



- 박지원, 남기석¹
- 대구가톨릭대학교 의료과학대학 물리치료학과, ¹영남이공대학 물리치료과

Change of Fractional Anisotropy in the Left Inferior Frontal Area after Motor Learning

Ji-Won Park, PT, MT, PhD; Ki-Seok Nam, PT, MT¹

Department of Physical Therapy, College of Medical Science, Catholic University of Daegu; ¹Department of Physical Therapy

Purpose: This study was to delineate the structural change of neural pathway after sequential motor learning using diffusion tensor imaging (DTI).

Methods: The participants were 16 healthy subjects, which were divided by training (n=8) and control (n=8) group. The task for the training was the Serial Reaction Time Task (SRTT) which was designed by Superlab program. When the 'asterisk' shows up in the 4 partition spaces on the monitor, the subject presses the correct response button as soon as possible. The training group participated in the training program of motor learning with SRTT composed of 24 digits pattern in one hour per daily through 10 days during 2 weeks.

Results: In the behavioral results the training group showed significant changes in the increase of response number and the reduction of response time than those of the control group. There was significant difference in the left inferior frontal area in the fractional anisotropy (FA) map of the training group in DTI analysis.

Conclusion: Motor sequential learning as like SRTT may be needed to the learning of language and visuospatial processing and may be induced for the experience-dependent structural plasticity during short period.

Keywords: Diffusion tensor imaging, Motor learning, Fractional anisotropy

논문접수일: 2010년 6월 10일

수정접수일: 2010년 8월 28일

게재승인일: 2010년 9월 26일

교신저자: 박지원, mylovept@hanmail.net

1. 서론

운동학습에 대한 신경학적인 기전을 밝히려는 관심은 지금까지 많은 연구결과들로 보고되어 왔으며, 연속반응시간과제(serial reaction-time task, SRTT)¹로 흔히 측정해 왔다. 연속반응시간과제는 시각적으로 제시되는 신호를 구분하여 반응하는 과정으로써, 자극-반응으로 조합된 일련의 순서를 반복하는 과정을 통하여 신호에 대한 반응시간이 감소할 경우 내재적 학습이 이루어짐을 의미하며, 순서의 절차를 알리고 하면서 외재적 학습이 이루어짐을 의미한다.^{2,3}

연속반응시간과제를 이용한 연구를 살펴보면 과제의 내재적

학습에서는 일차운동영역(primary motor area)과 보완운동영역(supplementary motor area)이 활성화되고, 외재적 학습에서는 전전두피질(prefrontal cortex), 전운동영역(premotor area), 후두정피질(posterior parietal cortex) 등에서 활성이 나타나는 것으로 확인되어 왔다.^{4,6} 따라서, 운동학습에 의한 운동신경망의 재조직화에 대한 신경생물학적인 기전으로 피질 지도의 중첩이나 수상돌기의 분기, 성인의 뇌에서 새롭게 나타나는 신경원 그리고 기능적 단위로서 피질 신경망의 변화 등이 구조적 가역성을 위한 이론으로 설명되고 있다.⁷⁻⁹ 하지만 지금까지의 결과는 단순히 대뇌피질 신경망에서의 변화를 보고한 것이며 최근에는 신경로의 재조직화에 대한 관심이 증가하고 있다.

신경로의 재조직화에 대한 관심이 증폭되면서 양전자방사단층촬영(PET), 경두개자극(TMS), 뇌파검사(EEG) 등을 활용하여 피질-피질 및 피질-피질하 구조에서의 연결성을 증명하고자 하였으나 직접적인 축삭의 경로를 규명하기는 어려웠다.¹⁰ 하지만, 확산텐서영상(diffusion tensor imaging) 기법이 개발되면서 fiber tracking을 이용하여 그 연결을 구성하는 축삭의 경로를 생체의 인간 뇌에서 규명하는 연구가 가능해지고 있다.¹¹⁻¹³ 특히 대뇌의 운동피질에서 기능적 해부학과 연결성에 관하여 많은 연구들이 이루어지고 있는데, 일차운동피질은 척수에서 뿐만 아니라 다른 피질영역과 피질하 영역에도 연결되어 있는 것으로 밝혀져 왔다.^{14,15}

확산텐서영상은 생체에서 백색질 섬유 방향을 추적하기 위하여 조직의 물분자 확산을 이용하여 3차원적으로 자료를 얻는 비침습적인 기법이다. 뇌에서 물 분자의 이동은 축삭의 구조와 수초에 의해 제한되어 있다는 가설에서 착안한 것으로 '방향성'이라는 물분자의 확산 비등방성(anisotropy)을 얻어 뇌 신경 섬유의 경로를 추론하는 것이다. 영상 복셀 내에서 확산의 주요 방향과 크기는 측정된 확산텐서로부터 얻는 고유 벡터(eigenvector)와 고유값(eigenvalue)에 의해 결정된다. 이러한 정보는 색깔-코딩을 사용하여 표현할 수 있으며, 수학적인 알고리즘을 활용하여 특정 백색질의 경로를 분리하거나 시각화 하여 복셀 간의 연결성을 추론할 수 있다.^{14,16}

확산텐서영상에서 얻어지는 신경섬유의 경로는 축삭화된 섬유다발의 미세구조를 공간적인 비등방성을 이용하여 찾아내는 것으로 지금까지 연구되어온 피질신경망의 변화를 넘어 신경로의 변화까지 제시할 수 있는 첨단 기법으로 활용되고 있다. 따라서 본 연구에서는 연속반응시간과제를 이용한 단기간의 운동학습이 피질을 연결하는 신경로에서도 변화를 가져오는 지를 규명하고자 하였다.

II. 연구방법

1. 연구대상

본 연구에는 건강한 정상 성인 16명(남자 8명, 여자 8명)이 참여하였으며, 평균나이 23.4세(범위: 20~25세)를 보였다. 대상자들은 손잡이 검사에서 모두 오른손잡이의 특성을 보였으며(Edinburg Handedness Inventory 평균 점수: +92.8점, 범위: +75~+100점), 운동학습에 영향을 미칠 수 있는 학력 및 지적 수준을 동일하게 하기 위하여 동일 대학교 동일 학과에 재학 중인 신경학적 이상 소견이 없는 학생을 대상으로 하였다. 피아노 연주나 타자 등과 같이 매일 반복적으로 손을 많이 사용하는 활동을 하는 자는 제외하였다. 모든 대상자는 연구의 목

적과 실험 절차에 대해 충분히 이해하였고, 자발적인 동의를 한 후 연구에 참여하였으며, 무작위 추출법에 의거하여 실험군과 대조군으로 각각 8명씩 나누어 실험을 진행하였다.

2. 운동학습 과제

1) 과제 구성

실험에 사용된 운동기술의 학습과제는 Nissen과 Bullemer¹에 의해 개발된 연속반응시간과제를 수정하여 사용하였다. 연속반응시간과제는 실험 목적에 따라 다양하게 구성할 수 있도록 상용화된 자극 제공 프로그램인 SuperLab Pro Version 4.0 (Cedrus, US)으로 디자인하였다. 연속반응시간과제의 구성은 컴퓨터 화면의 중앙에 수평으로 된 4개의 분할된 사각 공간을 두고, '자극' 신호에 해당하는 기호(*)가 네 개의 공간 중 하나에만 제시되도록 하였다. 자극의 제시 시간은 400 ms, 하나의 자극이 제시되었다가 사라진 후 다시 다른 자극이 나타나는데 걸리는 시간인 자극간 시간(interstimulus interval)은 400 ms로 자극 하나당 전체 소요 시간은 800 ms으로 하였다. 화면은 검은 바탕에 자극은 흰색, 화면에서의 공간 분할은 회색선을 이용하여 설계하였다. 제시된 자극에 상응하는 반응을 감지하기 위하여 4개의 버튼이 부착된 반응패드를 사용하였으며 각 버튼은 왼쪽부터 1, 2, 3, 4로 정하였다. 피험자에게는 오른쪽 손에서 엄지손가락을 제외한 나머지 손가락을 이용하여 각각의 버튼을 누르도록 지시하였으며, 1번 버튼은 두 번째 손가락, 2번 버튼은 세 번째 손가락, 3번 버튼은 네 번째 손가락, 4번 버튼은 다섯 번째 손가락을 이용하여 누르도록 하였다.

2) 운동순서 과제의 훈련

훈련 시 피험자는 실험용 책상에 바르게 앉아 눈높이에 위치한 모니터 화면을 마주 본 상태에서 반응패드의 버튼에 손을 올려 놓고 각 공간에 '자극' 신호에 해당하는 기호(*)가 나타나면 가능한 빨리 해당 위치의 버튼을 누르도록 하였다. 즉, 첫 번째 공간에 자극이 나타나면 1번 버튼, 두 번째 공간에 자극이 나타나면 2번 버튼, 세 번째 공간에 자극이 나타나면 3번 버튼, 네 번째 공간에 자극이 나타나면 4번 버튼을 가능한 빨리 누르도록 하였다.

자극의 제시는 총 24자리의 순서를 가진 하나의 패턴이 계속 반복되도록 하여 학습자에게 내재적 및 외재적 운동학습이 일어나도록 유도하였다. 피험자에게는 반복되는 24자리의 순서를 알려주지 않았으며, 훈련이 진행되면서 대다수의 참가자가 특정 순서가 있음을 인식하였다. 그렇지만 모든 훈련이 종료된 후 피험자에게 24자리의 순서를 맞추어 보라고 했을 때 아무도 정확하게 대답하지 못하였다.

훈련기간은 1차로 확산텐서영상 촬영을 실시한 후 다음날

부터 하루에 1시간씩 총 10일간 훈련을 수행하였다. 하루 1시간의 훈련 구성은 5분간 훈련 후 5분간 휴식을 취하게 하여 실질적인 훈련 시간은 30분이었다. 단순한 과제의 반복으로 대상자의 지루함이 발생할 수 있는 것을 상쇄하기 위하여 매일의 과제 수행 후 훈련과 동일한 과제를 이용하여 2분간에 걸쳐 반응시간의 변화를 측정하였으며, 데이터를 분석한 후 변화 정도를 매일 피험자에게 알려 주어 실험참여의 동기를 부여하였다. 동기를 부여하기 위한 방법으로는 실험 후 운동학습에 의한 반응시간이 성공적인 감소를 보였을 경우 피험자 수당을 지급하는 것으로 하였다.

3. 확산텐서영상의 촬영 및 분석

1) 촬영 방법

확산텐서영상은 1.5T MR scanner (Gyrosan Intera System, Philips, German)를 이용하여 촬영하였으며, 확산경사자장을 180도 전후에 대칭적으로 가지는 spin echo-cho planar imaging (SE-EPI) 펄스열을 사용하여 획득하였다. 영상획득변수로는 반복시간 13,341 ms, 에코시간 72 ms, 조사야 221 mm, 해상도 128×128, 단면두께 2.3 mm로 67개의 단면을 선택하였으며, b-value는 1,000 sec/mm²로 32방향의 확산경사자장을 사용하였다.

2) 분석 방법

획득한 확산텐서영상은 DTI studio 2.03(Radiology Dept., Johns Hopkins Univ.)을 사용하여 각 피험자별 영상의 신호대 잡음비를 고려하여 배경잡음을 제거한 뒤 분석하였다. 각 피험자별로 B0 영상과 텐서행렬의 확산정도 및 크기를 통해 분할비등방성(Fractional Anisotropy) 지도와 겔보기확산계수(Apparent Diffusion Coefficient) 지도를 작성하였다. 훈련군 및 대조군의 확산텐서영상에서 각 피험자별 B0 영상은 SPM의 T2 표준영상에 아핀 변환을 통해 공간정규화(Spatial Normalization)를 하였으며 변환행렬(Transformation Matrix)을 생성시켰다. 각 피험자별로 생성된 변환행렬을 분할비등방성 지도에 적용하여 공간정규화 된 분할비등방성 지도를 생성하였으며, 신호대 잡음비를 높이고 지도의 개인별 편차를 최소화하기 위해 8 mm의 FWHM (full width of half maximum)을 갖는 Gaussian kernel filter를 적용하여 편평화(smoothing) 하였다. 훈련 전과 후에 생성된 대조군 및 훈련군의 편평화된 비등방성 지도는 SPM을 이용하여 Paired t-test를 uncorrected p 값이 0.001 수준에서 그 차이를 알아보았다.

4. 반응수 및 반응시간 분석 방법

자극에 대한 반응수와 반응시간은 훈련 전과 훈련 후 수행한

연속반응시간과제에서 얻어진 값을 처리하여 구하였다. 반응수(Response Number)는 전체 과제수행 동안 제시된 자극에 해당하는 번호를 정확하게 누른 수를 추산하였으며, 반응시간(Response Time)은 자극이 제시된 시점부터 반응키를 누르는 데 까지 걸린 시간으로 하여 전체 반응수가 가지는 반응시간을 평균하여 구하였다. 통계처리는 Window용 SPSS 17.0을 이용하였다. 통계분석은 훈련군과 대조군의 운동학습 수행력의 특성을 비교하기 위하여 반복측정 분산분석(repeated measure ANOVA)을 이용하여 각 집단 내에서의 변화 과정과 집단 간의 학습 정도의 차이를 검증하고자 하였다. T-test를 이용한 사전검사에서 대조군과 훈련군의 반응수 및 반응시간에는 차이가 없었다.

III. 연구결과

실험종료 후 모든 피험자에게 자극제시와 관련한 반복되는 순서가 있었는지 대해 질문을 실시하였으며, 훈련군의 경우 모든 피험자가 특정한 패턴이 있었음을 인식하였지만 그 순서를 정확하게 나열할 수는 없었다. 대조군은 3명의 피험자만 인식하였으나 반복순서를 기억하지는 못하였다. 훈련군의 경우 훈련 전 반응수 144±18, 반응시간 378±32 ms에서 2주간의 훈련 후 반응수 248±3, 반응시간 81±15 ms로 반응수의 증가와 반응시간의 감소를 보였다. 대조군에서는 1차 검사에서 반응수 151±26, 반응시간 358±33 ms를 보였고, 2주간의 시간 경과 후 실시한 2차 검사에서는 반응수 158±4, 반응시간 342±35 ms로 별다른 변화를 보이지 않았다. 훈련군과 대조군의 반복측정에서 집단 내 반복요인인 검사의 반복수준에 대한 효과 검정에서 반응수(F(1,14)=336.35, p=0.000) 및 반응시간(F(1,14)=223.35, p=0.000)이 모두 유의한 차이가 있는 것으로 나타났으며, 두 집단간의 반응수(F(1,14)=289.62, p=0.000)와 반응시간(F(1,14)=172.48, p=0.000)의 변화에서도 서로 상호작용을 하는 것으로 나타났다. 집단간의 효과 검정에서도 두 집단의 반응수(F(1,14)=154.41, p=0.000)와 반응시간(F(1,14)=64.49, p=0.000)에 차이가 있는 것으로 나타나 훈련군이 대조군에 비해 많은 변화를 보인 것으로 나타났다(Figure 1).

확산텐서영상의 분할비등방성 지도를 분석한 결과 훈련 군에서는 대조군에 비해 왼쪽 하전두영역이 훈련 전과 비교해 유의미한 차이가 나타났다. 훈련 군에서 차이를 보인 영역의 분할비등방성지수가 0.29±0.02로 백질 참여에 의한 변화가 높았다(Figure 2).

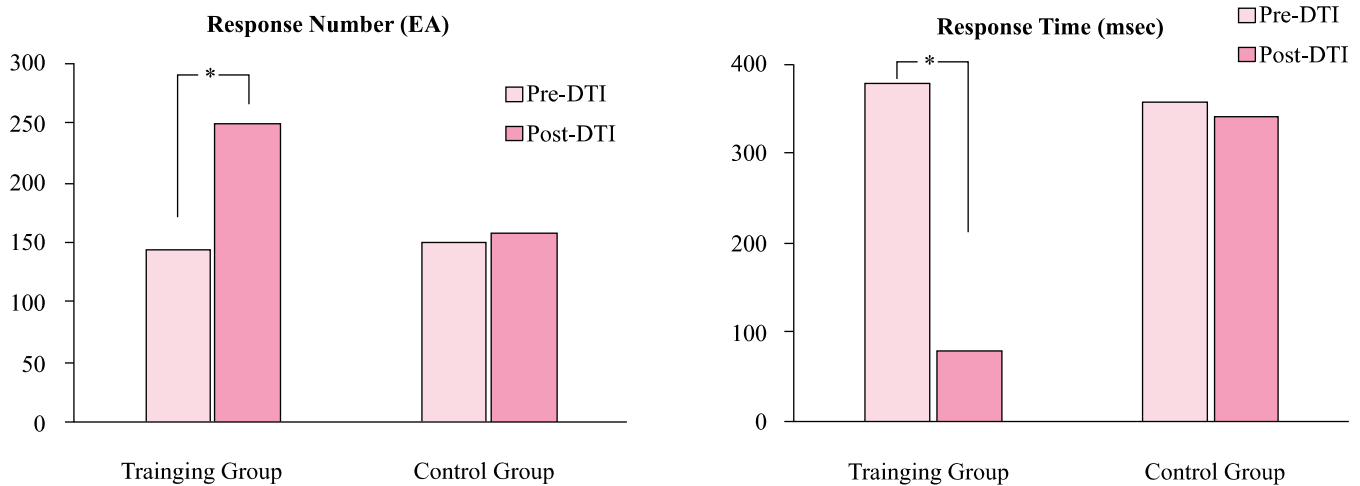


Figure 1. Changes of response number and response time after motor sequential learning in training group. * $p < 0.01$

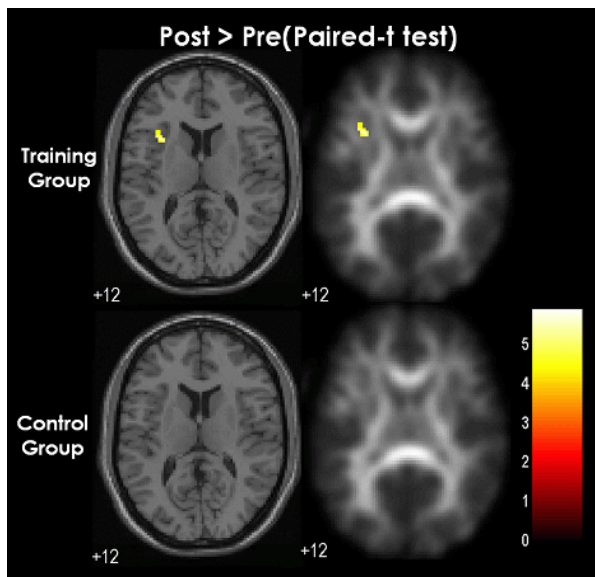


Figure 2. Change of fractional anisotropy map after motor sequential learning in training group

IV. 고찰

대뇌피질이 연속반응시간과제를 이용한 운동순서의 학습에 기여한다는 주장에는 논쟁의 여지가 없는 것으로 밝혀져 왔다. 특히, 전두엽의 운동관련 구조들인 일차운동피질, 전운동영역, 보완운동역 등이 운동학습의 현상에 있어서 중요한 역할을 한다는 것은 상당한 논쟁거리를 불러왔지만 많은 연구들에서 이러한 영역이 가역성을 나타내고 운동학습에 기여한다는 명백한 증거들을 제공해 왔다.^{2,17-19} 하지만 운동순서의 학습에 대뇌의

신경로가 어떻게 관여하는지에 대해서는 연구가 부족한 상태이며 따라서 본 연구에서는 훈련에 의해 운동학습이 이루어졌을 경우 신경로의 변화가 나타나는 지를 규명하고자 하였다.

운동순서의 수행력이나 학습에 대한 신경학적인 기전에 대해서는 많은 연구들이 이루어져 왔다. 운동순서의 학습은 외재적 또는 내재적으로 이루어지며 학습의 과정을 묘사할 수 있는 학습의 법칙을 관찰할 수도 있다.⁴ 운동순서의 학습에 대한 신경생물학적인 기전은 흔히 내재적 요소와 외재적 요소를 동반하는 연속반응시간과제를 이용하여 평가해 왔다.¹ 연속반응시간과제는 ‘자극 - 반응’이라는 한 쌍의 구성을 이용하여 제시된 순서를 반복하는 것으로 자극에 대한 반응시간이 감소하면 내재적 학습이 일어나는 것으로 볼 수 있고 그 순서에 대해 피험자가 인식하게 되면 외재적 학습이 일어난 것으로 판단한다. 따라서 연속반응시간과제를 이용한 연구의 대부분에서 과제의 내재적, 외재적 학습 동안 대뇌피질의 광범위한 신경망이 활성화되고 아울러 기저핵과 소뇌와 같은 피질하 구조들의 활성화도 동반되는 것으로 알려져 왔다.⁵ 내재적 학습에서는 일차운동영역, 보완운동영역 등과 같은 대뇌피질의 운동관련 영역들의 활성화가 주로 나타나는데 이는 내재적 정보의 발달 동안 일차운동영역의 운동발현과 관련이 있다.¹⁹ 반면 외재적 정보의 학습 동안에는 전전두피질, 전운동영역, 후두정영역 등에서 활성화 일어난다.²⁰

운동순서의 학습에 있어서 내재적 정보 시스템과 외재적 정보시스템이 독립적이라고 하지만 임상양상과 신경심리학적 증거를 살펴보면 이 두 시스템은 서로 작용하는 것을 알 수 있다. Boyd와 Winstein⁶은 두정엽의 피질하 영역과 인근 영역에 손상을 지닌 환자에게 외재적 정보를 제공하고 연속반응시간과제를 시행한 결과 내재적 정보의 발달과 함께 반응시간의 감소가

일어났었음을 보고 하였다. Molinari 등²¹은 소뇌 손상환자에서도 유사한 결과를 제시하였다. 이러한 결과는 내재적 정보 시스템과 외재적 정보 시스템이 상호작용을 한다는 의미이며, Willingham 등²²은 기능적 자기공명영상을 이용한 연구에서 내재적 정보와 외재적 정보를 통합하는 과정에서 왼쪽 하전두 피질의 활성을 보고 하였다. 따라서 본 연구의 결과에서도 하전두영역으로 연결되는 백색질의 의미 있는 변화는 내재적 정보와 외재적 정보의 통합된 정보처리의 결과로 설명할 수 있을 것이다.

하전두영역의 활성은 주로 보상과 처벌과 관련된 다양한 연구에서 보고되어 왔다.²³⁻²⁵ 처벌과 관련한 연구에서 선조체의 활성화²⁶와 median raphe nucleus에 의한 세로토닌의 중재에 의해 이 영역의 활성이 보고되는 것은 동기시스템(motivational system)의 활성화로 볼 수도 있을 것이다.²⁵ 본 연구에서도 대상자들의 참여를 독려함으로써 동기시스템을 활성화시켰을 것으로 생각하고 이것은 보상과 처벌에 관련한 신경구조들과 관련성이 있음을 제안한다. 왼쪽 하전두영역의 또 다른 기능으로 이 영역은 브로카 영역을 포함하는 곳으로 언어산출을 담당하는 곳으로 알려져 있으며, 그 외에 운동반응(motor response)에 관련된 억제 조절(inhibitory control)을 담당하는 곳으로도 보고되고 있다.²⁷ 이러한 보고들에서 알 수 있듯이 본 연구에서는 운동학습 훈련에 의해 전두엽의 실행제어기능(executive control)이 변화된 것으로 생각된다. 즉 연속반응시간과제가 가지는 일반적인 특성상 자극에 대해 정확한 반응을 요구하고 피험자는 훈련을 통하여 오차를 유발하지 않으면서 운동순서에 맞추어 반응키를 누르게 되는데, 무수한 반복에 의해 이러한 실행을 제어할 수 있는 기능이 생겼다고 볼 수 있으며 그 결과는 관련 백색질의 변화를 가져 왔으므로 추정해 볼 수 있을 것이다.

인간의 뇌 구조는 유전적 요인 또는 유전적 요인을 넘어서는 환경적인 요인에 의해 만들어진다고 할 수 있다.^{28,29} 따라서 유전에 의해 결정된 피질의 구조도 복잡한 환경 수요의 증가를 충족시키기 위해 기능적이거나 구조적인 변화를 겪게 된다. 이와 같이 훈련 또는 기술을 수행하는 과정에서 뇌의 구조적인 변화를 유도하는 것을 경험의존성 구조적 가역성(experience-dependent structural plasticity)이라 한다. 특히 경험과 학습에 의해 뇌의 구조가 변화하는 것에 대한 연구는 악기 연주자나 수학자들에게서 보고되어 왔다.³⁰⁻³² 이들은 전문적인 훈련기간 동안 음악기호나 수학기호를 해석하고 길고 복잡한 악보나 수식을 기억해야 하면서 왼쪽 하전두영역의 발달이 두드러져 있음이 보고되어 왔다.³³⁻³⁵ 음악을 하거나 수학 계산을 하는 과정은 시공간적 능력과 청각공간적 능력이 뛰어나야 하며 특히 언어와 관련된 영역의 활성이 중요하여 언어와 관련된 왼쪽 하전두영역과 왼쪽 각이랑(angular gyri)이 중요한 역할을 한다. 따

라서 연속반응시간과제의 특성상 시공간적인 훈련과 연결되어 있고 자극의 제시 순서가 언어적으로 학습됨을 의미할 수 있다. 즉, 공간에 대해 순서를 가지는 자극에 대해 반응하기 위해 공간의 위치를 숫자 영역으로 생각해 반응키를 누르는 것으로 추정해 볼 수 있다. 그러므로 본 연구에서 비등방성의 변화를 보인 왼쪽 하전두영역은 다른 연구들과 유사하게 시공간 및 언어적인 학습의 결과로 볼 수 있을 것이다. 하지만 연주자와 수학자의 경우 장기간의 경험과 학습으로 이루어진 결과로 설명되므로 단기간의 학습에 의해 나타난 본 연구의 결과를 대입하여 설명하기는 어려웠다. 그렇지만 최근의 연구를 살펴보면 자극 후 몇 주나 수개월 내에도 경험 의존성 구조적 변화가 나타남이 제시되었다.^{31,36} Aydin 등³⁷은 수학자에서 나타난 구조적 변화가 수학 전문가가 되어 가는 초창기에 생겼을 것으로 추정하였다. Scholz 등³⁸은 저글링 과제를 이용한 시지각운동 기술을 훈련한 뒤 두정고랑(intraparietal sulcus)내에서 백질의 비등방성이 증가하였음을 보고 함으로써 건강한 성인의 뇌에서 훈련으로 인하여 백질의 변화를 최초 보고하였다. 이러한 결과와 마찬가지로 본 연구에서도 비록 단기간의 훈련이었지만 충분한 학습을 이끌어 낼 수 있었고 그러한 결과가 하전두영역으로 이어지는 백질에서의 구조적 변화로 이어졌음을 추론해 볼 수 있을 것이다.

V. 결론

본 연구에서는 운동순서의 학습이 피질을 연결하는 신경로에서 구조적인 변화를 가져오는지를 밝히고자 하였다. 훈련에 참가한 대상자들은 운동순서의 학습 후 빠른 반응시간의 감소를 보였으며 확산텐서영상에서 훈련 전과 비교하여 왼쪽 하전두영역으로 연결되는 신경로에서 분할비등방성의 변화를 보였다. 이 결과는 연속반응시간과제라는 수행과제의 특성상 운동순서의 입력과 자동화를 위해 언어적 학습과 시공간적 처리가 필요하며, 단기간의 훈련으로도 경험의존성 구조적 변화를 가져올 수 있음을 시사한다.

Author Contributions

Research design: Park JW, Nam KS

Acquisition of data: Park JW

Analysis and interpretation of data: Park JW, Nam KS

Drafting of the manuscript: Park JW, Nam KS

Administrative, technical, and material support: Park JW

Researchsupervision: Park JW

Acknowledgements

이 논문은 2007년도 정부재원(교육인적자원부 학술연구조성사업비)으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 연구되었음(KRF-2007-313-E00395).

참고문헌

- Nissen MJ, Bullemer P. Attentional requirements of learning: Evidence from performance measurs. *Cogn Psychol.* 1987; 19:1-32.
- Eliassen JC, Souza T, Sanes JN. Human brain activation accompanying explicitly directed movement sequence learning. *Exp Brain Res.* 2001;141(3):269-80.
- Green RE, Shanks DR. On the existence of independent explicit and implicit learning systems: An examination of some evidence. *Mem Cognit.* 1993;21(3):304-17.
- Rosenbaum DA, Carlson RA, Gilmore RO. Acquisition of intellectual and perceptual-motor skills. *Annu Rev Psychol.* 2001;52:453-70.
- Honda M, Deiber MP, Ibanez V et al. Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A pet study. *Brain.* 1998;121 (Pt 11):2159-73.
- Boyd LA, Winstein CJ. Implicit motor-sequence learning in humans following unilateral stroke: The impact of practice and explicit knowledge. *Neurosci Lett.* 2001;298(1):65-9.
- Doyon J, Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology.* 2005;15(2):161-7.
- Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K et al. Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology.* 2002;12(2):217-22.
- Sanes JN. Neocortical mechanisms in motor learning. *Curr Opin Neurobiol.* 2003;13(2):225-31.
- Rossini PM, Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2004;15(1):263-306.
- Tuch DS, Salat DH, Wisco JJ et al. Choice reaction time performance correlates with diffusion anisotropy in white matter pathways supporting visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(34):12212-7.
- Han Y, Yang H, Lv YT et al. Gray matter density and white matter integrity in pianists' brain: A combined structural and diffusion tensor MRI study. *Neurosci Lett.* 2009; 459(1):3-6.
- Schmithorst VJ, Wilke M. Differences in white matter architecture between musicians and non-musicians: A diffusion tensor imaging study. *Neurosci Lett.* 2002;321(1-2): 57-60.
- Guye M, Parker GJM, Symms M et al. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. *NeuroImage.* 2003;19(4):1349-60.
- Shinoura N, Suzuki Y, Yamada R et al. Fibers connecting the primary motor and sensory areas play a role in grasp stability of the hand. *NeuroImage.* 2005;25(3):936-41.
- Imfeld A, Oechslin MS, Meyer M et al. White matter plasticity in the corticospinal tract of musicians: A diffusion tensor imaging study. *Neuroimage.* 2009;46(3):600-7.
- Kwon YH, Jang SH, Kim CS. Changes of cortical activation pattern induced by motor learning with serial reaction time task. *J Kor Soc Phys Ther.* 2009;21(1):65-72.
- Park JW, Jang SH. The difference of cortical activation pattern according to motor learning in dominant and nondominant hand: An fmri case study. *J Kor Soc Phys Ther.* 2009;21(1): 81-8.
- Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science.* 1994;263(5151):1287-9.
- Muller RA, Kleinhans N, Pierce K et al. Functional mri of motor sequence acquisition: Effects of learning stage and performance. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2002;14(2):277-93.
- Molinari M, Leggio MG, Solida A et al. Cerebellum and procedural learning: Evidence from focal cerebellar lesions. *Brain.* 1997;120(Pt 10):1753-62.
- Willingham DB, Salidis J, Gabrieli JD. Direct comparison of neural systems mediating conscious and unconscious skill learning. *J Neurophysiol.* 2002;88(3):1451-60.
- Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ. Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci.* 2000;20(16):6159-65.
- Sanfey AG, Rilling JK, Aronson JA et al. The neural basis of economic decision-making in the ultimatum game. *Science.* 2003;300(5626):1755-8.
- Daw ND, Kakade S, Dayan P. Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Netw.* 2002; 15(4-6):603-16.
- Seymour B, O'Doherty JP, Dayan P et al. Temporal difference models describe higher-order learning in humans. *Nature.* 2004;429(6992):664-7.

27. Swick D, Ashley V, Turken AU. Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci.* 2008; 9:102.
28. Draganski B, Gaser C, Busch V et al. Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature.* 2004; 427(6972): 311-2.
29. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Posthuma D et al. Genetic contributions to human brain morphology and intelligence. *J Neurosci.* 2006;26(40):10235-42.
30. Mechelli A, Crinion JT, Noppeney U et al. Neurolinguistics: Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature.* 2004; 431(7010):757.
31. Draganski B, Gaser C, Kempermann G et al. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci.* 2006;26(23):6314-7.
32. May A, Gaser C. Magnetic resonance-based morphometry: A window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol.* 2006;19(4):407-11.
33. Munte TF, Altenmuller E, Jancke L. The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(6): 473-8.
34. Gaser C, Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci.* 2003;23(27):9240-5.
35. Sluming V, Barrick T, Howard M et al. Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in broca's area in male symphony orchestra musicians. *Neuroimage.* 2002;17(3):1613-22.
36. May A, Hajak G, Ganssbauer S et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: Dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex.* 2007;17(1):205-10.
37. Aydin K, Ucar A, Oguz KK et al. Increased gray matter density in the parietal cortex of mathematicians: A voxel-based morphometry study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(10): 1859-64.
38. Scholz J, Klein MC, Behrens TE et al. Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci.* 2009; 12(11):1370-1.