성 데이터 분석에 적극 활용되고 있다.

중국 Tsinghua 대학교 연구팀은 NVIDIA에서 개발한 딥러닝 기반의 노이즈 제거기술을 신경활성 이미징 분석에 활용하여 칼슘 이미징 데이터의 특정 노이즈를 줄이고 신호대잡음비를 향상하여 신경세포 추출과 spike inference의 정밀도를 높이고 있다^[7]. 스위스 Zürich 대학교 연구팀은 단일 신경세포에서 패치클램프(patch clamp)와 다광자 현미경(multi-photon microscope)으로 전기신호와 신경활성 광학이미징을 동시에 측정하여 딥러닝으로 학습시켜 칼슘 광학이미징 만으로 전기신호(spike inference)를 예측하는 인공지능 분석방법을 개발하였다^[8].

그림 3-5 딥러닝 기반의 신경활성 분석 예

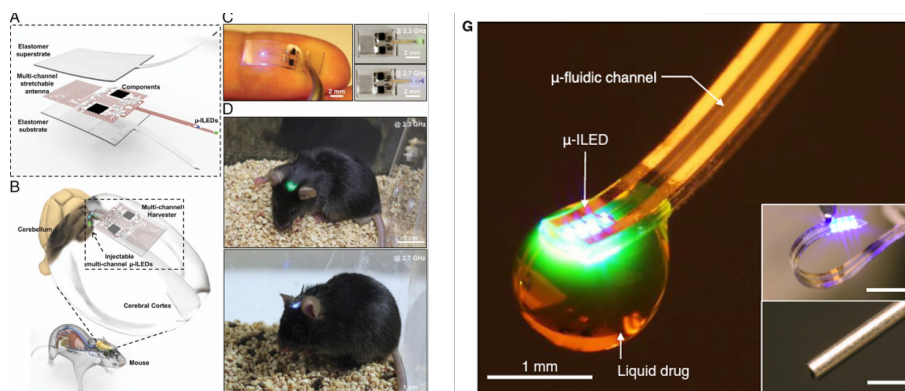


주: (A) 딥러닝 기반의 노이즈 제거기술을 적용한 신경활성 분석 예 (B) 딥러닝 학습으로 광학이미지에서 전기신호 예측 분석 예
출처: Nature Methods (2021)[7], Nature Neuroscience (2021) [8](<https://github.com/HelmchenLabSoftware/Cascade>)

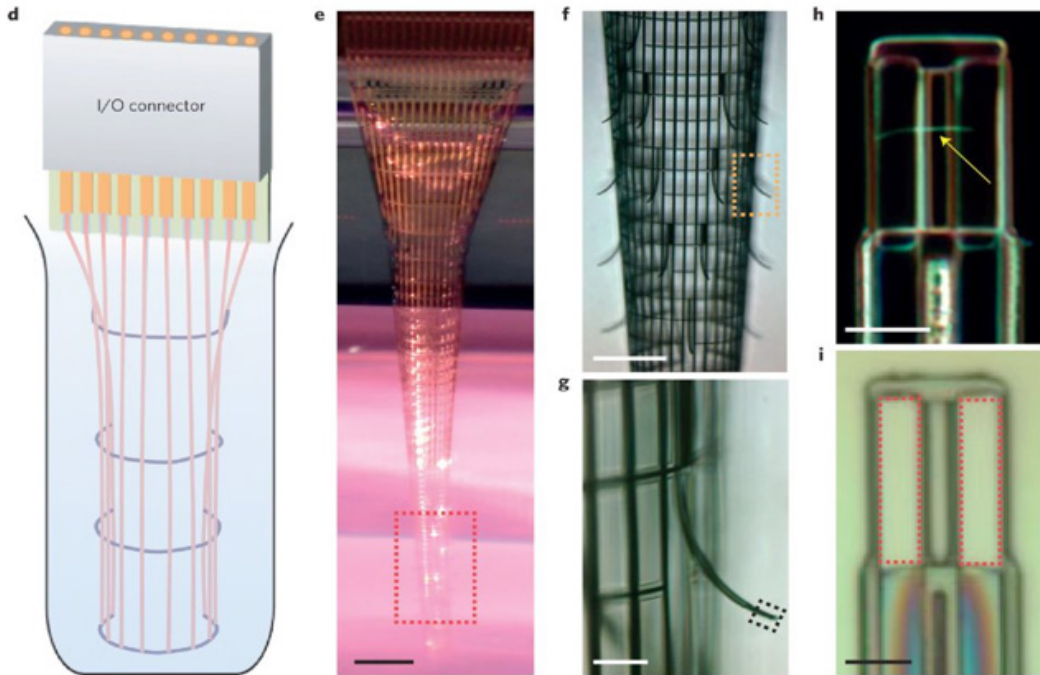
다. 유연성 다기능 신경 인터페이스 개발

뇌 조직과 신경 인터페이스 사이의 이물감을 줄이고 디바이스의 뇌신호 측정 및 뇌 자극 수명을 늘리기 위해, 다기능성을 유지하면서도 유연한 종류의 차세대 신경 인터페이스가 다수 개발되고 있다. 노스웨스턴 대학교 연구팀은 리소그래피 기반의 마이크로 공정을 이용하여 폴리이미이드 기판, 최소두께의 금속 전극, PDMS 기반 유체저장소로 구성된 다기능 신경 인터페이스를 제작한 바 있으며, 이와 연결된 안테나 구조를 이용하여 무선으로 신경 자극 및 유체전달을 하는 방법 또한 개발하였다. 이에서 더 나아가 해당 연구팀은, 사용 후 체내에서 녹아 없어지는 생분해성 물질을 이용한 인터페이스도 개발함으로써 그 활용성을 극대화 한 바 있다^[9-11]

그림 3-6 포토 리소그래피 기반의 광유전학용 유연성 신경 디바이스



출처: PNAS (2016), Cell (2015) [9,10]



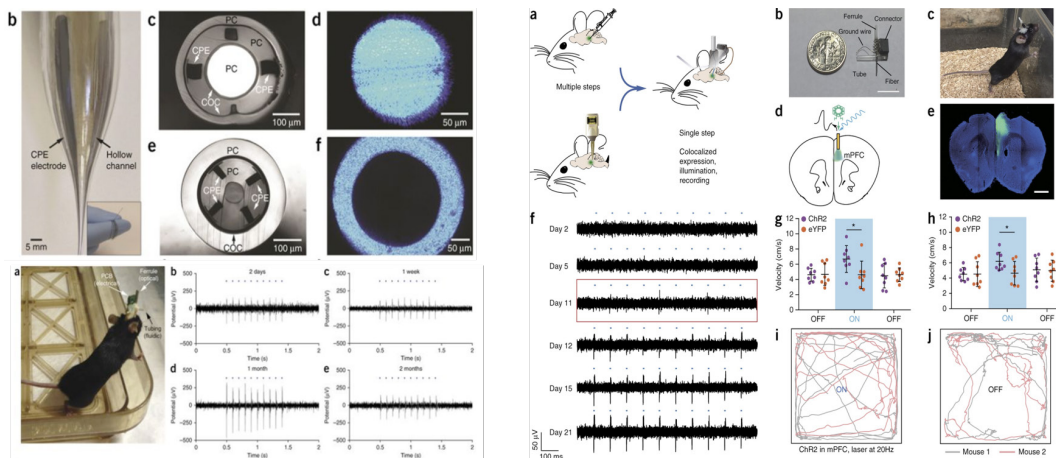
출처: Nature Materials (2015) [12]

한편, 하버드 대학교 연구팀은 실리콘 나노 와이어를 그물망 구조로 엮은 새로운 형태의 신경 인터페이스를 개발하였다. 세포가 인식하기 힘든 매우 작은 두께의 전극을 가진 디바이스 개발을 통해, 해당 연구팀은 마우스 모델에서 6개월 이상의 single unit 신경 신호 추적을 달성한 바 있다. 해당 연구팀은 면역 조직 화학적 방법을 통해 디바이스에 의한 면역반응이 이를 삽입하지 않은 비교군 그룹과 차이가 없다는 것을 보여줌으로써, 해당 방법이 생체 적합성 측면에서 매우 뛰어나며, 향후 사람에게도 적용될 수 있다는 것을 시사하였다. 또한, 나노 그물 인터페이스는 주사기로 주입이 가능하기 때문에 향후 적용 시 편의성 또한 뛰어날 것으로 예상된다. 최근에는 시신경에서 일어나는 신호를 측정하거나 in vitro 환경에서 오가노이드 등의 신경 신호를 측정하기 위한 나노메쉬 전극도 개발되고 있다^[12-14].

위의 예시들은 기존 반도체 공정을 활용하여 유연성 신경 인터페이스 제작이 가능함을 제시하고 있다. 하지만 이러한 리소그래피 기반 공정은 생산량, 대면적, 가격 측면에서 문제점을 가지고 있기 때문에, 이를 해결하기 위한 새로운 공정 및 이를 이용한 디바이스 개발 연구가 필요한 상황이다. 이에 MIT 연구팀은 광섬유를 제작하는데 사용하는 열 인발 공정(thermal drawing process)을 이용하여, 광통로, 다전극, 마이크로채널을 포함한 유연 물질(고분자 및 하이드로젤)기반, 섬유형 다기능 신경 인터페이스를 개발하였다. 해당 연구는 6개월 이상의 기간 동안 광유전학 적용, single unit 신경 신호 측정, 약물 전달 및 행동 실험이 모두 가능하다는 것을 보여준 바 있다^[15-17].

그림 3-8

섬유 기반 다기능 신경 인터페이스



출처: Nature Biotechnology (2015), Nature Neuroscience (2017) [15, 16]

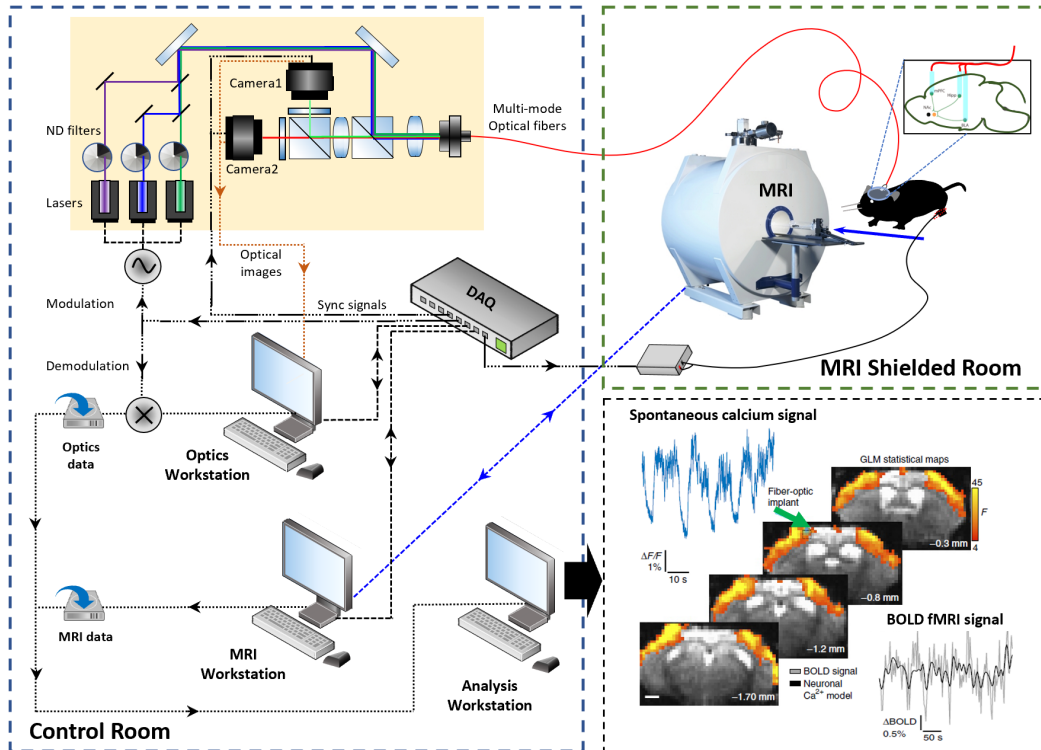
3

주요 기술개발 요소

가. MR 기반 in-vivo 뇌영상 호환 광학 이미징 개발

MRI의 자기장 조건 하에서는 렌즈 기반의 현미경을 구성하기가 제한적이므로 광섬유 기반의 photometry 방식의 신경활성 측정 방법이 적합하다. MRI 구조영상, BOLD fMRI 기능영상, PET 분자영상과 함께 뇌의 다양한 영역의 신경활성을 광학적으로 측정하고 통합 분석하기 위해 MRI 내 소동물의 뇌 여러 위치에서 신경활성을 측정할 수 있는 광섬유 기반 신경활성 측정 및 광자극 모듈을 MRI 영상구역에 이동형(portable)으로 설치할 수 있는 in-vivo 광학측정 장치가 필요하다.

소동물 뇌의 여러 영역에서 신경활성을 동시에 고속으로 측정하는 이동형 광학 시스템을 프로토타입으로 자체 개발하여 마우스 동물모델을 대상으로 필드 테스트 중이다. 베이스가 되는 MRI 이미징 시스템과 이미징 루틴 동기화를 위한 하드웨어들을 개발하고 있으며 영상 정합(image registration) 등 멀티모달 이미지를 통합 분석, 가시화하는 소프트웨어 기술도 개발하고 있다.



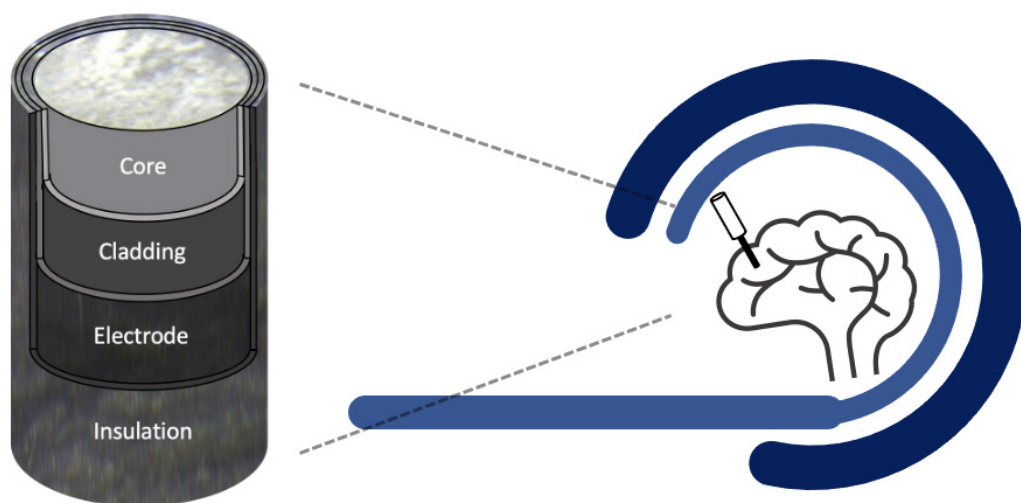
출처 : 예시 데이터 Nature Protocols 2018 [18]

나. MRI 호환 다기능성 신경활성 측정 프로브 개발

기존의 신경 인터페이스는 금속 및 실리콘 기반의 물질과 리소그래피 공정 방식을 이용하여 만들어 지기 때문에, 큰 물리적 강성에 의해 삽입 이후 움직임에 의한 조직 손상과 면역반응 등이 일어난다는 단점을 지니고 있다. 이러한 반응은 인터페이스 주변에 절연층의 역할을 하는 아교 세포층을 형성시켜 장기간 활동을 불가능하게 만듦으로, 작은 물리적 강성을 가지는 재료를 사용하여 유연하고, 오래 쓸 수 있는 신경 인터페이스를 만들고자 하는 노력이 필요한 상황이다. 또한 금속 기반의 인터페이스의 경우, MRI 기기와 함께 쓰면 잡음 증가에 의해 정밀한 신호를 잡아내기 힘들 뿐만 아니라 기능성 손상 및 위험성을 내재한다는 단점이 있다. 따라서 현재까지는 광유전학 적용, 전기생리학적 신호 검출 등과 함께 MR 연구를 동시 수행한 결과를 찾아보기 힘든 실정이다.

그림 3-10

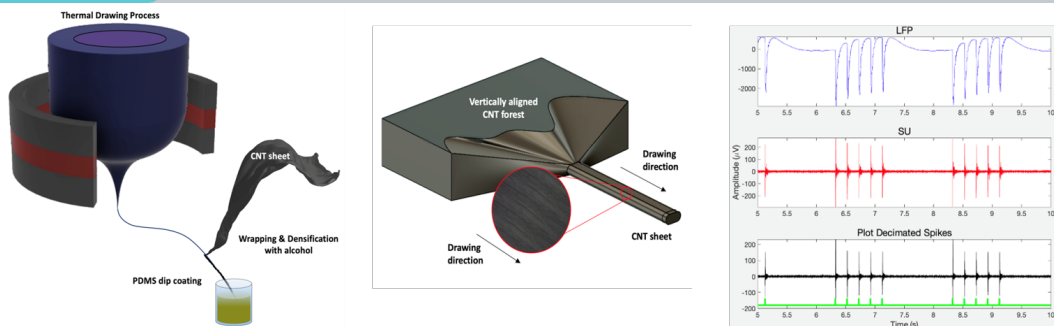
MRI 호환 유연성, 다기능 섬유형 신경 인터페이스 모식도



이를 해결하기 위해, MRI의 일반적인 수준의 자기장 조건과 호환 가능하면서도 이물반응을 최소화할 수 있는, 유연성, 다기능 섬유형 신경 인터페이스를 개발중이다. 열 인발 공정을 이용하여 섬유 형태로 제작된 해당 디바이스는 약물 전달, 전기생리학적 신호 측정, 광유전학을 통한 신경 자극 등의 다기능 수행이 가능하며, 유연 물질을 기반으로 하고, 200마이크로미터의 작은 지름을 가져 유연성이 뛰어나므로 장기적인 활용이 가능하다. 또한, 고분자 화합물 재질은 전기적으로 비전도성, 비자성을 가지므로, 해당 디바이스에서 전극으로 활용할 고분자 탄소화합물은 MRI 호환이 가능하다. 따라서 해당 신경 인터페이스의 광유전학적 실험과 MRI를 통한 신경 활성화 측정이 동시에 이루어질 수 있다.

그림 3-11

MRI 호환 유연성, 다기능 섬유형 신경 인터페이스 제작 방법



제작 방법으로는, 우선 기계적 물성이 유연하고 부드러운 고분자 기반 프리폼을 열 인발 공정을 통해 파이버 형태로 인발한다. Polycarbonate를 중심부, poly(methyl methacrylate)를 외곽부로 하여 원통형태의 구조체를 만든 뒤 이후 열 인발 공정을 거치면 단면 형태를 유지한 채 유연성 광섬유를 얻을 수 있다. 이러한 섬유형태의 디바이스에 수직 방향으로 정렬된 carbon nanotube(CNT) forest에서 뽑아낸 CNT sheet를 감아준다. 용액을 통해 밀도를 높여준 이후 절연 물질로 코팅시키고 전극부위로 사용할 디바이스 끝부분만 노출시켜주면 디바이스가 완성된다. 해당 디바이스의 광전달률, 임피던스, 기계적 유연성을 측정한 뒤, 동물모델을 대상으로 전기생리학적 신호를 측정하는 실험을 수행할 예정이다.

4

결론

고자장 MRI 기반 장치에 신경활성 측정 광학기술을 결합하여 살아서 행동 중인 소동물 전체 뇌의 구조·기능·대사·신경활성 정보를 함께 분석할 수 있는 최첨단 멀티모달 생체 뇌영상 시스템 개발을 통해 뇌 구조 영상만으로는 판단하기 어려운 특이적인 기능·대사·신경활성 정보들을 통합 분석하는 고도화된 뇌질환 기전 연구에 활용하고자 한다. 또한, 뇌파분석, 신경 조절 기술 등 첨단 뇌공학 기술들을 연동하여 뇌공학, 인지과학 기반으로 개발되는 비약물적 진단·치료 기술의 전임상 연구 및 검증 체계 구축에 활용하고자 한다.

궁극적으로 인간을 대상으로 행동적 차원에서 탐구하는 고위 인지 뇌기능(예: 의사결정, 정서 반응 등)에 대한 신경학적 / 생물학적 작동원리를 동물모델을 대상으로 더 세밀하고 깊은 차원에서 연구할 수 있게 되리라 기대한다.

참고문헌

1. Kathrin Heinzmann, et al. (2017) "Multiplexed imaging for diagnosis and therapy", Nat Biomed Eng 1: 697-713.
2. Yoav Adam (2021) "All-optical electrophysiology in behaving animals", Journal of Neuroscience Methods 353: 109101.
3. Jyoti Madhusoodanan (2019) "Generic light bulbs illuminate the brain", Nature 574: 437.
4. Cody A. Siciliano, Kay M. Tye (2019) "Leveraging calcium imaging to illuminate circuit dysfunction in addiction", Alcohol 74: 47.
5. Christopher D. Harvey, et al. (2009) "Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation", Nature 461: 941.
6. Liam Drew (2019) "The mouse in the video game", Nature 567: 158.
7. Xinyang Li et al. (2021) "Reinforcing neuron extraction and spike inference in calcium imaging using deep self-supervised denoising". Nat Methods.
8. Peter Rupprecht et al. (2021) "A database and deep learning toolbox for noise-optimized, generalized spike inference from calcium imaging". Nat. Neurosci. 24: 1324.
9. Sung Il Park et al. (2016) "Stretchable multichannel antennas in soft wireless optoelectronic implants for optogenetics", PNAS 113: E8169.
10. Jae-Woong Jeong et al. (2015) "Wireless optofluidic systems for programmable in vivo pharmacology and optogenetics", Cell 162: 662.
11. Jahyun Koo et al. (2018) "Wireless bioresorbable electronic system enables sustained nonpharmacological neuroregenerative therapy", Nature 24: 1830.
12. Chong Xie et al. (2015) "Three-dimensional macroporous nanoelectronic networks as minimally invasive brain probes", Nat. Mat. 14: 1286.
13. Xiao Yang et al. (2019) "Bioinspired neuron-like electronics", Nat. Mater. 18: 510.
14. Qiang Li et al. (2019) "Cyborg Organoids: Implantation of Nanoelectronics via Organogenesis for Tissue-Wide Electrophysiology", Nano Letter 19: 5781.

-
-
15. Andres Canales et al. (2015) “Multifunctional fibers for simultaneous optical, electrical and chemical interrogation of neural circuits in vivo”, *Nat. Biotechnol.* 33: 277.
 16. Seongjun Park et al. (2017) “One-step optogenetics with multifunctional flexible polymer fibers”, *Nat. Neurosci.* 20: 612.
 17. Seongjun Park et al. (2021) “Adaptive and multifunctional hydrogel hybrid probes for long-term sensing and modulation of neural activity”, *Nat. Commun.* 12: 3435.
 18. Schlege, et al. (2018) “Fiber-optic implant for simultaneous fluorescence-based calcium recordings and BOLD fMRI in mice”, *Nat. Protoc.* 13: 840.

편집위원

서판길	KBRI/원장	백승태	포항공대 생명과학과/교수
문지영(위원장)	KBRI/뇌연구정책센터장	최형진	서울대학교 의과대/교수
구자욱	KBRI/전략실장	김성필	UNIST 인간공학과/교수
김상연	KBRI/경영기획 실장	임창환	한양대학교 생체공학과/교수
이장재	한국과학기술기획평가원(KISTEP)/ 혁신전략연구소 소장	이승현	KBRI/연구원(편집간사)

『Brain Insight』의 내용 인용 시 반드시 <멀티모달 뇌영상 기술 동향>이라는 출처를 명시해 주시기 바랍니다.

『Brain Insight』의 내용에 대한 문의사항은 한국뇌연구원 뇌연구정책센터(T. 053.980.8518)로 연락주시기 바랍니다.



2021 Vol.04 (통권 제4호)

발행일 : 2021년 10월

발행처 : 한국뇌연구원 뇌연구정책센터
(41062) 대구광역시 동구 첨단로 61
T. 053.980.8518 F. 053.980.8519
<http://www.kbri.re.kr>

인쇄처 : (주)드림디앤디(T. 02.2268.6940)