

## 운동 학습과 관련된 뇌 신경 구조

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

김덕용 · 주소영 · 유수진

### Neural Substrates of Motor Learning

Deog Young Kim, M.D., Ph.D., So Young Joo, M.D. and Su Jin Yu, M.D.

Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine

Motor Learning is a relatively permanent change in the capability for skilled motor performance as a result of practice or experience. Rehabilitation is fundamentally a process of relearning. With advanced neuro-imaging, the roles of brain areas related to motor learning have been revealed. However, results of a single study represent only parts of a puzzle of the neuronal changes underlying motor learning. The neural substrates of motor learning with a combined view of functional imaging data were reviewed. (Brain & NeuroRehabilitation 2010; 3: 64-69)

**Key Words:** functional neuroimaging, motor learning

## 서 론

운동학습은 연습이나 경험을 통해 운동 기술을 향상시켜 보다 숙련된 기술을 획득하는 과정으로 상대적으로 영구적인 변화이다. 재활은 근본적으로 재 학습 과정이라는 개념으로 볼 때 운동 학습은 재활에서는 매우 중요한 과정이다. 이러한 운동학습은 초기단계에는 느린 수행을 하게 되고, 움직임이 불규칙적이고, 수행시간 또한 다양하고, 밀접한 감각의 도움 하에 되먹이 과정이 많이 필요하게 되고, 주의 집중을 요하게 되다가,<sup>1</sup> 감각-운동 지도가 점차적으로 구축되어 점차 속도가 빨라지게 되고, 성숙 단계에 들어서면 빠르고, 자동화되고, 숙련된 운동 수행을 보이고, 감각의 도움 즉 되먹이의 필요가 감소하는 양상을 보이게 된다. 이러한 일련의 과정에 어떤 뇌 부위가 어떤 역할을 하는지에 대한 관심은 기능적 자기공명 촬영, 양성자 단층 촬영 등 신경 이미징(neuro-imaging) 기법이 개발되면서 돌파구가 발견되었다. 최근 이러한 이미지를 통한 놀라운 연구들은 운동 학습의 신경학적 이론을 증진시켰고, 뇌의 각 부위가 운동학습에 어떤 역할을 하는지 밝혀내기 시작하여, 이러한 일련의 연구를 바탕으로 저자는 운동 학

습과 관련된 뇌 부위에 대해 설명하고자 한다.

## 본 론

운동 학습과 관련된 뇌 부위는 운동 학습의 방법에 따라 다른 양상을 보인다. 인지-지각적 요구도가 큰 내재적 운동학습(implicit motor learning) 동안 우측 기저핵, 우측 시상이 운동학습과 관련된 변화를 보이며, 어느 손을 이용한 우측 편향을 보인다. 내재적 운동 학습은 피질-기저핵 신경회로(cortico-striatal pathway)에 의해 조정되는 것으로 보인다. 외현적 운동학습(explicit motor learning)은 별개의 신경 회로망을 이용하는 것으로 생각된다. 초기 외현적 운동 학습 동안은 등외측 전전두엽(dorsolateral pre-frontal cortex)과 전방 대상엽(anterior cingulate cortex)간의 고리에 의해 coding되고, 외현적 작업 기억은 전전두엽(pre-frontal cortex)과 전 보조운동영역(anterior supplementary area)간의 연결이 관여한다. 되먹이 과정은 대상엽(cingulate gyrus), 우측 하 두정엽(right inferior parietal cortex), 소뇌 부위가 관여하고, 외부 공간과 몸과 관련된 운동 프로그램은 우측 후방 두정엽으로부터 외측 전 운동피질로 이어지는 신경회로가 관여하며, 보조운동영역, 일차운동 피질, 기저핵 또한 운동 순차를 표출하는데 관여한다. 운동학습에 관련하여 뇌의 많은 부위가 관여하며, 특히 관여되는 대뇌 피질은 일차운동 피질, 전 전두엽, 보조운동영역, 전운동피질, 대상엽, 하 전두엽, 하 두정엽, 상후방 두정엽 등이다(Fig. 1).

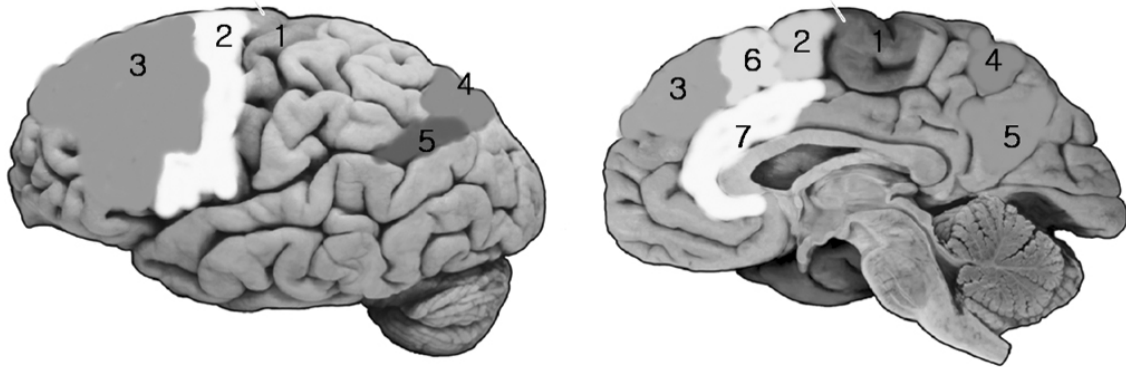
교신저자: 김덕용, 서울시 서대문구 성산로 250

☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 재활의학과

Tel: 02-2228-3714, Fax: 02-363-2795

E-mail: kimdy@yuhs.ac

본 연구는 연세대학교 의과대학 2005년도 교수연구비에 의하여 이루어졌음(6-2005-0034).



**Fig. 1.** Cerebral cortex related to motor learning. 1: primary motor cortex, 2: premotor cortex, 3: prefrontal cortex, 4: superior parietal cortex, 5: inferior parietal cortex, 6: Supplenatry motor area, 7: Anterior cingulate cortex.

### 1) 일차 운동 피질(primary motor cortex)

일차 운동 피질은 일반적으로 운동 자체에 주로 역할을 하는 것으로 알려져 있지만, 운동 학습에서도 중요한 역할을 한다. 일차 운동 피질은 외재적 운동 학습 동안 반대측이 활성화된다.<sup>2,3</sup> 이는 운동 속도에 따라 활성화도가 달라지는데, 속도가 일정한 경우에는 일차 운동 피질의 활성화는 유지되거나 감소한다.<sup>4,5</sup> 수주에 걸친 운동 학습 동안 일차 운동 피질의 활성 영역이 확대되는데 이는 관련 신경원의 확장을 의미한다.<sup>6</sup> 또한 일차운동피질은 운동학습 동안 초기 불안정한 상태에서 보다 안정화된 상태로의 고착화(consolidation)에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이는 Muellbacher 등<sup>7</sup>이 빠른 손가락 운동 학습을 통해 움직임의 속도와 힘을 향상되었으나, 일차운동 피질에 저주파 경두개 자기 자극을 하면 다른 뇌 부위와는 달리 향상된 운동 기능의 유지(retention)가 되지 않는다고 보고와 일치한다.

### 2) 기저핵(basal ganglia)

원숭이 기저핵의 활성화도는 운동 학습 동안의 공간적 순서와 관련되어 있는 것으로 알려져 있고,<sup>8</sup> 도파민의 감소는 연속 움직임의 능숙한 수행을 방해한다.<sup>9</sup> 전 선조체(anterior striatum)를 가역적으로 차단하였을 때는 새로운 순서 학습의 이상을 초래하고 후 선조체(posterior striatum)를 차단하였을 때는 학습된 순서의 실행을 방해한다는 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup>

전방 미상핵은 기술 습득 초기 과정에서 활성을 보이는데, 이는 기저핵과 밀접하게 연관되어 있는 전 전두엽의 감각운동 연합의 강화 역할을 기저핵이 담당하는 것으로

생각된다. 이는 운동학습 후기 동안의 기저핵의 활성화는 학습된 순차(sequence)의 저장과 관련된 것으로 알려져 있다.<sup>5,11</sup> 기저핵의 운동학습에서 가장 중요한 역할은 내재적 운동 학습 동안의 조정(mediation) 역할이다. 이러한 역할은 여러 연구에서 내재적 운동 학습 동안 기저핵의 활성화는 일관되게 보고되고 있고,<sup>12-15</sup> 또한 기저핵의 병변이 있는 경우 연속적 반응 시간 과제에서 이상을 보인다는 보고<sup>16,17</sup>가 있어 증명된다.

### 3) 소뇌(cerebellum)

소뇌는 운동 학습 초기에 여러 연구에서 일관되게 활성화된다고 보고되고 있고,<sup>2,4,18</sup> 소뇌는 운동 학습 중 뒤먹이 과정과 관련 있는 것으로 알려져 있다. 즉 소뇌는 운동 기술 학습에 필요한 것으로 보인다. 또한 운동 기술의 장기 기억은 소뇌에 저장된다.<sup>19</sup> Jueptner and Weiller<sup>20</sup>는 자유롭게 선 굵는 동안에 비해 선을 따라 그리기를 하는 동안 소뇌 즉 소뇌 반구, 충, 핵에서 많은 활성을 보고하였다. 이는 소뇌가 능동적으로 실수를 알아내고 수정하는 과정에 소뇌가 역할을 함을 시사한다. 또한 소뇌는 실수 발견과 수정뿐만 아니라 고유감각, 시각 정보에 의한 뒤먹이 과정에도 관여한다. 운동학습 초기 동안은 이러한 뒤먹이 과정이 활발할 때이므로 소뇌가 초기 운동학습 때 활성화되는 것은 당연한 결과일지도 모른다. 소뇌는 시각운동 변환(visuomotor transformation)에도 관여하는 것으로 알려져 있다. Flament 등<sup>18</sup>은 목표를 조이스틱으로 맞추는 작업을 시행하였을 때 소뇌의 활성화도와 성공 횟수와는 반비례한다고 한 바 있다. 운동 학습 동안 초기에는 소뇌 전반에 활성화가 관찰되지만, 특히 후엽이 가장 활성화된다.<sup>3,4,21</sup> 또한 양측 모두 활성화되지만 특히 좌측 소뇌의

활성화가 두드러진다.<sup>22</sup> 이는 임상적으로 좌측 소뇌 병변이 있는 경우 우측 병변의 경우보다 운동학습 장애가 더 심한 것과 무관하지 않다. 연습을 통해 실수가 최소화되면 되먹이 과정이 덜 중요하게 되고, 이는 소뇌의 활성을 감소시킨다. 그러나 몇몇 연구에서는 소뇌 핵의 지속적인 활성을 보고하고 있는데, 이는 소뇌가 습득한 기술의 저장에 관여하기 때문으로 생각된다. Doyon 등<sup>12</sup>은 운동학습 동안 우측 소뇌 핵의 활성이 감소하지 않는다고 하였다. Van Mier 등<sup>3</sup>은 학습된 운동시에 최대한 빨리 하도록 하였을 때 우측 치핵(dentate nucleus)의 활성을 보고한 바 있다. 이는 소뇌가 저장뿐만 아니라 운동 속의 조절에도 역할을 하고 있음을 시사한다. 소뇌를 차단하였을 때는 복잡한 목표 지향적인 행동의 학습을 방해하고,<sup>23</sup> 소뇌 병변은 운동 순서 학습을 손상시키나 조건적 시각운동 학습이나 공간 작업 기억에는 영향을 미치지 않는다.<sup>24</sup> 반대로 치상핵의 배부 차단은 새로운 학습에 영향을 미치지 않으나 학습된 순서 수행은 방해한다.<sup>25</sup>

#### 4) 전 전두엽(prefrontal cortex)

전 전두엽의 활성은 외현 운동 학습(explicit motor learning)의 초기에 흔하게 관찰된다. 이는 운동을 선택하고 결정하고, 집중 과정에 전 전두엽이 관여하기 때문이다.<sup>11,21</sup> 전 전두엽은 외현 작업기억에 관여한다. 이는 Shadmehr and Holcomb<sup>26</sup>는 학습 후 1시간 동안 전 전두엽이 활성화됨을 보고하였고, 전 전두엽이 임의감각운동의 연합의 임시 저장에 관여한다고 한 것과 일치한다. 특히 등의 전 전두엽(dorsolateral prefrontal cortex)은 감각-운동 연합과 작업기억에 관여하여 시행과 착오를 통한 학습에 중요한 역할을 한다. Toni and Passingham 등<sup>5</sup>이 다른 양상의 시각적 자극에 대해 다른 손가락을 움직이도록 하는 운동 학습에서 전전두엽, 외선교체피질(extrastriate cortex)와 기저핵, 해마의 활성을 보고한 바 있다. 초기 전 전두엽은 좌측이 활성화되었다가 우측 전두엽이 활성화가 지속되는데 이는 좌측이 encoding에 우측이 retrieval에 특화되어 있기 때문으로 알려져 있다.<sup>27,28</sup>

#### 5) 대상엽(cingulate cortex)

운동학습 동안 대상엽은 주로 전 전두엽의 활성 될 때 같이 활성화된다. 하지만, 대상엽은 전 전두엽이나 보조운동영역과는 다른 역할을 한다. 대상엽은 감각운동 연합에 관여하지 않지만, 감각 되먹이(sensory feedback) 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>29,30</sup> 대상엽의 병변이 있는 경우 조건 운동학습에 영향을 주지 않으나, 한 손의 독립성과 양손의 시간적 조절에 문제를 일으키고,<sup>31</sup> 대상엽은 기

대 행동의 반응 선택에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>32</sup>

#### 6) 보조 운동 영역(supplementary motor area)

보조 운동 영역은 운동 학습 동안 연습을 할수록 활성화된다. 외현 운동학습(explicit motor learning) 동안 전보조 운동영역(pre-SMA)이 관여하는 것과는 달리, 보조운동영역은 내재 운동학습(implicit motor learning)동안에도 연습과 비례하여 활성화된다는 것으로 알려져 있다.<sup>13,14,33</sup> 특히 보조 운동 영역은 순차적인 특징을 가지는 운동 학습에 더 잘 활성화된다. 이는 보조 운동 영역이 정확한 반응을 요하는 순차적 운동을 저장하는 것으로 생각된다.<sup>3</sup> 좌측 보조 운동 영역은 좌측 손, 우측 손, 양손을 이용한 운동학습에서 활성화되고,<sup>14,34</sup> 이는 좌측 보조 운동 영역이 순차적 운동 학습에 주 역할을 하고 있음을 시사한다. 또한 순차적 운동 학습 동안 좌측 대뇌 병변이 있는 경우 더 심한 장애를 보이는 것으로 보아,<sup>35</sup> 보조 운동 영역은 기억으로부터 순차적인 리듬을 생성하는데 주로 관여하는 것으로 생각된다.

#### 7) 전 운동피질(premotor cortex)

운동학습 초기에 양측 외측 전 운동피질의 활성화가 관찰되며, 우측이 더 활성화된다는 보고 있다.<sup>4,21</sup> Jenkins 등<sup>4</sup>은 전 운동영역이 외부 청각 되먹이를 이용한 운동학습에서 후기보다 초기에 활성화된다고 보고하였고, 다른 연구에서는 외부 되먹이가 없는 그리기 운동학습에서도 초기에 활성화된다고 보고한 바 있다. 또한 circuit tracking, visual guided reaching task 등에서도 같은 결과를 보인다.<sup>3,26,36,37</sup> 그러나 복잡한 손가락과 엄지간의 opposition task에서는 전 운동영역의 활성화도와 비례하지 않는다.<sup>2</sup> 이는 우측 전 운동피질은 단순한 운동 명령을 표현하는데 관여하는 것보다는 감각과 운동간의 연합에 관여하는 것으로 생각되며, 특히 공간적 처리 과정에 주로 관여하는 것을 시사한다. 즉 전 운동영역은 지각한 감각 자극을 적절한 운동으로 전환하는데 관여하는 것으로 생각된다. 또한 배측 전 운동피질은 소위 거울 신경원(mirror neuron)을 포함하는 것으로 알려지고 있다. 거울 신경원은 특정 운동을 하였을 때 뿐만 아니라 특정 행동을 관찰하였을 때도 활성화되는 것으로 원숭이 뿐만 아니라 사람을 대상으로 한 실험에서도 입증되었다.<sup>38-41</sup>

#### 8) 하 전두엽(inferior frontal cortex)

하 전두엽은 고전적으로 브로카 영역으로 불리는 부위로 이 영역 또한 스킬 획득에 관여하는 것으로 알려져 있다. 우측 하 전두엽은 주로 숫자 세기와 통합 과정에서의

encoding과 관련 있다. Seitz 등<sup>37</sup>의 연구에 의하면 손가락 운동을 세는 운동학습 중 초기에 우측 하 전두엽의 활성화를 보고한 바 있고, Honda 등<sup>42</sup>은 숫자 자극에 의한 순차적 운동 학습 동안 우측 하 전두엽의 활성을 보고한 바 있다. 또한 운동학습 후기에도 하 전두엽의 활성을 보고한 연구들도 있다.

#### 9) 하 두정엽(inferior parietal cortex)

하 두정엽의 역할은 여러 감각정보의 통합과 뒤먹이 과정에 관여한다. Jueptner와 Weiller<sup>20</sup>는 자유롭게 선을 긋게 하는 task와 선을 따라 긋게 하는 task를 비교하여 뒤먹이 과정에 관여하는 뇌 부위를 구하였을 때 우측 하 두정엽, BA 39, 40에서의 활성을 보고하였고, Kawashima 등<sup>43</sup>은 line-drawing task에서 시각적 뒤먹이 과정에 우측 하 두정엽이 관여함을 보고한 바 있다. 또한 하 두정엽은 운동 학습 수행 중 말로 정보를 줄 때 활성화됨을 보고한 바 있다.

#### 10) 상후방 두정엽(superior-posterior parietal cortex)

상후방 두정엽은 운동 학습 동안 새로운 공간과 운동 정보간의 이동을 coding하는데 관여하는 것으로 알려져 있다. 연속적 반응 시간 작업(serial reaction time task)에서 색 자극에 비해 공간 자극 시 자극을 coding할 때 활성화된다.<sup>14</sup> 게다가 회전 시각자극에 적응하는 단계에서 활성화되는데,<sup>44</sup> 이는 내제적 운동학습 동안의 자각과는 관계 없이 두정엽이 공간 과정을 학습하는데 관여함을 의미한다. 운동학습의 후기에는 습득한 기술의 보관하는데 또한 관여한다. Shadmehr and Holcomb<sup>26</sup>의 연구에 의하면 외부에 의해 조정되는 force-field를 학습하는 일련의 과정 중에 초기에는 전 전두엽의 활성이 관찰되지만, 수시간이 지나고 나면 활성도는 후 두정엽으로 이동된다고 보고한 바 있고, Sakai 등<sup>28</sup>은 운동 학습 중 전 전두엽에서 precuneus를 통해 결국 intraparietal sulcus로 활성이동을 보고한 바 있다. 우측 두정엽은 운동학습 초기에 활성화되는 반면 좌측 또는 양측 두정엽은 운동학습 후기에 활성화된다.<sup>26,28,36,42</sup> 전 운동피질의 습득한 기술의 저장은 두정엽과 연결되어 해석되어야 한다. 전 운동영역은 외현적, 내제적 운동을 대변하지만, 후 두정엽은 감각운동 정보를 저장하는 것으로 보인다. 또한 내재적 운동 학습 시 후 두정엽은 활성화되지 않지만 외현적 운동 학습 후기에는 활성화가 관찰된다.<sup>14,45,46</sup> 임상적으로 보면 좌측 두정엽이 손상되었을 때 실행증이 나타나는 것은 같은 맥락이다.

## 결론

운동학습은 뇌의 많은 부위가 관여하며, 신경 이미지 기법의 발달로 고유의 역할이 많은 부분 밝혀지고 있다. 하지만 아직 운동학습과 관련된 부분은 완전히 밝혀지지 않은 상태로 추후 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료되며, 최근 들어 개발된 신경조절 기법(neuromodulation)을 이용하여 운동 학습과 관련된 뇌 부위를 조절하는 연구가 지속된다면 추후 재활에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Atkeson CG. Learning arm kinematics and dynamics. *Annu Rev Neurosci.* 1989;12:157-183
- 2) Seitz RJ, Roland E, Bohm C, Greitz T, Stone-Elander S. Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *Neuroreport.* 1990;1:57-60
- 3) van Mier H, Tempel LW, Perlmuter JS, Raichle ME, Petersen SE. Changes in brain activity during motor learning measured with pet: effects of hand of performance and practice. *J Neurophysiol.* 1998;80:2177-2199
- 4) Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci.* 1994;14:3775-3790
- 5) Toni I, Passingham RE. Prefrontal-basal ganglia pathways are involved in the learning of arbitrary visuomotor associations: a PET study. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale.* 1999;127:19-32
- 6) Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional mri evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature.* 1995; 377:155-158
- 7) Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, Boroojerdi B, Poewe W, Hallett M. Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature.* 2002; 415:640-644
- 8) Kermadi I, Joseph JP. Activity in the caudate nucleus of monkey during spatial sequencing. *J Neurophysiol.* 1995; 74:911-933
- 9) Matsumoto N, Hanakawa T, Maki S, Graybiel AM, Kimura M. Role of nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol.* 1999;82:978-998
- 10) Miyachi S, Hikosaka O, Miyashita K, Karadi Z, Rand MK. Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp Brain Res.* 1997;115:1-5
- 11) Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol.* 1997;77:1325-1337
- 12) Doyon J, Owen AM, Petrides M, Sziklas V, Evans AC.

- Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci.* 1996;8:637-648
- 13) Grafton ST, Woods RP, Tyszka JM. Functional imaging of procedural motor learning relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum Brain Mapp.* 1994;1: 221-234
- 14) Hazeltine E, Grafton ST, Ivry R. Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain.* 1997;120(Pt 1):123-140
- 15) Krebs HI, Brashers-Krug T, Rauch SL, Savage CR, Hogan N, Rubin RH, Fischman AJ, Alpert NM. Robot-aided functional imaging: application to a motor learning study. *Hum Brain Mapp.* 1998;6:59-72
- 16) Knopman D, Nissen MJ. Procedural learning is impaired in huntington's disease: evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia.* 1991;29:245-254
- 17) Willingham DB, Koroshetz WJ. Evidence for dissociable motor skills in huntington's disease patients. *Psychobiology (Austin, Tex).* 1993;21:173
- 18) Flament D, Ellermann JM, Kim SG, Ugurbil K, Ebner TJ. Functional magnetic resonance imaging of cerebellar activation during the learning of a visuomotor dissociation task. *Hum Brain Mapp.* 1996;4:210-226
- 19) Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T, Kawato M. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature.* 2000; 403:192-195
- 20) Jueptner M, Weiller C. A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain.* 1998;121(Pt 8):1437-1449
- 21) Deiber MP, Wise SP, Honda M, Catalan MJ, Grafman J, Hallett M. Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol.* 1997;78:977-991
- 22) Ghilardi MF, Alberoni M, Marelli S, Rossi M, Franceschi M, Ghez C, Fazio F. Impaired movement control in alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 1999;260:45-48
- 23) Bloedel JR, Ebner TJ, Wise SP. The acquisition of motor behavior in vertebrates. Cambridge: MIT Press; 1997:319-341
- 24) Nixon PD, Passingham RE. The cerebellum and cognition: cerebellar lesions impair sequence learning but not conditional visuomotor learning in monkeys. *Neuropsychologia.* 2000;38:1054-1072
- 25) Lu X, Hikosaka O, Miyachi S. Role of monkey cerebellar nuclei in skill for sequential movement. *J Neurophysiol.* 1998;79:2245-2254
- 26) Shadmehr R, Holcomb HH. Neural correlates of motor memory consolidation. *Science.* 1997;277:821
- 27) Eliassen JC, Baynes K, Gazzaniga MS. Anterior and posterior callosal contributions to simultaneous bimanual movements of the hands and fingers. *Brain.* 2000;123(Pt 12):2501-2511
- 28) Sakai K, Hikosaka G, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B. Transition of brain activations from frontal to parietal areas in visuomotor sequencing learning. *J Neurosci.* 1998; 18:1740-1827
- 29) Jueptner M, Ottinger S, Fellows SJ, Adamschewski J, Flerich L, Muller SP, Diener HC, Thilmann AF, Weiller C. The relevance of sensory input for the cerebellar control of movements. *Neuroimage.* 1997;5:41-48
- 30) Halsband U, Freund HJ. Motor learning. *Curr Opin Neurobiol.* 1993;3:940-949
- 31) Stephan KM, Binkofski F, Halsband U, Dohle C, Wunderlich G, Schnitzler A, Tass P, Posse S, Herzog H, Sturm V. The role of ventral medial wall motor areas in bimanual co-ordination. A combined lesion and activation study. *Brain.* 1999;122:351-368
- 32) Mars RB, Coles MG, Grol MJ, Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Hulstijn W, Toni I. Neural dynamics of error processing in medial frontal cortex. *Neuroimage.* 2005;28:1007-1013
- 33) Grafton ST, Salidis J, Willingham DB. Motor learning of compatible and incompatible visuomotor maps. *J Cogn Neurosci.* 2001;13:217-231
- 34) Grafton ST, Hazeltine E, Ivry RB. Motor sequence learning with the nondominant left hand. A PET functional imaging study. *Exp Brain Res.* 2002;146:369-378
- 35) Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund HJ. The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain: A Journal of Neurology.* 1993;116:243-266
- 36) Frutiger SA, Strother SC, Anderson JR, Sidtis JJ, Arnold JB, Rottenberg DA. Multivariate predictive relationship between kinematic and functional activation patterns in a PET study of visuomotor learning. *Neuroimage.* 2000;12:515-527
- 37) Seitz RJ, Canvan AGM, Yaguez L, Herzog H, Tellmann L, Knorr U, Huang Y, Homberg V. Representation of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: Evidence for controlled and automatic performance. *Eur J Neurosci.* 1997;9:378-389
- 38) Binkofski F, Buccino G. Motor functions of the broca's region. *Brain and Language.* 2004;89:362
- 39) Buccino G, Binkofski F, Riggio L. The mirror neuron system and action recognition. *Brain and Language.* 2004;89:370
- 40) Ferrari PF, Rozzi S, Fogassi L. Mirror neurons responding to observation of actions made with tools in monkey ventral premotor cortex. *J Cogn Neurosci.* 2005;17:212-226
- 41) Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain.* 1996;119(Pt 2): 593-609
- 42) Honda K, Sawada H, Kihara T, Urushitani M, Nakamizo T, Akaike A, Shimohama S. Phosphatidylinositol 3-kinase mediates neuroprotection by estrogen in cultured cortical neurons. *J Neurosci Res.* 2000;60:321-327
- 43) Kawashima R, Tajima N, Yoshida H, Okita K, Sasaki T, Schormann T, Ogawa A, Fukuda H, Zilles K. The effect of verbal feedback on motor learning--a PET study. Positron emission tomography. *Neuroimage.* 2000;12:698-706
- 44) Ghilardi M, Ghez C, Dhawan V, Moeller J, Mentis M, Nakamura T, Antonini A, Eidelberg D. Patterns of regional brain activation associated with different forms of motor

- learning. *Brain Res.* 2000;871:127-145
- 45) Eliassen JC, Souza T, Sanes JN. Human brain activation accompanying explicitly directed movement sequence learning. *Exp Brain Res.* 2001;141:269-280
- 46) Honda M, Deiber MP, Ibanez V, Pascual-Leone A, Zhuang P, Hallett M. Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A pet study. *Brain.* 1998; 121(Pt 11):2159-2173