

후취자극 제어장치를 이용한 후각 fMRI의 기초연구

¹강원석 · ²백문영 · ³이현용 · ³신운재 · ⁴정순철 · ⁵민병찬 · ⁶김재형 · ^{1,7}은총기 · ^{1,2}문치웅

¹인제대학교 의용공학과, ²인제대학교 의료영상과학대학원, ³부산백병원 진단방사선과, ⁴건국대학교 의용생체공학과
⁵한국표준과학연구원, 인간공학연구그룹, ⁶경상대학교 의과대학 진단방사선과, ⁷인제대학교 의과대학 진단방사선과

(2000년 12월 29일 접수, 2001년 3월 17일 채택)

The Preliminary Study of Odorant Induced fMRI using an Apparatus of Smell Stimulation Controller

¹W.S. Kang, ²M.Y. Paik, ³H.Y. Lee, ³W.J. Shin, ⁴S.C. Jung, ⁵B.C. Min, ⁶J.H. Kim ^{1,7}C.K. Eun, ^{1,2}C.W. Mun

¹Department of Biomedical Engineering, Inje University of Korea

²Graduate School of Medical Imaging Science Inje University of Korea

³Dept. of Diagnostic Radiology, Paik Hospital of Korea

⁴Dept. of Biomedical Engineering, Konkuk University of Korea, ⁵Ergonomics Lab. KRISS of Korea

⁶Dept. of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Gyeongsang National University of Korea

⁷Dept. of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Inje University of Korea

(Received December 29, 2000. Accepted March 17, 2001)

요약: 본 논문에서는 후취자극 제어장치를 이용하여 후각자극에 대한 인간의 뇌의 활성화 영역을 뇌기능자기공명영상(functional magnetic resonance imaging: fMRI)장치로 측정 또는 가시화하고 이의 임상적용에 대한 기초자료를 마련하고자 하였다. 우선 후각에 이상이 없고 코 수술 경험이 없는 오른손잡이 피험자 4명을 대상으로 5번에 걸쳐 Echo Planar Imaging(EPI)에 의한 혈액산소농도의존(blood oxygen level dependent: BOLD)법을 이용하여 후각자극에 의한 뇌기능자기공명영상 실험을 수행하였다. 후각자극은 MRI 장치에서 사용할 수 있도록 제작된 후취제어장치를 사용하였으며, 제시된 향은 천연 향의 일종인 lavender-like fragrance를 사용하였다. 향의 제시는 후각의 피로도를 감안하여 3회의 휴식기간과 2회의 자극기간을 각 30초씩 번갈아 시행하였으며, 동시에 5초 간격으로 각 절편 당 30 영상을 연속적으로 획득하였다. Correlation법으로 0.4~0.7의 문턱치(threshold)범위에서 통계 처리된 뇌의 활성화 영상은 EPI영상과 같은 부위의 T1 강조영상에 overlapping 시켰다. 호흡에 의한 artifact를 제거하기 위해 실험실에 만든 장치로 호흡을 측정하여 post-processing 할 때 반영하였다. 이렇게 얻어진 fMRI 영상의 신호변화를 관찰하여 활성 영역의 위치를 분석하였다. 그 결과 후각자극에 의해 뇌의 전두엽 피질(frontal cortex), 소뇌(cerebellum), 그리고 뇌교(pons)에서 활성화된 신호를 발견할 수 있었다. 또한, 측두엽(temporal lobe)과 뇌섬(insula)에서도 의미 있는 신호가 관찰되었다. 그러나, 일차 후각영역인 piriform cortex와 entorhinal cortex, amygdaloid complex, 그리고 이차후각영역인 orbitofrontal cortex에서는 그다지 많은 빈도로 신호가 발견되지 않았다. 결론적으로 BOLD법을 이용한 fMRI에 의하여 후각자극에 대한 뇌의 활성화영역을 관찰할 수 있었으며, 후각자극에 대한 뇌의 기능을 연구하는데 있어서 중요한 정량적 자료를 제공할 수 있다는 점을 확인할 수 있었다.

Abstract: A few studies on the reaction of human brain at an olfactory sense have been done compared with the voluminous studies on visual, auditory, and somatic sensations etc. until quite recently. One reason for this confusion surrounding olfactory reception including many sensations of not only but also touch, pressure, and warm senses. The aim of this study is to measure the reaction of human brain at an olfactory sense by observing the brain activation using the olfactory stimulation by the smell stimulation controller. MRI compatible apparatus for odorous stimulation was developed and its utility was evaluated to obtain olfactory functional magnetic resonance imaging(fMRI). The used odorant was lavender of natural oil(KIMEX co. Ltd). The task paradigm was consisted of alternating rest-stimulus cycles(30-second rest, 30-second stimulus)

for 150 seconds. We operated the fMRI using EPI BOLD method. MRI scans were performed with a 1.5T Gyroscan ACS-NT R6(Philips, Amsterdam, Netherland) using a multi-slice FE-EPI sequence according to a blood-oxygen-level dependent(BOLD) experiment paradigm. Analysis of fMRI data was performed with a cross-correlation method(Pearson statistics). Respiratory motion was digitally measured using a laboratory-made device to reduce the effects of respiration. The olfactory fMRI of 4 normal subjects were successfully obtained using an apparatus of odorous stimuli. Activation was predominantly localized in the piriform cortex, orbitofrontal region, the cerebellum, pons, cingulate gyrus, temporal gyrus and so on, which of them are known as primary and secondary processing regions.

Key words : Functional magnetic resonance imaging(fMRI), Blood oxygen level dependent(BOLD), Olfactory stimulation, Correlation method

서 론

인간의 뇌는 부위별로 고유한 기능을 지니고 있으며 어떠한 기능을 수행하기 위하여 특정부위의 뇌 신경활동이 항진되면 이와 함께 그 부위의 국소적 뇌 혈류 및 대사가 증가한다. 이 부위의 소모량과 혈관에 의한 산소 공급량에 따라 반자성체(diamagnetic material)인 혈액의 oxy-hemoglobin과 강자성체(paramagnetic material)인 deoxy-hemoglobin의 농도가 달라져 혈액의 자성이 바뀌게 된다. 이에 따라 혈관과 주변 조직간의 자화율(susceptibility) 변화로 T2*가 달라져서 MR영상신호의 변화가 발생함을 Sage Ogawa가 밝힌 바 있다.[1-3] 이를 BOLD(Blood Oxygen Level Dependent) 효과라 하며, 이를 이용하여 뇌의 시각, 청각, 감각, 운동 등에 대한 기능영상 연구가 1990년대 초부터 매우 활발하게 진행되고 있다.[4-7] 또한, 언어, 기억에 관한 연구들도 이루어지고 있으며, 그 결과들은 뇌종양환자나 혈관질환, 간질환자에게 있어 특정영역의 뇌 손상으로 인한 기능의 저하 및 마비의 원인을 파악하는데 중요한 정보를 제공한다. 이러한 추세에 맞추어 최근에는 인간의 주요 감각 중의 하나인 후각자극에 대해서도 뇌의 기능적 자기공명영상을 얻으려는 시도가 있어왔지만[8-13], 아직까지는 시각, 청각, 감각이나 운동기능 등의 연구에 비해서 활발하지 못하였다. 후각에 대한 뇌의 반응은 촉각, 압력, 온도, 호흡운동 등과 밀접한 관련이 있으며, 다른 감각에 비해 피로물 빨리 느끼는 등의 특수성을 지니고 있기 때문에 그 연구에 많은 어려움을 가지고 있다. 후각은 생물에 있어서 생존에 관계하는 매우 중요한 감각이며 인간 문명의 진보와 함께 일상생활을 풍요롭게 하는 후각관련 산업의 비중 또한 점차 증가하고 있는 실정이다. 향수와 관련한 각종 화장품, 비누, 세제, 방향제 등의 산업이 급격히 발달하고 있는 현실이 이를 뒷받침하고 있다. 그러나 이러한 중요성에도 불구하고 아직까지 향과 같은 후각 감각의 영향 측정 및 후각 DB의 구축에 대한 기반기술이 미약하기 때문에 무엇보다 우선되어야 할 과제는 후각에 대한 인체의 반응을 신뢰성이 높고 타당한 방법으로 측정하는 일일 것이다. 후각 감각에 대하여 반응하여 나타나는 생체신호 ECG, GSR, EMG, EEG, PTG, ERPs 등을 이용하여 측정할 수도 있지만 뛰어난 공간적 분해능(spatial resolution)과 시간적 분해능(temporal resolution)을 갖고 있는 fMRI를 이용하여 측정이 가능하다[8-13].

이에 본 연구에서는 후각에 대한 뇌의 반응을 기능적 자기공명영상을 통하여 측정, 분석하여 후각자극에 대한 뇌의 반응

을 효율적으로 영상화할 수 있는 방법을 제시함으로써 앞으로의 후각에 대한 뇌의 기능 연구에 기초자료를 제시하고자 하였다.

실험 방법

실험대상의 선정

후각에 이상이 없고 코 수술 경험이 없는 사람들 중에서 우측 손을 사용하는 피험자를 대상으로 하였다. 피험자는 남자 2명, 여자 2명으로 구성하였고 이들의 평균연령은 23.5세였다. 본 실험에 앞서 피험자는 미리 향의 냄새를 맡아 향의 자극에 대한 거부 반응 및 유쾌한 정도에 대한 조사를 실시 하였는데 피험자 모두에서 향에 대한 거부반응은 없었다. 각 피험자에 대해서는 5번에 걸쳐 fMRI 영상 실험을 반복적으로 실행하였다. 실험 당일에는 피험자에 대하여 향수의 사용과 음식물의 섭취, 흡연 등을 제한하여 후각 외의 다른 변수들을 최소화하였다.

영상획득

EPI pulse sequence의 BOLD 효과에 의한 T2* 강조 fMRI를 획득하였다. 이 때 사용된 MRI 장치는 1.5T Gyroscan ACS-NT R6(Philips, Amsterdam, Netherland)였다. 영상변수는 TR/TE가 5000/39 msec, flip angle이 90°, 절편두께(slice thickness) 3mm, 절편간격(slice gap) 0.3mm, FOV는 250mm, 128×128matrix의 영상을 획득했다. 그림 1과 같이 후각자극영역이라 여겨지는 측두엽(temporal lobe), 전두엽(frontal lobe), 그리고 대뇌의 변연계(limbic system)를 포함하는 영역을 선택하여 20장의 경사진(oblique) 단면 영상을 multi-slice 기법으로 얻었다. 또한 활성화된 영역의 해부학적 위치를 정확하게 관찰하기 위하여 EPI영상을 얻은 곳과 같은 부위에서 T1 강조영상을 함께 얻어서 그 위에 뇌기능영상을 중첩시켜 표시하였다. T1 영상은 TR/TE=450/15msec, 영상크기 256×256의 스피노코 방법을 사용하여 얻었다. 후각 자극은 후각의 피로를 감안하여 3회의 휴식과 2회의 자극을 교대로 시행하였으며, 각 자극기간을 30초씩 하여 모두 150초 동안 각 단면 당 30장의 영상을 순차적으로 획득하여 모두 600장의 영상을 얻었다. 이러한 후각자극 패러다임을 그림 2에 나타내었다.

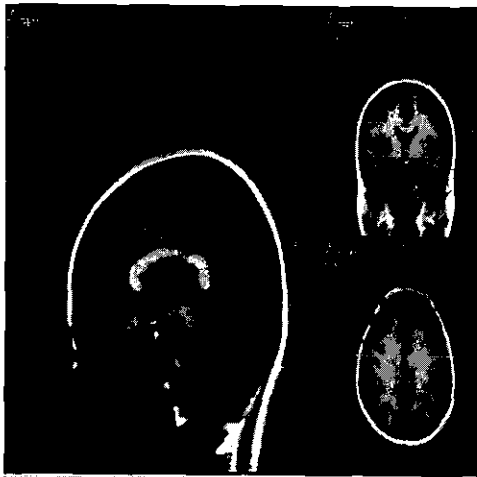


그림 1. 뇌기능 영상에서 multi-slice 기법에 의해 선택된 20장의 절편영상 영역
 Fig. 1. 20 slice region selected by multi-slice technique for fMRI

자극방법

후각자극은 표준과학연구원에서 개발된 후취자극 제어장치[13]를 MR 장치에서 사용할 수 있도록 변경하여 사용하였으며[그림 3], 제시된 향은 피험자에게 유해하지 않은 천연 향의 일종인 lavender-like fragrance(KIMEX Co. Ltd.)이었다. 그림 4에 보인 것처럼 후취자극 제어장치의 구성은 공기를 일정압력으로 뿜어낼 수 있도록 공기를 압축시키는 공기 압축기, 압축된 공기의 분출여부를 조절할 수 있는 밸브, 그리고 밸브의 움직임을 프로그램된 시간에 따라서 제어할 수 있는 타이머로 되어있다. 타이머에 의해 제어되는 시간은 향 분출시간 및 제

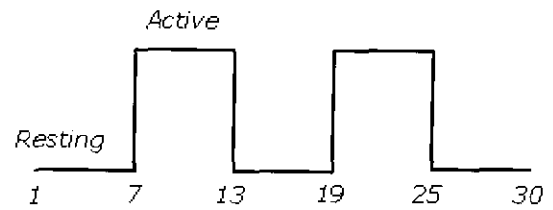


그림 2. 뇌기능 자기공명 영상을 위한 후취자극 파형
 Fig. 2. Olfactory stimulation paradigm for fMRI

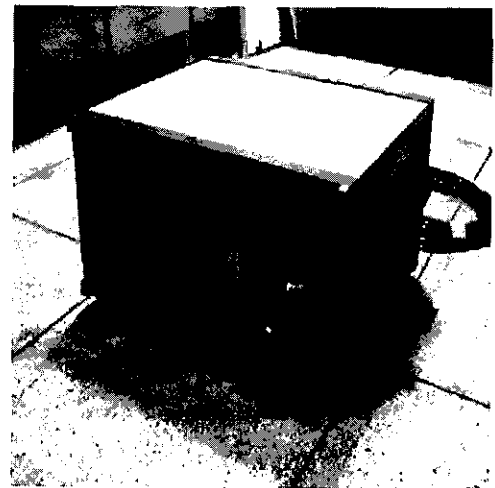


그림 3. 후취자극 제어장치의 외관
 Fig. 3. An exterior view of olfactory stimuli controller

거시간 등 모든 과정의 반복 횟수이다. 가해지는 압력은 항상 3.8~4.0kg/cm²으로 유지시킨 상태에서 실험을 수행하였다. 후취자극 제어기에서 분출된 공기는 향이 담겨져 있는 병으로

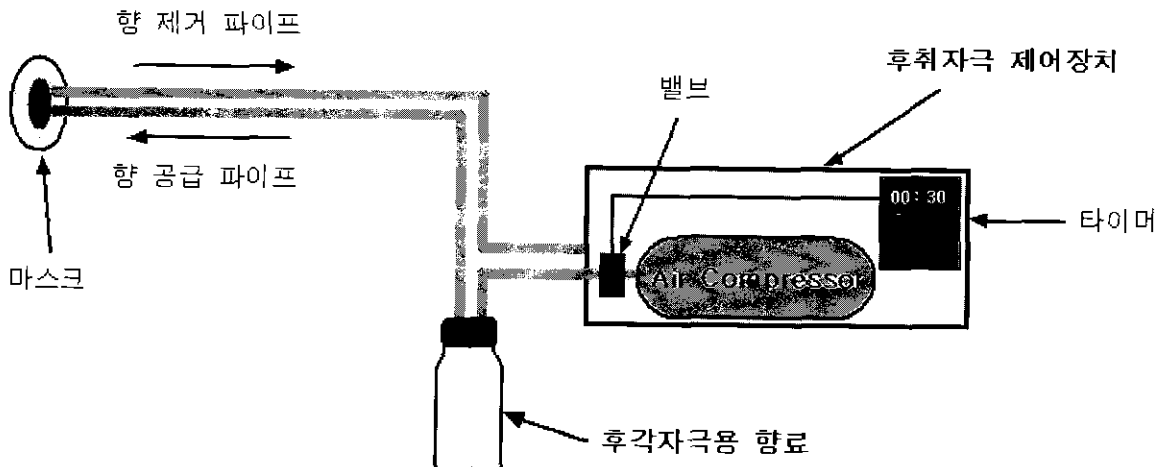


그림 4. 후각자극장치의 설치를 나타내는 구성도
 Fig. 4. Basic configuration of olfactory stimuli in experiment

연결되어 있으며, 향의 다른 쪽에는 파이프를 통해 피험자의 코에 부착되어 있는 마스크와 연결된다. 또한, 마스크에는 향 제거 장치도 함께 연결되어 있어서 후각자극이 제시되지 않는 시간에는 후각자극이 최소화되도록 하였다.

영상처리

전술한 방법으로 얻어진 영상에 대한 후처리는 화소(pixel) 별로 자극 패턴과 신호 사이에서 correlation법을 사용하여 역치가 0.4~0.7의 범위에서 통계처리 하였으며, 활성화 영상은 EPI영상과 같은 부위의 T1 강조영상에 중첩시켰다. 역치는 신호강도의 변화곡선을 관찰하면서 실제로 활성화되었다고 여겨지는 부분이 많이 포함될 수 있는 값으로 결정하였다. 또한, 환자의 움직임에 의한 artifact를 줄이기 위하여 30장의 영상을 cine기능으로 관찰한 다음 움직였다고 의심되는 부위를 감산 처리하여 motion에 의한 인공물의 출현부위를 찾아내고 기능적 자기공명영상의 분석에서 그 부분의 신호를 제거하였다.

Correlation Method

EPI 영상의 각 화소에 대하여 한 슬라이스 내에서 시간경과에 따라 변해 가는 값과 자극 패턴에 기반을 둔 기준 파형 사이에 얼마만큼의 상관성이 있는지를 판단하는 방법으로 현재 기능적 자기공명영상 후처리 기법으로 많이 사용되어지고 있는 방법중의 하나이다.

그 결과 값은 0에서부터 1 사이에 분포되어 있으며, 0은 두

파형 간에 전혀 상관이 없는 경우이고, 1은 완전히 일치하는 경우를 나타낸다. 따라서, 그 값이 높을수록 기준 파형에 더욱 가까운 형태의 파형이라는 의미가 되며, 그 부분이 외부의 자극과 관련하여 활성화되었을 가능성이 높다는 것을 의미한다. Correlation은 다음의 식(1)에 의해 계산된다.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \tag{1}$$

이 중에서 x_i 와 y_i 는 i 번째에서의 해당 화소 또는 화적소(pixel 또는 voxel)에서의 값과 기준 값을 각각 의미한다. 본 연구에서 사용된 기준 파형은 시간적으로 후각자극 패턴과 일치시킨 그림 2의 구형파(square wave)였으며, text file 형식으로 coding하여 후처리 S/W에 loading시켜 사용하였다.

실험 결과

활성화부위

4명의 피험자에 대해서 후각자극에 의한 대뇌의 활성화는 여러 부분에서 다양하게 관찰되었다. 정상인 대뇌에서 후각 자극에 의해 활성화 된 영역에 대한 fMR 영상을 그림 5에 나타내었다. 하얀 색으로 표시된 부분이 앞에서 설명된 통계처리 방법으로 찾아진 후각 자극에 의해 활성화된 영역을 나타낸다.

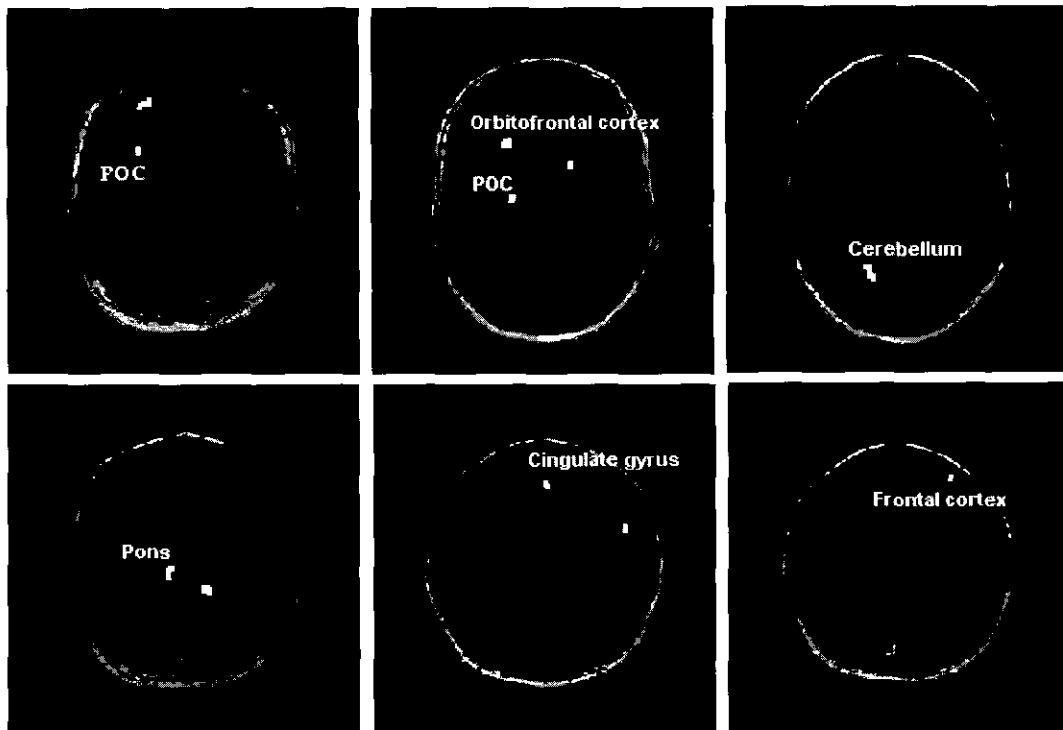


그림 5. 후각자극에 의한 정상인 대뇌의 기능적 자기공명영상(fMRI)
 Fig. 5. 6 slice brain images of olfactory functional MR image for normal subject.

표 1. 피험자에 따른 후각자극에 의한 활성화 부위

Table 1. Subject's activation region of brain due to smell activation

Anatomical Structure	%	Sub.1	Sub.2	Sub.3	Sub.4
Frontal cortex	73	+/+	+/+	+/+	+/+
Temporal gyrus	30	+/+	-/+	-/+	-/-
Cingulate gyrus	15	+/+	-/-	-/-	-/+
Pons	25	+	+	-	+
Corpus callosum	30	-	+	-	+
Cerebellum	78	+/+	-/+	+/-	-/+
Insula	28	+/-	-/+	-/+	+/-
Orbitofrontal cortex	38	+/+	+/+	-/-	-/+
Primary Olfactory Cortex	38	+/+	-/+	-/+	+/+

모든 피험자와 실험에 대해서 공통적으로 활성화된 신호가 발견되는 부위를 찾아보면 다음과 같다. 우선 뇌교(pons), 대상이랑(cingulate gyrus), 측두이랑(temporal gyrus), 안와전두영역(orbitofrontal region)에서 활성화 영역을 찾아낼 수 있었으며, 특히 소뇌(cerebellum)와 전두엽 피질(frontal cortex)에서는 다수의 실험에서 의미 있는 신호가 관찰되었다. 또한, 일부 피험자에서는 뇌량(corpus callosum)과 뇌섬(insula)에서도 활성화영역이 발견되었다. 일차 후각영역(primary olfactory cortex : POC)의 경우, 신호가 발견된 대부분의 피험자가 왼쪽보다는 오른쪽이 약간 우세하게 활성화된 것을 알 수 있었지만, 활성화되는 실험의 수가 그다지 많지 않았다. 각 피험자에 대하여

후각자극에 의해 활성화된 뇌 영역들을 표 1에 나타내었으며, 신호가 발견된 곳은 +, 발견되지 않은 곳은 -로 나타내고, 뇌의 반구 부위에서는 왼쪽/오른쪽 순서로 표시하였다. 또한 전체 실험에서 발견된 경우에 대한 비율을 백분율로 표시하였다.

문헌에서 후각자극에 의해 활성화되는 것으로 알려진 뇌의 부위와 비교하기 위해 본 실험에서 의미가 있는 fMRI 신호가 나온 활성화 부위는 백분율이 낮아도 표 1에 포함하였다.

신호강도의 변화

각 단면영상의 활성화 영역에서 시간의 변화에 따른 영상신호강도의 변화를 그래프로 나타내어 그 부분의 신호가 의미가

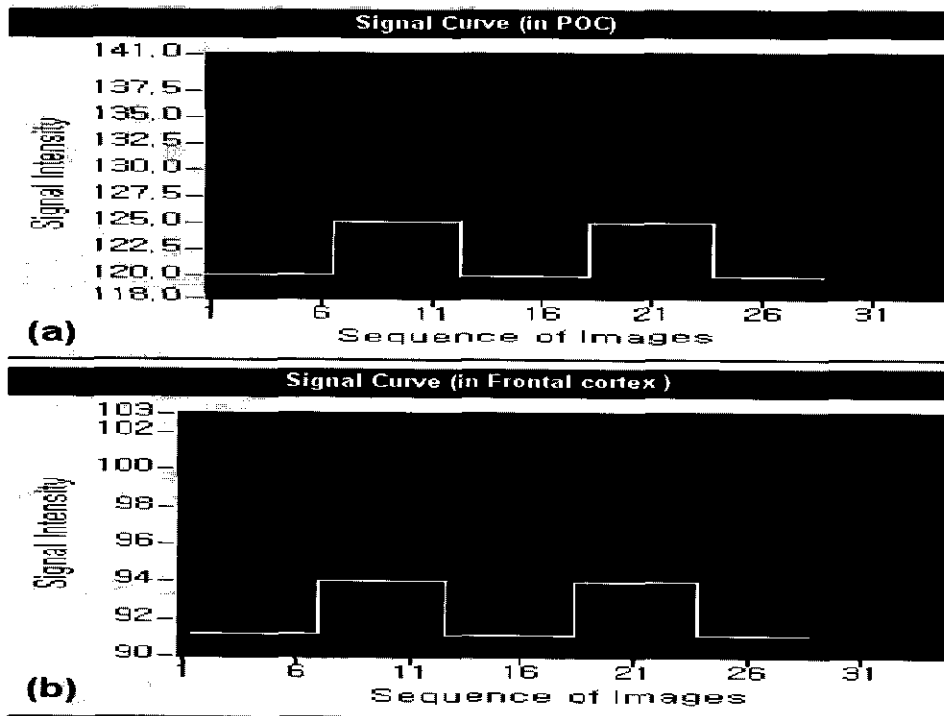


그림 6. 후각 자극에 의한 정상인 뇌의 활성화 영역인 (a) POC와 (b) Frontal cortex에서의 영상신호강도변화 곡선

Fig. 6. Time course of signal intensity change at (a) POC and (b) frontal cortex region which were activated by odor(lavender) stimuli for normal subject

있는 것인지 아닌 지의 여부를 결정하였다. 의미 있는 데이터가 되기 위해서는 신호강도의 변화 곡선 모양과 후각 자극의 형태가 비슷해야 한다. 그림 6은 후각자극에 의해 활성화된 뇌의 두 영역 즉 POC와 frontal cortex에서 측정된 신호변화 곡선과 피험자에게 주어진 자극의 형태를 윗그림과 아랫그림에서 각각 보여주고 있다. 이 그림에서 구형과 모양의 파형은 후각 자극의 패턴을 나타내고 또 다른 파형은 활성화 부위에서의 신호강도 변화를 나타낸다. 이 그림으로부터 본 연구에서 관찰한 활성화 영역에서의 신호강도변화 곡선의 형태는 후각자극의 형태와 유사함을 알 수 있다. 따라서, 활성화 영역으로 나타난 부분들은 노이즈가 아닌 실제 후각자극에 의해 활성화된 영역임을 알 수 있었다.

고찰 및 결론

물질의 냄새는 비강의 위쪽 부위에 분포하고 있는 후각상피(olfactory epithelium)에 나온 섬모세포에 의하여 수용된다. 후각상피 주위에 분비된 점액에 의해 기체상태의 화학물질이 용해되면 감각세포를 자극하여 후각이 감지된다. 이렇게 받아들여진 후각자극은 olfactory bulb, olfactory tract를 거쳐 대뇌 temporal lobe의 일부인 piriform cortex와 entorhinal cortex로 전달되며, 그 중 일부는 thalamus와 orbitofrontal cortex로 투사되는 것으로 알려져 있다.[15] 이 중 piriform cortex와 entorhinal cortex를 포함하는 부위를 일차후각영역(POC)이라 하며, 대뇌로 전달되는 후각자극은 여기에 처음으로 도달한다. 그리고, 시상(thalamus)을 거쳐 자극을 받아들이는 전두안와피질(orbitofrontal cortex)은 이차후각영역이라 한다. POC는 주된 냄새를 식별하는 영역이며, 이차후각영역은 냄새를 의식적으로 인식하는 작용과 관련되어 있다고 한다.[19] 후각계통은 시상의 등쪽내측핵(mediodorsal nucleus)과 연결되는데 이 부위는 전전두엽 피질(prefrontal cortex)과 연결되어 피험자의 기분에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.[15,20] 기존의 연구에서 Izumi Koizuka은 일차후각영역인 piriform cortex와 amygdaloid complex, 그리고 frontal cortex와 cingulate cortex에서 활성화 신호를 관찰하였으며[19], W.Grodd는 그 이외에 left temporal gyrus에서[11], 그리고 Maldjian의 연구에서는 right sided frontal과 insula, 그리고 소뇌에서 신호를 관찰하였다고 보고하였다[9].

본 연구에서는 전두엽 피질(frontal cortex)과 소뇌(cerebellum)에서는 모든 피험자와 대부분의 실험(72.5%)에서 활성화 신호를 찾아낼 수 있었지만, 활성화가 기대되었던 일차 후각영역과 이차 후각영역에서는 적은 수의 실험(37.5%)에서만 신호가 관찰되었을 뿐이다. 이는 후각자극에 대한 POC의 전기생리학적 연구에 의해 설명될 수 있을 것이다. Haberly의 연구에 의하면, POC에서의 반응은 후각자극이 처음 주어졌을 때 순간적으로 증가했다가 짧은 시간동안만 유지한 다음 사라지는 것으로 보고된 바 있다[15-16]. 본 연구에서 사용된 후처리방법은 correlation이며, 이는 자극의 형태인 boxcar 모양과 얼마만

큼 일치하는가를 계산하는 방법이므로 순간적인 증가와 같은 신호는 효율적으로 검출할 수 없었을 것이다. 앞으로 이러한 순간적인 변화에 민감한 후처리 기법을 찾아낸다면 POC와 같은 부분에서의 활성화를 Mapping할 수 있을 것이다. 또한, 본 연구에서는 이전의 연구에서는 발견하지 못했던 뇌량(Corpus callosum)과 뇌교(Pons)에서 활성화영역을 발견할 수 있었다. 뇌량은 어느 한 쪽 후각망울에서 받아들여지고 POC를 거친 신호가 다른 반구의 어느 부위로 전도되는 과정에서 활성화되었다고 여겨진다. 그러나, 소뇌는 어떠한 이유에서 활성화가 되었는지 아직까지는 의문이다. 이 부분에 대한 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

후각자극은 호흡과 관련이 있을 것으로 생각된다. 즉, 들숨일 때에는 후각망울을 직접적으로 자극하여 냄새를 맡을 수 있게 되지만, 날숨일 때에는 자극을 받지 않을 것이기 때문이다. 본 연구에서 피험자의 호흡을 실험과 동시에 측정하여 자극의 형태에 반영하여 processing하여 보다 각 활성화 영역에서 안정된 결과를 얻을 수 있었다. 따라서, 호흡은 신호강도 변화 곡선에 영향을 미치는 것으로 여겨지며, 호흡과 관련한 연구도 보다 체계적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

현재 본 연구를 수행함에 있어서 노이즈, 피험자의 호흡, 주관적 감정 등의 영향으로 인해 데이터 분석에 있어서 불안정한 면이 많이 존재한다. 이러한 것들은 향후 더 발전된 연구방법들에 의해 개선시킴으로써 이 분야에 대한 더 많은 자료를 제공해 나가야 할 것이다.

참고 문헌

- Ogawa S, Lee TM, Hayak AS, Glynn P "Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic field." Magn Reson Med., Vol. 14, pp. 68~78, 1990
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. "Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging." Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 89, pp. 5951~5955, 1992
- 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, Vol. 83, pp. 1140~1144, 1986
- Kim SG, Ashe J, Hendrich K, et al. "Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness." Science, Vol. 261, pp. 615~617, 1993
- Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, et al. "Functional magnetic resonance imaging of complex human movements." Neurology, Vol. 43, pp. 2311~2318, 1993

6. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, et al. "Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging." *Science*, Vol. 254, pp. 716~719, 1991
7. Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, et al. "Functional Magnetic resonance imaging of human auditory cortex." *Ann. Neurol.* Vol. 35, pp. 662~672, 1994
8. N Sobel, V Prabhakaran, et al. "Time Course of Odorant-Induced Activation in the Human Primary Olfactory Cortex", The American Physiological Society, pp. 537~551, 2000
9. J. A. Maldjian, D. M. Yousem, T. Hummel, D. Alsop, R. Geckle, R. Doty, "Olfactory Stimulated Functional MRI : Effects of Age, Sex, and Handedness", Proceedings of ISMRM, pp. 1582, 1998
10. J. A Maldjian, D. M. Yousem, T. Hummel, D. Alsop, R. Geckle, R. Doty "Olfactory Stimulated Functional MRI In Congenital Anosmia and Parkinson's Disease", Proceedings of ISMRM pp. 1594, 1998
11. W. Grodd, B. Kettenmann, M. Erb, M. Pfister, U, B Kardatzki, E. Hulsmann, G "Functional MRI of Cortical Activation during Olfactory Stimuli in Human", Proceedings of ISMRM, pp. 455, 1997
12. N Sobel, V Prabhakaran, et al. "Sniffing and smelling : separate subsystems in the human olfactory cortex", letters to nature, pp. 282~286, 1998
13. B.C. Min, S.C. Chung, et al, "Development of an Apparatus to Control Odorous Stimuli for Precise Measurements Olfactory Evoked Related Potentials", Proceeding of the 4th Asia Pacific Conference on Medical & Biomedical Engineering, pp. 449, 1999.
14. David M. Yousem, MD, Steven C.R. Williams, PhD, et al. "Functional MR Imaging during Odor Stimulation : Preliminary Data", *Neuroradiology*, pp. 833~838, 1997
15. Joseph Hanaway, et al. "The Brain Atlas : A Visual Guide to the Human Central Nervous System", Fitzgerald Science Press, 1998
16. Haberly, L.B. "Summed potentials evoked in opossum prepiriform cortex", *J. Neurophysiology*, pp. 775~788, 1973
17. Haberly, L.B. "Unitary analysis of opossum prepiriform cortex", *J. Neurophysiology*, pp. 762~774, 1973
18. 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*, Vol. 30, pp. 161~173, 1993
19. Izumi Koizuka et al, "Functional Imaging of the Human Olfactory Cortex by Magnetic Resonance Imaging", Vol. 56, pp. 273~275, 1994
20. Ronald A. Bergnam, "Functional Neuroanatomy Text and Atlas", McGraw-Hill, 1997