creative commons
COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

이학석사 학위논문

집중적인 언어적 기반 학습이 소뇌의 회질 밀도에 미치는 영향 : SUIT 를 이용한 복셀기반 형태분석

The effects of intensive language-based learning on cerebellar gray matter density : Voxel-based morphometry analysis using SUIT

2014 년 8 월

서울대학교 자연과학대학원

협동과정 뇌과학 전공

임 주 연

A Thesis for the Master's Degree

The effects of intensive language-based learning on cerebellar gray matter density : Voxel-based morphometry analysis using SUIT

August, 2014

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

Jooyeon Im

초록

서론: 소뇌는 주요 기능으로 알려진 운동 협응의 역할 외에도 고차원적인 인지 기능 및 언어에 관여한다고 보고되고 있다. 성인에게도 경험이나 집중적 학습에 의해 뇌의 구조적 변화가 일어난다는 결과를 통해서 소뇌에서도 학습으로 인한 구조적 변화가 있을 것으로 유추할 수 있으며, 소뇌가 언어에 중요한 역할을 한다는 연구결과도 지속적으로 보고되고 있다. 그럼에도 불구하고 학습으로 인한 소뇌의 구조적 변화는 운동 훈련 기반의 학습에서만 이뤄져 왔고 언어적 학습이 소뇌 구조 변화에 미치는 영향에 대해서는 명확하게 알려진 바가 없다. 따라서 본 연구에는 건강한 성인에서 집중적인 언어적 학습 후에 소뇌 회질 밀도 변화를 관찰하여, 학습 효과와 소뇌의 구조 변화의 관련성을 규명하고자 하였다.

방법: 총 48 명의 건강한 성인에서 약 한 달간 GRE (Graduate Record Examinations) 언어논증 영역 준비를 위한 영어단어 암기 등의 학습을 수행하였다. 학습 전과 학습 후에 각각 1 차례씩 GRE 에 응시하게 하였으며, 학습 전후의 인구학적 정보 및 뇌 자기공명영상을 획득하였다. 본 연구에서는 소뇌 분석에 특화된 Spatially Unbiased Infra-tentorial Template (SUIT)을 이용한

복셀기반의 형태분석(voxel-based morphometry) 방법으로 언어적 학습 전과 후의 소뇌에서 회질 밀도의 변화를 분석하였다.

결과: 학습 전과 후에 획득한 고해상도의 T1-강조(T1-weighted) 영상에서 소뇌의 회질 밀도의 변화를 비교해본 결과, 학습 후에 소뇌의 우측 Crus I 소엽(크기 = 120 mm^3, 최대 z 값 = 3.62; 최대 z 값의 MNI 좌표 x = -32, y = -74, z = -35; corrected $p < 0.01$), 좌측 Crus I 소엽(크기 = 96 mm^3, 최대 z 값 = 3.63; 최대 z 값의 MNI 좌표 x = 14, y = -82, z = -25; corrected $p < 0.01$), 좌측 Crus II 소엽(크기 = 104 mm^3, 최대 z 값 = 3.31; 최대 z 값의 MNI 좌표 x = 30, y = -78, z = -45; corrected $p < 0.01$)에서 유의한 회질 밀도 증가가 관찰되었다. 학습 후에 유의한 변화를 보인 우측 Crus I 소엽($r = 0.35$, $p = 0.02$)과 좌측 Crus I 소엽($r = 0.32$, $p = 0.04$)은 각각 GRE 언어논증 영역 점수 증가 차이와 유의미한 양의 상관 관계가 나타났다. 좌측 Crus II 소엽의 회질 밀도 증가와 점수 증가 사이에는 유의한 상관 관계가 나타나지 않았다($r = -0.01$, $p = 0.93$).

결론: 집중적인 언어적 학습 후의 소뇌 회질 밀도 변화가 나타나고, 이 회질 밀도 변화 정도와 언어논증 영역 점수 증가 사이에 양의 상관관계가 관찰된 Crus I 소엽은 언어적 기능과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있는 부위이다. 한편, 소뇌의 회질 밀도 변화는 관찰되었으나 언어논증 영역 점수 증가와는 상관관계가 나타나지

않은 좌측 Crus II 소엽은 선행 연구에서 언어 기능과의 연관성이 밝혀진 바 없었다. 이를 통해 본 연구에서 관찰된 소뇌에서의 구조적 변화 중 특히 Crus I 에서의 변화가 언어적 학습에 의해 유발되었을 가능성이 높다고 해석할 수 있다. 본 연구는 언어적 학습으로 인한 소뇌 회질 밀도 변화를 처음으로 보고하였으며, 소뇌가 언어적 학습에 관련하여 의미 있는 역할을 한다는 근거를 제시하였다.

주요어: 언어적 학습, 소뇌, 뇌자기공명영상, 복셀 기반 형태분석법

학번: 2012-23108

목차

초록 ---------- i

목차 ---------- iv

표 및 그림 목록 ---------- v

서론 ---------- 1

연구 방법 ---------- 23

결과 ---------- 34

고찰 ---------- 43

참고문헌 ---------- 50

영문 초록 ---------- 61

표 및 그림 목록

Table 1 Brain Imaging Studies on Learning and Brain Structural Variations ---------- 4

Table 2 Brain Imaging Studies on Language and Cerebellum--- 15

Table 3 Demographic Information and GRE Scores of the Study Participants ---------- 35

Table 4 The Cluster Regions in the Cerebellum with Significantly Greater Gray Matter Density in Relation to Language-Related Learning ---------- 38

Table 5 Correlations of the Cluster Regions in the Cerebellum and Percentile Score Changes of the GRE Verbal Reasoning Section ---------- 42

Figure 1 The Lobar Parcellation of the Cerebellar Gray Matter -- 12

Figure 2 Significant Cerebellar Gray Matter Density Changes in the Right Crus I ---------- 39

Figure 3 Significant Cerebellar Gray Matter Density Changes in the Left Crus I ---------- 40

Figure 4 Significant Cerebellar Gray Matter Density Changes in the Left Crus II ---------- 41

서론

1. 학습의 정의 및 선행 뇌영상 연구

학습은 외부에서 오는 자극이나 경험에 의해 생기는 비교적 영속적인 변화라고 정의할 수 있다(Domjan and Burkhard, 1982). 학습은 새롭거나 변화하는 환경에서 적응과 생활이 가능하게 하며, 생존과 밀접한 관계가 있으므로 생물에게 매우 중요하다고 생각된다(Hinton and Nowlan, 1987, Nolfi and Floreano, 1999). 학습이 이루어질 때 미시적(micro) 수준부터 거시적(macro) 수준까지 다양한 단계에서 변화가 있을 것이라 추측되지만 학습으로 유발되는 뇌의 변화 또는 이를 기반하는 신경 회로 및 기전 등 아직 많은 부분이 밝혀지지 않은 상태이다.

기존에는 유년기와 청소년기의 발달 시기가 지난 성인의 뇌에서는 구조적 변화가 일어나지 않는다고 생각되어 왔다(Tramontin and Brenowitz, 2000). 그러나 뇌과학의 발전을 통해 성인에게서도 경험 또는 학습에 의해 뇌가 변한다는 점, 즉 신경가소성(neuroplasticity)의 존재가 밝혀지고 있다(Draganski, et al., 2004, Draganski, et al., 2006, Boyke, et al., 2008). 특히 뇌영상 기법의 발전을 통해 이러한 뇌의 변화를 거시적 수준에서 정량적으로 측정한 연구들이 이루어지고 있다(Chang, 2014).

학습 관련 뇌영상 분야에서는 감각운동, 공간탐색, 음악적, 언어적 기술 및 개념적 지식 획득 등의 학습 종류에 의한 뇌 구조의 변화를 연구하고자 하는 시도가 계속해서 이루어지고 있다(표 1). 학습의 유형은 언어적 학습과 비언어적 학습으로 크게 분류를 해 볼 수 있다.

먼저 비언어적 학습인 운동(motor) 학습을 수행한 뇌영상 연구에서 20 대 건강한 성인을 대상으로 시각운동성(visuomotor) 작업인 저글링(juggling)을 약 3 개월 간 학습하게 한 결과 시각피질(visual cortex)의 중측두영역(middle temporal area)(hMT/V5)과 좌측 후두정간구(posterior intraparietal sulcus)에서 회질(gray matter, GM)의 밀도(density) 증가가 보고되었다(Draganski, et al., 2004). 같은 연구 방법으로 50-60 대의 고령의 성인에게 저글링을 연습 시킨 결과 같은 부위인 중간관자 영역에서 회질 밀도가 증가하는 것이 밝혀져 고령의 뇌에서도 가소성이 존재한다는 근거를 제시하였다(Boyke, et al., 2008).

운동성 학습 외에도 장기간 택시운전으로 공간탐색(spatial navigation) 기능이 숙달된 택시운전기사에게는 양측 후방 해마(posterior hippocampus) 부위의 회질 밀도가 증가되어 있음이 나타났다(Maguire, et al., 2000). 또한, 3 개월간 집중적으로 시험 공부를 하며 개념적 지식을 획득한 의과대학 학생들에게는 후두정피질(posterior parietal cortex), 하두정피질(inferior parietal cortex)과 후방 해마 부위의 회질 밀도 증가, 후두두정엽(occipito-

parietal lobe) 에서는 회질 밀도 감소가 관찰되었다(Draganski, et al., 2006).

언어적 학습과 뇌 구조의 변화를 본 연구로는 단면 연구(cross-sectional study)에서 이중 언어 구사자와 단일 언어 구사자를 비교하거나 추적 연구(follow-up study)를 통해 단기 학습 후 학습의 영향을 본 연구가 있다. 구사하는 언어의 수가 다른 사람들을 비교해본 뇌영상 연구에서는 이중 언어 구사자가 단일 언어 구사자보다 하두정피질의 회질 밀도가 높은 것으로 나타났다(Mechelli, et al., 2004, Klein, et al., 2014). 다른 단면 연구에서는 청소년이 습득하고 있는 단어의 양과 하두정엽(inferior parietal lobe)에 위치한 후방연상회(posterior supramarginal gyrus)의 회질 밀도 간에 상관관계가 있음을 밝혔다(Lee, et al., 2007).

언어적 학습 관련 추적 연구에서는 통역사가 되기 위하여 약 3 달간 집중적으로 제 2 외국어 공부를 한 사람들의 해마와 좌측 중전두회(middle frontal gyrus), 하전두회(inferior frontal gyrus)와 상측두회(superior temporal gyrus)의 대뇌피질 부피가 증가하였다(Martensson, et al., 2012).

앞서 언급된 학습 관련 주요 뇌영상 연구의 결과들은 새로운 학습이나 훈련에 의해 성인의 뇌에서도 구조적 변화가 일어난다는 것을 밝혔고, 이러한 변화는 학습의 종류와 연관된 특정 부위의 회질, 백질 밀도의 변화를 나타낸다고 할 수 있다(Lee, et al., 2007).

Table 1. Brain Imaging Studies on Learning and Brain Structural Variations

Authors (Year)	Subjects	n	Learning	Duration	Methods	Results
Amunts et al. (1997)	Healthy right-handed male (Professional musicians/ Controls)	51	Musical training	n/a	MRI	↑ Symmetrical ILPG (musicians than controls) Negative correlation: size of the ILPG and age of commencement of musical training in musicians
Maguire et al. (2000)	Healthy participants (Taxi drivers/ Controls)	66	Navigation	n/a	VBM	↑ GM volume in the posterior hippocampus bilaterally, and anterior hippocampus bilaterally (taxi drivers than controls)
Gaser and Schlaug (2003)	Healthy right-handed male (Professional musicians/ Amateur musicians/ Controls)	40	Musical training	n/a	VBM	Positive correlation: musician status and ↑ in GM volume in perirolandic regions (primary motor/somatosensory areas, premotor areas, anterior superior parietal areas, and inferior temporal gyrus bilaterally), **left cerebellum**, left Heschl's gyrus, and left inferior frontal gyrus
Mechelli et al. (2004)	Healthy participants (Monolinguals/ Early bilinguals/ Late bilinguals)	83	Second language (acquisition)	n/a	VBM	↑ GM density in the IPC (bilinguals than monolinguals) Effects greater in the early bilinguals than later bilinguals in both left, and right hemispheres

Draganski et al. (2004)	Healthy participants	24	Complex visuomotor skills (Juggling)	3 months	VBM	↑ GM in the hMT/V5 bilaterally, and in the left posterior IPS
Draganski et al. (2006)	Healthy participants	50	Extensive learning (abstract information)	3 months	VBM	↑ GM in the PPC, IPL bilaterally, and in posterior hippocampus ↓ GM in the OPL, directly related to ↑WM in the OPL
Golestani et al. (2007)	Healthy participants (Faster learners /Slower learners)	65	Speech sound learning (Hindi dental - retroflex)	n/a	VBM, DTI	Faster learners compared to slower learners: ↑ WM density in LHG (faster learners) ↑ Asymmetry (left > right) in parietal lobe volumes
Lee et al. (2007)	Healthy English monolingual adolescents	32	Vocabulary knowledge acquisition	n/a	VBM, DTI	↑ GM density in the posterior SMG Vocabulary predicted GM density bilaterally in the IPL
Boyke et al. (2008)	Healthy participants	69	Complex visuomotor skills (Juggling)	3 months	VBM, MRI	↑ GM in the hippocampus on the left side and NAcc bilaterally GM expansion in hMT/V5 on the right side
Ilg et al. (2008)	Healthy participants	38	Mirror reading	2 weeks	MRI, VBM	↑ GM in the right dorsolateral occipital cortex
Osterhout et al. (2008)	Healthy participants	4	Second language acquisition (First-year Spanish course)	9 weeks	MRI, VBM	↑ GM density

Han et al. (2009)	Healthy participants (Musicians/ Controls)	39	Musical training	n/a	VBM, DTI	↑ GM density in the left primary sensorimotor cortex and **right cerebellum** ↑ FA in the right posterior limb of the internal capsule (musicians than controls)
Hyde et al. (2009)	Healthy children	31	Musical training	15 months	DBM	↑ Relative voxel size in motor areas (right precentral gyrus – motor hand area), corpus callosum (fourth and fifth segment/midbody), right primary auditory region, bilateral frontolateral and frontomesial regions and a left posterior pericingulate region ↓ Relative voxel size in left middle occipital gyrus
Jacini et al. (2009)	Healthy right-handed male (Judo practitioners/ Controls)	26	Judo	n/a	VBM	↑ GM volume in frontal and prefrontal cortex
Jancke et al. (2009)	Healthy male (Professional golfers/ High skill golfers/ Intermediate skill golfers/ Controls)	40	Golf training	n/a	VBM, DTI	↑ GM volume in premotor and parietal cortices ↓ WM volume, FA along the internal and external capsule and the parietal operculum (skilled golfers)
Park et al. (2009)	Healthy male (Basketball players/Controls)	39	Basketball	n/a	MRI	↑ Morphology in the **vermian lobules VI–VII (declive, folium, and tuber)**

Richardson et al. (2010)	Healthy English monolinguals	47	Vocabulary knowledge acquisition	n/a	MRI	Positive correlation: Vocabulary score and GM density in posterior superior temporal sulcus, posterior temporo-parietal cortex
Taubert et al. (2010)	Healthy right-handed participants	28	Highly coordinative balancing skills (DBT)	6 weeks	VBM, MRI, EMG	↑ GM volume in left SMA, left SFG, and left medial OFC ↓ GM in right putamen, right iOFC, left IOG, right MTG, and **lobule VIII in cerebellum** bilaterally ↓ FA in bilateral prefrontal WM regions ↑ MD in right inferior parietal and **right cerebellar WM regions**
Bezzola et al. (2011)	Healthy participants	22	Golf training	40 hours	VBM	↑ GM in areas associated with the dorsal stream ↑ GM in ventral part of the central sulcus, vicinity of the ventral PMC, inferior frontal gyrus, left and right inferior parietal lobe
Martensson et al. (2012)	Healthy right-handed participants (Interpreters/ Controls)	31	Foreign language acquisition	3 months	MRI	↑ RHC and LHC ↑ Cortical thickness in left MFG, IFG, and STG ↑ Malleable Right hippocampus, left STG (Interpreters who acquire higher proficiency in foreign language) ↑ GM in MFG (Interpreters who struggled more to master the language)
Park et al. (2012)	Healthy male	34	Short-track speed skating	n/a	MRI	↑ **Right cerebellar hemisphere volume and vermian lobules VI–VII**
Di Paola et al. (2013)	Healthy participants	20	Mountain climbing	n/a	VBM	↑ **Vermian lobules I-V volumes** Positive correlation: **Cerebellar enlargement** and right medial posterior parietal area

Klein et al. (2014)	Healthy right-handed participants (Monolinguals/ Early bilinguals/ Late bilinguals)	88	Second language acquisition	n/a	MRI	Positive correlation: Age of acquisition and cortical thickness in left IFG and left SPL Negative correlation: Age of acquisition and cortical thickness in right IFG

* The ↑ symbol indicates an increase and ↓ a decrease.

Abbreviations: ACC, anterior cingulate cortex; DBM, deformation based morphometry; DBT, whole-body dynamic balancing task; DTI, diffusion tensor imaging; EMG, electromyographical activity; FA, fractional anisotropy; GM, gray matter; hMT/V5, human middle temporal area/V5 complex; IFG, inferior frontal gyrus; ILPG, intrasulcal length of the precentral gyrus; iOFC, inferior orbitofrontal cortex; IOG, inferior occipital gyrus; IPC, inferior parietal cortex; IPL, inferior parietal lobule; IPS, intraparietal sulcus; LHC, left hippocampal volume; LHG, left Heschl's gyrus; MD, mean diffusivity; MFG, middle frontal gyrus; MRI, magnetic resonance imaging; MTG, middle temporal gyrus; NAcc, nucleus accumbens; OFC, orbitofrontal cortex; OPL, occipito-parietal lobe; PET, positron emission tomography; PMC, pre-motor cortex; PPC, posterior parietal cortex; RHC, right hippocampal volume; SFG, superior frontal gyrus; SMA, supplementary motor areas; SMG, supramarginal gyrus; SPL, superior parietal lobe; STG, superior temporal gyrus; VBM, voxel-based morphometry; WM, white matter.

2. 소뇌의 위치, 구조 및 전반적 기능

소뇌는 대뇌 후두엽(occipital lobe) 아래, 뇌간(brain stem)의 뒤쪽에 있으며, 후두개우묵(posterior cranial tossa) 내에 위치하고 있다(Herrup and Kuemerle, 1997). 소뇌는 두 개의 소뇌 반구(cerebellar hemispheres)와 중앙에 위치하는 소뇌 벌레(vermis)로 구분된다. 소뇌의 표면에는 안쪽으로 들어간 틈새 구조인 소뇌 고랑(fissure)과 돌출된 부분인 소뇌 이랑(folia)의 구조로 일정하고 좁은 간격을 둔 가로 방향의 많은 주름이 있다(Herrup and Kuemerle, 1997, Citow, et al., 2010).

소뇌는 가로 방향으로 배열된 소뇌 고랑 중 제 1 틈새(primary fissure)와 후외측틈새(posterolateral fissure)에 의해 전엽(anterior lobe), 후엽(posterior lobe), 타래결절엽(flocculonodular lobe)으로 나눌 수 있다(Herrup and Kuemerle, 1997). 또한 소뇌의 회질은 세부적으로 소엽(lobule)별로 구분하여 10 개의 구조로 나누기도 한다(Schmahmann, et al., 1999, Diedrichsen, et al., 2009)(그림 1).

소뇌의 기능을 본 기존의 연구는 질병이나 사고로 인해 소뇌가 손상된 환자나 동물의 행동을 관찰한 결과에 의한 것이 대부분이었지만(Ivry and Keele, 1989, McCormick and Thompson, 1984, Molinari, et al., 1997, Schmahmann and Sherman, 1998, Aoki, et al., 2013), 뇌영상 기법이 도입된 후에는 양전자 방출 단층

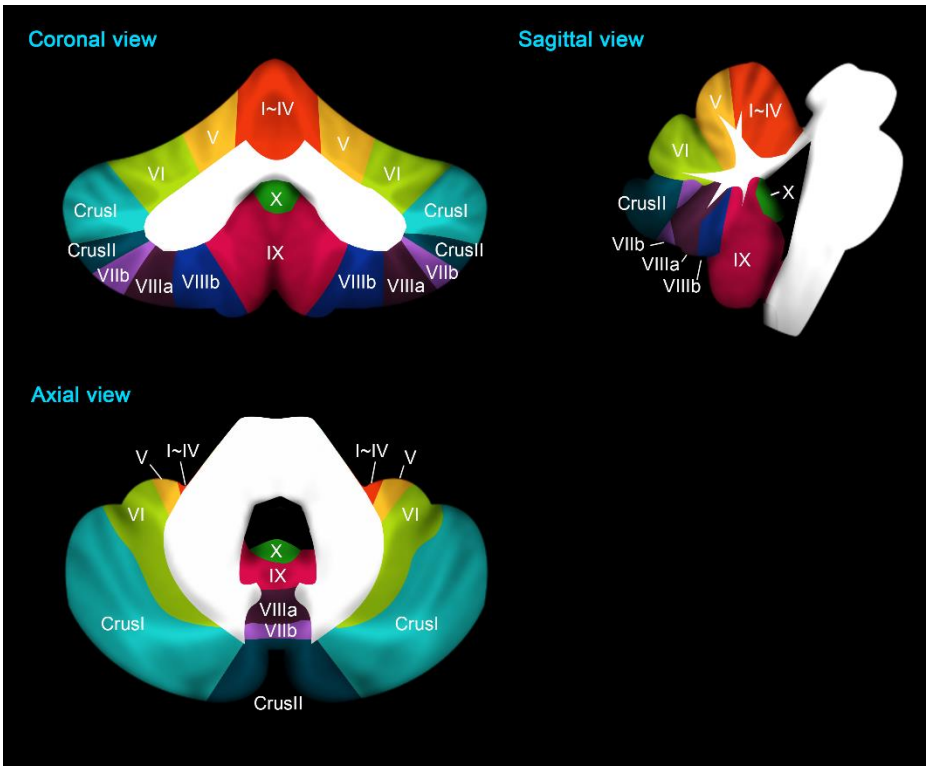
촬영(positron emission tomography; PET)이나 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging; fMRI) 등을 이용하여 특정 작업(task)을 수행시키는 동안에 활성화되는 뇌 영역을 보는 접근으로 소뇌 관련 연구가 진행되고 있다. 이에 따라 각 소엽 별로 기능적 지형학 배치(functional topography)가 지속적으로 보고 및 보완되고 있다(Stoodley and Schmahmann, 2009).

소뇌는 주로 운동기능 조절(motor control), 평형유지(equilibrium maintenance) 등의 운동 협응(motor coordination)의 역할을 담당하고 있다고 알려져 있다(Ouchi, et al., 1999, Kasahara, et al., 2010, Spencer, et al., 2007). 그러나 비교적 최근 연구결과에 따르면 소뇌는 운동 관련 기능에 국한되지 않고 체성감각(somatosensory), 실행기능(executive function), 작업기억(working memory), 언어, 감정 등의 고차원 기능에 관여한다고 밝혀지고 있는 추세이다(Stoodley and Schmahmann, 2009, Schmahmann and Caplan, 2006, Stoodley, et al., 2012, Kim, et al., 1994, Middleton and Strick, 1994, Strick, et al., 2009, Desmond and Fiez, 1998, Wolf, et al., 2009).

특히, 소뇌가 대뇌의 여러 부위와 대뇌-소뇌 채널(cerebro-cerebellar channels)을 통해 연결되어 있기 때문에 대뇌와 해부학적, 기능적으로 관련이 있을 것으로 생각된다(Strick, et al., 2009). 또한, 인지기능 작업 수행 시 관련된 대뇌 영역 뿐만 아니라 특정 소뇌

영역의 활성도가 동시에 상승한다는 연구 결과를 통해, 대뇌만 관여하는 것으로 알려졌던 여러 기능에 소뇌도 연관되어 있음을 알 수 있다(Stoodley, et al., 2012). 이러한 연구결과에 따라 뇌 기능에 대해 심도 깊게 이해하려면 대뇌 연구뿐이 아닌 대뇌-소뇌 채널 및 소뇌 연구도 활발히 이뤄져야 한다는 의견이 제시되고 있다.

Figure 1. The Lobar Parcellation of the Cerebellar Gray Matter



This figure represents anatomical parcellation of the cerebellar gray matter based on their lobules. This figure was created by overlaying the color-coded atlas of cerebellar lobules on the SUIT. The atlas and the template were provided by the SUIT Toolbox 2.4.

The lobules that are visible on the given slices from the coronal, sagittal, and axial views were labeled and color-coded.

Abbreviations: SUIT, statistically unbiased infra-tentorial template.

3. 학습과 소뇌의 연관성

소뇌와 학습의 연관성을 탐구한 연구는 구조적 변이를 관찰한 연구와 기능적 측면을 다룬 뇌영상 연구가 있다. 운동선수나 음악가 같은 특정 직업을 가진 사람들은 직업이 요구하는 기술을 훈련 및 학습을 통해 숙달한 사람이라고 생각된다. 뛰어난 운동 기술을 지닌 세계적인 산악인, 농구 선수, 스피드 스케이팅 선수들을 대상으로 한 단면 연구 결과로 소뇌의 구조가 증가되어있음을 밝혔다(Park, et al., 2009, Park, et al., 2012, Di Paola, et al., 2013). 한편, 신체 균형잡기를 일주일에 단 1 번씩 6 주간 연습 시킨 뇌영상 추적 연구에서는 소뇌의 lobule VIII 회질 용적이 감소했다는 보고도 있었다(Taubert, et al., 2010). 그러나 이 연구는 소뇌에 초점을 둔 것이 아니라 전체 뇌를 보는 접근방식을 사용하였고, 이와 같이 장기간 학습 후의 구조적 변화를 본 다른 추적 연구에서 소뇌 관련 결과가 보고된 바가 없어서 학습과 관련된 소뇌의 변화에 관한 결론을 내리기에는 근거가 미비하다. 소뇌의 기능적인 측면을 규명한 연구로는 비교적 단순한 특정 운동작업 수행 및 습득 도중 소뇌의 활성을 관찰한 기능적 자기공명 연구가 주를 이룬다(Doyon, et al., 2002, Flament, et al., 1996, Miall and Jenkinson, 2005, Wadden, et al., 2013, Grafton, et al., 1994).

소뇌와 운동기능 학습에 관한 구조적, 기능적 뇌영상 연구는 조금씩 이루어지고 있는 반면에, 소뇌와 언어적 학습에 관한 뇌영상 연구는 확인된 바 없다. 관련 분야의 선행 연구들은 소뇌의 언어적

기능을 보는 연구 수준에 머물고 있다. 예를 들면, 단어 생성, 의미적 판단 등의 단순한 언어 관련 작업을 시켰을 때 소뇌가 활성화 됨을 보고하였다(Stoodley and Schmahmann, 2009)(표 2). 이와 같은 연구 결과는 소뇌와 언어가 밀접한 관련이 있다는 점을 시사하였다. 그러나 이는 학습이 아닌 소뇌의 언어적 기능을 본 단면 연구를 통해 제시되고 있으며, 대부분 양전자 방출 단층촬영 또는 기능적 자기공명영상을 사용했고, 소뇌만 관심영역으로 본 연구가 아닌 뇌 전체를 보는 접근 방법이며 연구에 이용된 패러다임이 다양하지 않다는 한계가 있다. 또한 대부분의 연구 결과가 소뇌의 전반적인 구조 수준에서 보고되었으며(Petersen, et al., 1988, Schlosser, et al., 1998, Kim, et al., 1999, Price, et al., 1999, Dong, et al., 2000, Seger, et al., 2000, Gurd, et al., 2002, McDermott, et al., 2003, Xiang, et al., 2003), 소뇌 소엽의 세부구조 수준에서 차이를 밝힌 연구의 수는 매우 적었다(Stoodley, et al., 2012, Chen and Desmond, 2005a, Chen and Desmond, 2005b, Frings, et al., 2006, Hautzel, et al., 2009).

이와 같이 아직까지 소뇌와 학습을 다룬 연구는 주로 운동 기능에서만 이뤄졌고, 집중적인 언어적 학습 이후에 소뇌의 구조적인 변화를 본 연구는 이뤄지지 않고 있다. 따라서, 이를 탐구하기 위한 종적 추적 연구가 필요하다.

Table 2. Brain Imaging Studies on Language and Cerebellum

Authors (Year)	Subjects	n	Language learning	Methods	Results
Petersen et al. (1988)	Healthy right-handed participants	17	Frequent English noun acquisition	PET	↑ Activation in the **right lateral cerebellar** and LPC (when generated aloud an appropriate verb for each of several visually presented nouns)
Schlosser et al. (1998)	Healthy right-handed participants	12	Verbal fluency	fMRI	↑ Activation in the **right cerebellum**, LPC ↓ Responses in the posterior cingulate, extensive area of mesial, dorsolateral parietal, and superior temporal cortices
Kim et al. (1999)	Healthy right-handed participants	33	Word, face recognition memory in novel/familiar conditions	PET	Word recognition: ↑ Activation in the posterior portion of the left MTG, ITG, the middle portion of the left ITG, the left insula, the right IPL, and **both sides of the cerebellum**
Price et al. (1999)	German-English adult bilinguals	6	Translation, language switching	PET	Translation: ↑ Activation in the anterior cingulate, bilateral subcortical structures (irrespective of word frequency) ↑ Activation in the LAI, **left/medial cerebellum**, SMA (irrespective of word frequency, language, switching) ↑ Activation in the **right cerebellum** (low frequency words only) ↑ Activation in the left medial fusiform**, left/right ventral cerebella** (switching)
Dong et al. (2000)	Healthy right-handed Japanese participants	10	Japanese kana mirror reading	fMRI	Mirror reading compared to normal reading: ↑ Activation in the bilateral occipital regions, bilateral temporal regions, left frontal region, right superior parietal region, right caudate nucleus, and **right cerebellum**

Seger et al. (2000)	Healthy right-handed participants	7	Generating typical, atypical noun-verb relations	fMRI	↑ Activation in the LIPC, **right cerebellum** (when generated usual verbs to novel nouns, than to repeated nouns) ↑ Activity in the right MFG, SFG, left MFG, and **bilateral cerebellum** (when generated unusual verbs)
Gurd et al. (2002)	Healthy right-handed participants	11	Semantic categories vs. overlearned sequence	fMRI	↑ Activation in ACC bilaterally, left IFG, MFG bilaterally, frontal operculum bilaterally, and **cerebellar vermis** (when semantic category compared to overlearned sequence)
Noppeney and Price (2002)	Healthy right-handed native English speakers	12	Semantic decision	PET	↑ Activation in the IFG, paracingulate, **right lateral and medial cerebellum**
McDermott et al. (2003)	Healthy right-handed native English speakers	20	Semantic, phonological word lists	fMRI	Semantic and phonological processing: ↑ Activation in left IFC, left superior/middle temporal cortex, bilateral IFC, precuneus, left fusiform gyrus, and **right cerebellum**
Xiang et al. (2003)	Healthy native Chinese speakers	6	Semantic discrimination	fMRI	↑ Activation volume and intensity in the **right posterior-inferior cerebellum** (when target words were semantically related to the probe words)
Seki et al. (2004)	Healthy right-handed native Japanese speakers	19	Phonological manipulation (Vowel exchange vs. reading words and non-words)	fMRI	↑ Activation in **cerebellar vermis** (vowel exchange) ↑ Activation in posterior parts of the STS (auditory tasks)
Tieleman et al. (2005)	Healthy right-handed participants	22	Semantic, perceptual categorization	fMRI	↑ Activation in in left prefrontal, left lateral temporal, anterior cingulate and **right cerebellar areas** (both tasks)

Chen and Desmond (2005a)	Healthy right-handed men	17	Motoric rehearsal and verbal working memory tasks	fMRI	↑ Activation in left IFG (corresponding to Brodmann area 44), **bilaterally in the superior cerebellar hemisphere in lobule VI/Crus I** (both motoric rehearsal, working memory tasks) ↑ Activation in IPL, SMG, **inferior cerebellum** (only in working memory tasks)
Chen and Desmond (2005b)	Healthy right-handed native English speakers	15	Sternberg verbal working memory task, finger tapping task	fMRI	↑ Activation in opercular portions of the left IFG, bilateral precentral gyri, SMA, **right superior cerebellar hemisphere (VI/Crus I)**, occipital and fusiform gyri, and hippocampus (primarily encoding phase) ↑ Activation in the thalamus, and pontine brainstem (maximum during encoding phase) ↑ Activation in the left inferior parietal, **right cerebellar regions** (maximum during maintenance phase) ↑ Activation in the cingulate gyrus (encoding-maintenance-retrieval phases)
Frings et al. (2006)	Healthy participants	16	Verb generation, verb reading	fMRI	↑ Activation in **lobule HVI/Crus I of the right cerebellar hemisphere** (measure of verb generation) ↑ **Cerebellar activations in both left and right paravermal lobule VI** (measure of speech articulation)
Hautzel et al. (2009)	Healthy right-handed men	17	Verbal and abstract visual WM	fMRI	↑ Activations were found in **lobules VI, crus1, crus2, VIIB, VIII and IX and in the subsections 1/2, 3, 4/5, 6, 7 and 8 of the vermis** (verbal WM) ↑ Activations were found in **lobules VI, crus1, crus2, VIIB, VIII and IX and in the vermal subsections 3, 4/5, 6, 7, 8 and 9** (abstract WM) Small additional clusters in **left lobule IV/V** (verbal and abstract WM)

Xiong et al. (2009)	Healthy right-handed native Chinese speakers	12	Word generation and the verb generation task	fMRI	↑ Activation in the bilateral IFG, anterior cingutate, SMA, left MFG, precentral gyrus, partial nuclear groups of basal ganglia, bilateral insula, occipital lobe and **cerebellum**
Josse et al. (2009)	Healthy native English speakers	86	Naming/reading (semantic decision)	fMRI	Significant right >left language asymmetry in **cerebellum** Structural and language lateralization maps in the occipito-temporal, supramarginal, inferior frontal areas , and **cerebellum** Positive correlation: Which language was left or right lateralized and which GM density was lateralized
Stoodley et al. (2012)	Healthy right-handed men	9	Verb generation	fMRI	Engagement in **right cerebellar lobules VI-Crus I and a second cluster in lobules VIIB–VIIIA**
Pliatsikas et al. (2014)	Healthy participants (Greek-English L2 learners/ English native speakers)	39	Masked-priming task with regular and irregular prime-target pairs in English	fMRI	↑ Activation in pars opercularis, bilateral caudate nucleus, and the **right cerebellum** (regular pairs compared to irregular pairs)

The ↑ symbol indicates an increase and ↓ a decrease.

Abbreviations: ACC, anterior cingulate cortex; fMRI, functional magnetic resonance imaging; IFC, inferior frontal cortex; IFG, inferior frontal gyrus; IPL, inferior parietal lobule; ITG, inferior temporal gyrus; L2, second language; LAI, left anterior insula; LIPC, left inferior prefrontal cortex; Lobule HVI, lobulus simplex; LPC, left prefrontal cortex; MFG, middle frontal gyrus; MTG, middle temporal gyrus; SFG, superior frontal gyrus; SMA, supplementary motor area; SMG, supramarginal gyrus; STS, superior temporal sulcus; WM, working memory; PET, positron emission tomography.

4. 본 연구 학습 패러다임 소개

GRE (Graduate Record Examinations)는 외국 대학원 및 경영대학원에 진학하려는 사람들이 응시하는 시험이다. GRE 는 일반시험(General Test)과 생물학, 화학, 수학 등의 특정 분야의 지식을 평가하는 과목시험(Subject Test)으로 이루어져 있다.

GRE 일반시험은 2011 년도에 개정되었고, GRE 개정 일반시험의 구성은 언어논증(verbal reasoning), 수리논증(quantitative reasoning), 분석적 작문(analytical writing) 부분으로 나눠진다. 언어논증 영역은 문장의 같은 의미 찾기(sentence equivalence), 문단완성(text completion), 독해(reading comprehension) 문제로 이루어져 있고, 수리논증은 문제 해결(problem solving), 수리적 비교 문항(quantitative comparison) 등의 문제로 구성되어 있다(http://www.ets.org/gre).

GRE 점수는 언어논증, 수리논증 영역 각각 130-170 범위에서 1 점 단위로 평가되며, 분석적 작문 영역에서는 0-6 범위에서 0.5 점 단위로 점수가 평가된다.

GRE 의 언어논증 영역은 토플(Test of English as a Foreign Language; TOEFL)이나 토익(Test of English for International Communication; TOEIC) 같은 비영어권 국가 출신자들에게 영어 능력을 평가하는 시험과는 다르게, 주로 미국인들을 대상으로 하는 시험이기 때문에 출제되는 문제들의 수준이 상대적으로

높다(Stricker, 2004). 따라서 GRE 영어 평가 영역은 국내 학생들에게 비교적 생소하고 어려워, 이를 준비하는 과정에서 충분한 언어적 학습이 일어날 것으로 기대되며, 학습 정도를 평가하기에도 적합한 척도가 될 수 있다.

5. 연구의 목적 및 가설

본 연구에서는 건강한 젊은 성인을 대상으로 집중적인 언어적 학습 이후의 소뇌의 구조적 변화를 자기공명영상 및 복셀기반 형태분석을 이용하여 확인하려 하였다.

기존 뇌영상 연구에서 언어적 학습으로 인한 변화를 관찰한 연구 결과로는 하두정피질에서 회질 밀도(Lee, et al., 2007)와 해마 볼륨 및 좌측 중전두회, 하전두회, 상측두회의 대뇌피질(Martensson, et al., 2012) 증가 등 언어 관련 기능이 있다고 알려진 부위의 국소적인 구조 변화가 보고된 바가 있다. 한편, 소뇌가 언어적 기능에 관여한다는 지속되는 연구결과에도 불구하고(Price, et al., 1999, McDermott, et al., 2003, Frings, et al., 2006, Pliatsikas, et al., 2014), 언어적 학습을 통한 소뇌의 구조 변화에 대한 선행 연구는 확인하지 못하였다.

학습으로 인한 뇌의 구조적 변화를 관찰한 연구들은 대부분 복셀기반 형태분석 방법을 사용했는데, 분석 시 적용하는 템플릿이 전체 뇌를 기반으로 하기 때문에 대뇌보다 상대적으로 용적이 작고 구조가 다른 소뇌에서의 변화를 발견하기에는 민감도(sensitivity)가 떨어져 특화된 분석이 이뤄지지 않았을 가능성을 배제할 수 없다(Diedrichsen, 2006). 따라서 본 연구에서는 선행 전체 뇌 기반 연구의 한계점을 극복할 수 있는 소뇌 특화 템플릿을 이용하여, 언어적 학습 후의 소뇌의 변화를 확인하고자 하였다.

본 연구의 주 가설은 집중적인 학습 후에 학습 전보다 소뇌의 회질 밀도가 증가하는 부위가 있을 것으로 예상된다는 것이며, 부 가설은 학습에 의해 변화를 보인 부위의 소뇌 회질 밀도가 학습 정도와 관련성이 있을 것으로 예측된다는 것이다.

연구 방법

1. 연구 대상자

본 연구는 지역 광고를 통하여 모집한 지원자를 대상으로, 연구 참여 기준을 만족하는 총 48 명의 성인이 참여하였다. 본 연구의 참여 기준은 (1) 만 20-40 세의 건강한 남녀 성인; (2) Graduate Record Examinations (GRE) 공부를 해본 적이 없는 사람; (3) 연구 참여에 서면 동의한 사람이었다. 제외 기준으로는 (1) 정신질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version IV, DSM-IV)에 기반한 구조화된 임상 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID)(First, et al., 2012)에서 현재 또는 과거에 제 1 축 정신 질환이 진단된 사람; (2) 반사회적 인격 장애 또는 경계성 인격 장애에 해당하는 제 2 축 인격 장애가 있는 사람; (3) 고혈압 및 당뇨를 포함한 주요 신체적 질환이 있는 사람; (4) 신체 검진 및 실험실적 검사에서 임상적으로 유의한 이상이 발견된 사람; (5) 지능지수가 90 미만인 사람; (6) 체내 금속물질 삽입이나 폐소공포증 등 자기공명영상 촬영에 부적합한 금기 사항이 있는 사람이었다. 모든 연구 참여자에게 본 연구의 목적과 방법에 대해 설명한 다음 사전 서면 동의를 받았다.

2. 인구학적 및 임상적 특징 평가

본 연구는 학습 전과 학습 후의 방문에서 신체 검진, 실험실적 검사, 자가보고 설문, 임상적 면담을 통해 나이, 성별, 교육, 병력 등을 포함하는 인구학적 및 임상적 특징을 조사하고 평가하였고 뇌 자기공명영상 촬영을 수행하였다.

3. 학습 방법 및 평가 척도

언어적 학습 내용으로는 GRE 구성 부분 중에서 언어성 학습 정도를 평가할 수 있는 언어논증(verbal reasoning) 영역으로 선택하였다. 자세한 학습 내용 구성으로는 GRE 언어논증 영역에 대비하고 언어성 학습을 시키는 연구 목적에 따라 단어 암기에 비중을 높게 두었고 그 외에는 언어논증 영역의 강의 및 문제풀이로 이루어졌다.

학습은 하루 4 시간의 자습시간과 1 시간의 강의로 총 5 시간, 주 6 일, 약 한 달간 진행하였다. 학습 1 시간 마다 10 분씩 휴식시간을 주었고 휴식시간에는 학습장소의 창문을 열어 환기를 시켰다. 매일 GRE 에 빈번하게 출제되는 단어들을 평균 120 개씩 나누어 주고 암기하게 하였으며, 자습시간의 학습범위는 단어암기나 문제풀이로 제한하였다. 강의는 단어의 어원(etymology) 또는 언어논증 부분의 문제 유형별 풀이로 진행되었다.

학습 정도를 객관적으로 평가하기 위해, 연구 참여자들은 학습 일정이 시작하기 전과 학습 일정을 모두 마친 후 각각 1 회씩 실제 GRE 에 응시하였다. 또한 암기한 단어는 다음날 단어시험으로 평가를 하였고, 매 주 마지막 날에는 그 주에 주어진 단어를 포괄하는 누적 단어시험을 시행하였다. 강의에서 다룬 단어도 단어시험에 출제되었다. 또한 학습 분위기 조성을 위해 매일 출석 확인을 하였고, 학습 감독관이 항시 학습 장소에서 대기하였다.

참여자들의 학습 의욕을 높이기 위해 당일 단어시험 점수가 가장 높은 사람과 제 시간에 온 참여자들은 추첨을 통해서 소정의 식음료 쿠폰 등의 보상을 증정하였다.

학습을 평가하는 척도로는 언어논증(verbal reasoning) 영역의 백분위 점수(percentile score)를 사용했다. 백분위 점수는 시험 응시생의 점수보다 낮은 점수를 받은 응시생 수를 백분율로 나타낸 값이다. 예를 들어서 한 응시생이 언어논증 영역에서 90 점의 백분위 점수를 받았다면, 이 응시생은 시험에 응시한 90%의 응시자들 보다 시험을 잘 본 것이다. 백분위 점수는 0 부터 100 까지의 상대적인 점수로서 시험간 난이도를 고려할 수 없는 원점수에 비하여 변별력이 있고 비교하기 쉽다는 점에서 더 객관적인 측정 방법으로 쓰임으로 백분위 점수를 분석에 포함하였다.

4. 뇌 자기공명영상 데이터 획득 및 전처리

본 연구의 뇌 자기공명영상은 3.0 Tesla Philips Achieva System (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)을 통해서 획득하였다. T1-강조 영상(T1-weighted image)은 다음의 파라미터를 이용하여 시상면(sagittal) 방향으로 획득하였다: repetition time (TR) = 7.4 ms; echo time (TE) = 3.4 ms; slice thickness = 1 mm; field of view (FOV) = 22 cm; flip angle (FA) = 8°; number of slices = 180; number of excitations (NEX) = 1. 추가로 액체감약반전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상을 다음 파라미터를 이용하여 시상면 방향으로 획득하였다: TR = 8000 ms; TE = 332 ms; inversion time (TI) = 2400 ms; slice thickness = 1.2 mm; FOV = 25 cm; FA = 90°; number of slices = 280; NEX = 1. 모든 연구 참여자의 T1-강조 영상과 액체감약반전회복 영상은 영상의학과 전문의의 판독을 통하여 병리학적 이상 소견이 없는지 확인하였다.

T1-강조 영상의 전처리(preprocessing) 과정으로는 FMRIB Software Library (FSL) 5.0.2.1 버전(http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)을 이용하여 radiological convention 에서 neurological convention 으로 영상의 좌, 우 방향(orientation)을 반전시켰고, 각 복셀의 크기를 1 x 1 x 1 mm^3 으로 하여 3 차원 영상으로 재구성(reconstruction)한 데이터를 Analyze 포맷(Mayo Foundation, Rochester, MN, USA)으로 변환하였다. 그 다음 T1-강조 영상을 MRIcro 1.39 Build 5 버전(Chris

Roden, Columbia, SC, USA;

http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mrico/mricro)을 이용하여 전교련(anterior commissure)에 x, y, z 좌표를 각각 0 으로 하여 원점(origin)으로 설정하였다. 이와 같은 절차를 통해 처리된 T1-강조 영상 데이터는 전처리 과정이 맞게 되었는지 재차 확인한 후 다음 분석 과정에 사용되었다.

5. Spatially Unbiased Infra-tentorial Template (SUIT)를 이용한 복셀기반 형태분석

복셀기반 형태분석(voxel-based morphometry)은 연구 참여자에게서 획득한 각각의 고해상도의 뇌영상을 공간 정규화(spatial normalization), 회질, 백질, 뇌척수액 분할(segmentation) 및 편평화(smoothing) 과정을 거쳐 생성된 결과물에서 통계적 분석을 통해 각각의 복셀을 비교하는 분석 방법이다(Ashburner and Friston, 2000).

앞서 언급한 공간 정규화 과정은 각각의 뇌영상을 특정 템플릿에 정합하기 때문에 템플릿의 역할이 중요하다. 복셀기반 형태분석에서 가장 많이 사용하고 있는 International Consortium for Brain Mapping 152 (ICBM 152) 템플릿은 성인 152 명의 구조적 영상을 전체 뇌용적과 방향을 보정하고 평균화하여 만들어졌기 때문에, 대뇌에 비해 용적이 적은 소뇌에는 구조적 정렬이 잘 되지 않는 한계점이 있었다(Diedrichsen, 2006). 따라서 본 연구는 이런 한계점을 극복하기 위해 성인 20 명에서 획득한 고해상도 뇌영상으로 만들어진 소뇌 및 뇌간의 템플릿인 spatially unbiased infra-tentorial template (SUIT)을 소뇌 복셀기반 형태분석에 사용하였다(Diedrichsen, 2006). SUIT 는 천막하부(infra-tentorial) 구조들을 비선형 아틀라스 생성 알고리즘(nonlinear atlas generation algorithm)에 따라 Montreal Neuroloic Imaging (MNI) 공간에

정렬시켜 공간적으로 비편향적(spatially unbiased)인 템플릿이다(Diedrichsen, 2006).

본 연구에서는 MATLAB 7.9.0 버전(The MathWorks, Natick, MA, USA)에서 구현되는 Statistical Parametric Mapping 5 버전(SPM; http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)에서 SUIT Toolbox 2.4 버전(http://www.icn.ucl.ac.uk/motorcontrol/imaging/suit.htm)을 이용하였다.

소뇌 복셀기반 형태분석은 다음과 같은 과정을 통해 수행하였다: (1) 분리(isolation): Ashburner 의 알고리즘을 이용하여 회질, 백질, 뇌척수액을 분할하고(Ashburner and Friston, 2000, Ashburner and Friston, 2005), 전체 T1-강조 영상에서 천막하부 구조들만 잘라낸 영상 및 소뇌와 뇌간 부위가 포함될 확률을 계산하여 만든 분류 맵(classification map)을 생성한다; (2) 정규화(normalization): 분리 과정 후 영상을 SUIT 아틀라스 템플릿에 공간 정규화 한다(Ashburner and Friston, 1999); (3) 재분할(reslice): 정규화 단계에서 생성된 비선형적 변형 맵(nonlinear deformation map)에 포함된 비선형적 정렬 과정에서 생긴 변형 정도 정보를 이용하여 새로운 아틀라스 공간에 재구성 한다; (4) 평활화(smoothing): 재분활 과정을 마친 소뇌와 뇌간의 회질 영상을 적절한 반높이너비(full width at half maximum, FWHM)를 갖는 가우시안 등방형 커널(Gaussian isotropic kernel)을 씌워 평활화 하였다. 본 연구에서는 기존의 SUIT 를 이용한 선행 연구에서

사용한 기준과 같이 4mm 반높이너비의 가우시안 등방형 커널을 적용하였다(D'Agata, et al., 2011, Kühn, et al., 2012, Küper, et al., 2012).

6. 통계 분석

본 연구에서는 학습 전과 학습 후의 소뇌 회질 밀도 변화를 비교하기 위해 SPM 5 에서 복셀기반 형태분석 방법을 적용하고 통계 분석을 실시하였다.

분석에 포함할 소뇌가 아닌 다른 영역이 포함될 가능성을 줄이기 위해 마스크를 이용하여 분석 외의 영역을 제외시켰다. 분석에 사용된 마스크는 FSL 에 포함된 fslmaths 프로그램을 이용하여 SUIT Toolbox 에서 제공하는 템플릿에서 하위 12% 강도(intensity)에 해당되는 복셀을 제외한 후 바이너리 마스크(binary mask)로 생성하였다. 강도 수준은 역치 수준을 다양하게 하여 만들어진 바이너리 마스크들과 SUIT 에서 제공하는 템플릿을 육안으로 비교하여 가장 일치도가 높은 12%로 결정하였다. 본 연구의 관심 영역인 소뇌에 초점을 두기 위해 뇌간 부위는 분석에 포함하지 않았다.

그 다음 MATLAB 을 이용하여 해당 마스크 영역 내에 포함된 소뇌 회질 복셀의 강도값을 추출한 뒤 각 복셀에 대해 혼합선형회기모형(mixed effects regression model)을 적용하여 통계 분석을 수행하였다. 각 복셀에 대한 혼합선형회귀모형의 결과 중 z, p 값을 추출하여 MATLAB 에서 본 연구에서 설정한 uncorrected $p < 0.01$ 수준에서 통계적으로 유의미한 것으로 나타난 값들로 z, p 맵을 각각 생성하였다. 바이너리 마스크를 사용하여 추출된 31,141

개 소뇌 회질 복셀을 통계적 보정 없이 비교할 경우 심각한 다중 비교(multiple comparison) 문제가 발생할 수 있는 확률이 높기 때문에(Bennett, et al., 2009, Marroquin, et al., 2011), 본 연구에서는 다중 비교 보정을 위하여 AFNI 에 포함된 AlphaSim 프로그램을 이용하여 몬테카를로 시뮬레이션(Monte Carlo simulation)을 통한 임의순열검정(random permutation test) 방법을 사용하였다(Ward, 2000). 총 10,000 번의 몬테카를로 시뮬레이션을 2 mm 의 반높이너비, uncorrected $p < 0.01$ 수준에서 통계적 보정 효과를 얻을 수 있었다.

학습 후의 소뇌 회질 밀도 변화와 언어적 학습과의 상관관계를 알아보기 위해, 유의미한 차이를 보인 군집에서 추출한 평균 강도값과 언어논증 백분위 점수 차이 간의 피어슨 상관관계분석(Pearson's correlation analysis)을 수행하였다.

본 연구 통계 분석은 SPM5 와 Stata/SE 12.1 버전(StataCorp, College Station, TX, USA)을 이용하였다.

결과

1. 인구학적 특징 및 임상적 평가 결과

본 연구에 참여한 총 48 명의 연구 참여자의 인구학적 특징 및 GRE 점수는 표 4 에 요약되어 있다. 평균 나이는 24.2 세(표준편차 2.9) 였으며, 남성은 27 명, 여성은 21 명 이었다. 신경영상의학과 전문의의 T1-강조 영상과 액체감약반전회복 영상 판독 결과 뇌의 병리학적 이상소견이 있는 참여자는 없었다.

Table 3. Demographic Information and GRE Scores of the Study Participants

	Study Participants (n=48)			
Demographics	**Mean (SD) or n (%)**		**Range**	
Age (years)	24.2 (2.9)		18.4 - 36.9	
Sex, male (%)	27 (56.3)		NA	
Education (years)	15.5 (1.3)		12 - 18	
Handedness, right (%)	42 (87.5)		NA	
GRE Scores	Pre-learning	Post-learning	Pre-learning	Post-learning
Verbal Reasoning (% below)	144.6 (26.3)	149.3 (43.4)	132 - 158	136 - 164

Pre-learning GRE scores were missing from two participants. One participant took the test but accidentally canceled the scores, while the other participant could not take the test due to technical difficulties with the computer at the test site. Post-learning GRE scores were missing from four participants. The same participant who had technical difficulties failed to reschedule the test. Two participants took the test but accidentally canceled the scores, while one participant arrived late to the test center and was denied to take the test.

Abbreviations: GRE, Graduate Record Examinations, SD, standard deviation.

2. 학습에 따른 소뇌 회질 밀도의 변화

학습 전과 학습 후 방문 사이의 평균 기간은 54 일이었다. 소뇌 회질 밀도를 통계적으로 분석한 결과, 소뇌 후엽에 위치한 3 개의 군집에서 유의한 소뇌 회질 밀도의 변화가 관찰되었다(표 4, 그림 2, 3, 4). 소뇌 회질 밀도가 유의하게 증가된 군집은 우측 Crus I 소엽(크기 = 120 mm^3, 최대 z 값 = 3.62; 최대 z 값의 MNI 좌표 x = -32, y = -74, z = -35; $p < 0.01$, corrected), 좌측 Crus I 소엽(크기 = 96 mm^3, 최대 z 값 = 3.63; 최대 z 값의 MNI 좌표 x = 14, y = -82, z = -25; $p < 0.01$, corrected), 좌측 Crus II 소엽(크기 = 104 mm^3, 최대 z 값 = 3.31; 최대 z 값의 MNI 좌표 x = 30, y = -78, z = -45; $p < 0.01$, corrected)이었다. 소뇌 회질 밀도가 유의하게 감소된 부위는 없었다.

좌측 Crus I 에서 발견된 군집에서의 학습 전과 학습 후의 평균 회질 밀도 변화와 백분위 점수 차이와의 상관관계를 분석한 결과 $r = 0.32$, $p = 0.04$ 으로 군집에서의 회질 밀도 변화와 백분위 점수 차이 사이에 유의한 양의 상관관계가 확인되었다. 또한 우측 Crus I 에서도 $r = 0.35$, $p = 0.02$ 으로 회질 밀도 변화와 백분위 점수 차이 사이에 유의한 양의 상관관계가 확인되었다. 좌측 Crus II 에서는 유의한 상관관계가 발견되지 않았다($r = -0.01$, $p = 0.93$). 소뇌 회질 밀도 차이가 발견된 세 군집의 평균 회질 밀도 변화와

점수 차이에 대해서는 유의한 상관관계가 나타났다($r = 0.38$, $p = 0.01$)(표 5).

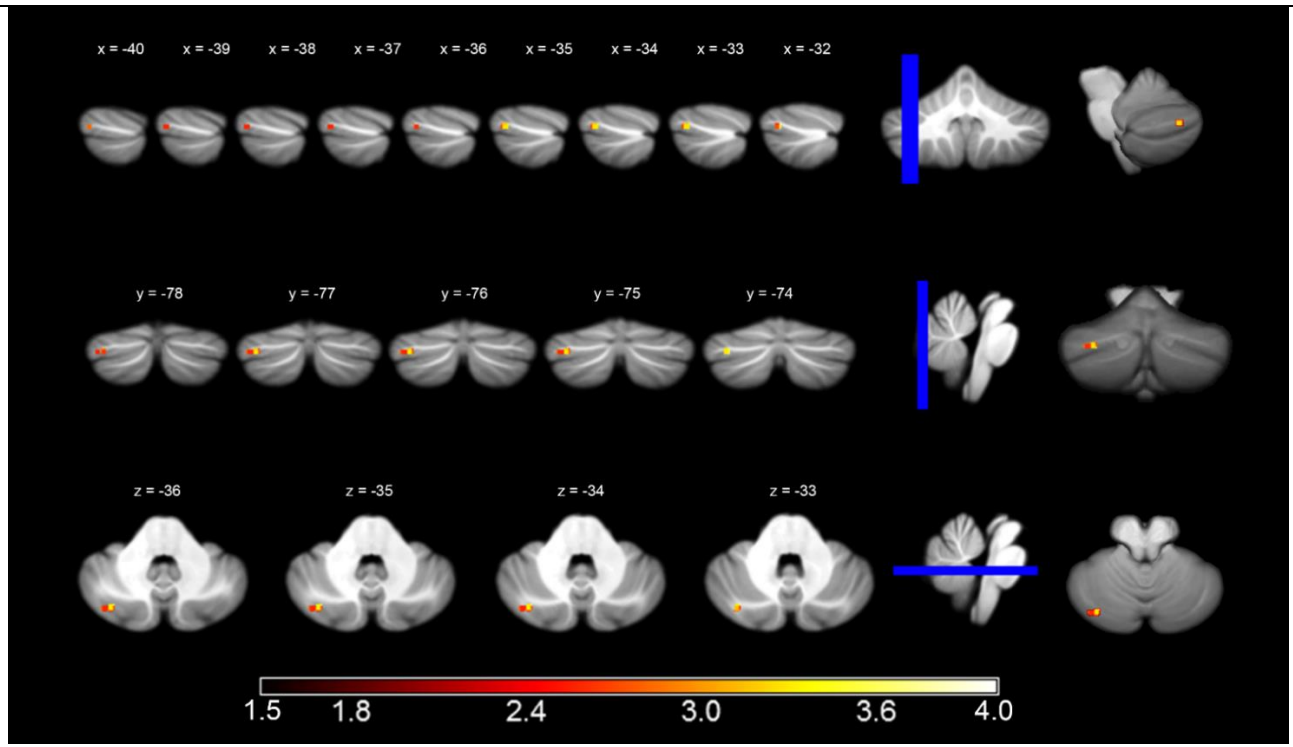
Table 4. Cluster Regions in the Cerebellum with Significantly Greater Gray Matter Density in Relation to Language-related Learning

Region	Cluster size		Peak MNI Coordinate, mm			Maximum z score
	Voxel Count	Volume (mm^3)	x	y	z	
Right Crus I	15	120	-32	-74	-35	3.62
Left Crus I	12	96	14	-82	-25	3.63
Left Crus II	13	104	30	-78	-45	3.31

Mixed-effects model was used to investigate longitudinal changes of gray matter density. The resulting maps were thresholded with uncorrected $p < 0.01$. Correction for multiple comparison was done using Monte Carlo simulation, yielding a corrected threshold of $p < 0.01$. There was no significant clusters of decreased gray matter density.

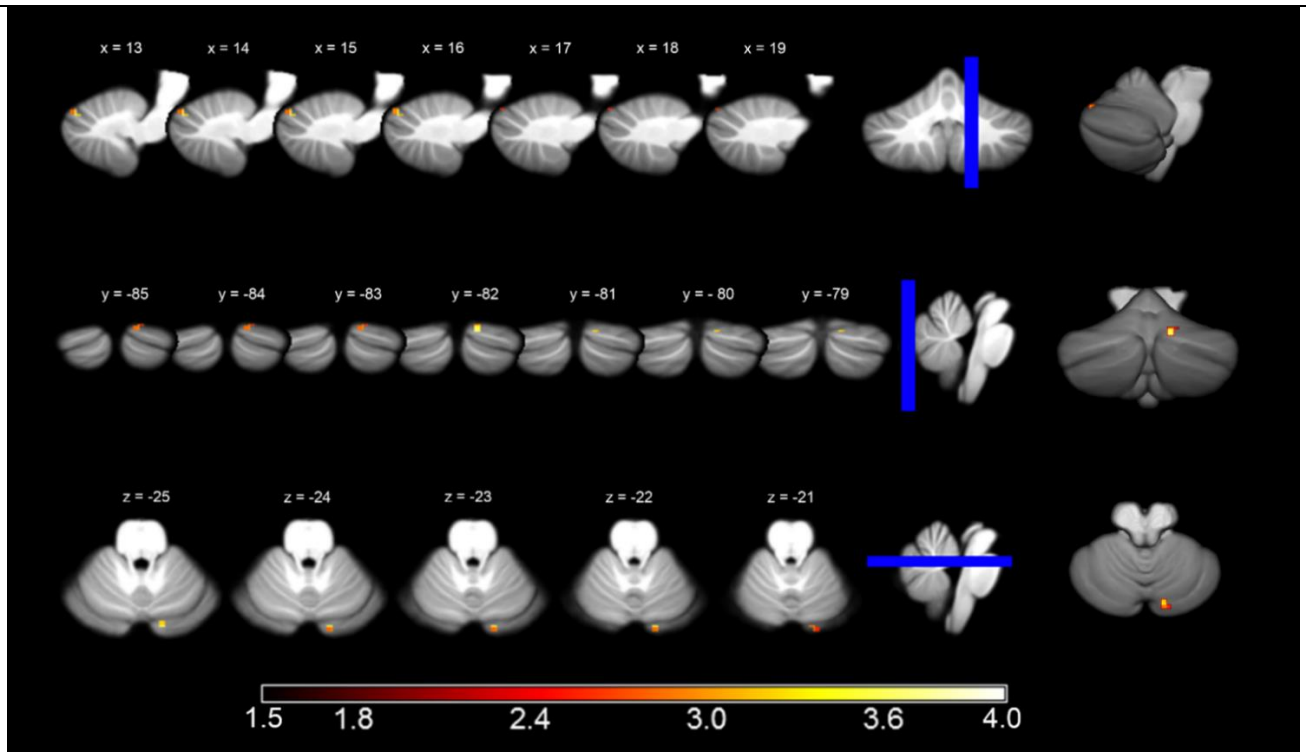
Abbreviation: MNI, Montreal Neurological Institute.

Figure 2. Significant Cerebellar Gray Matter Density Changes in the Right Crus I



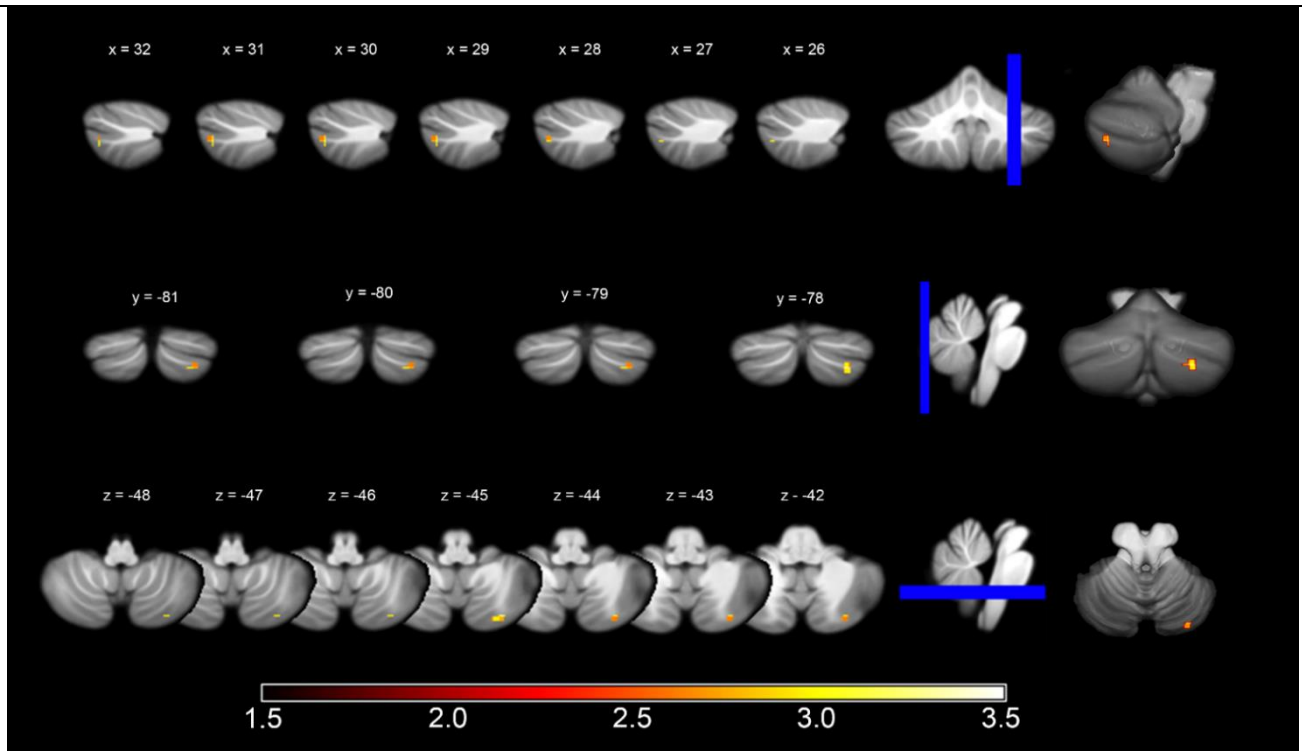
The significant clusters of gray matter increases in the Right Crus I are presented ($p < 0.01$, corrected). Mixed-effects model was used to investigate longitudinal changes of gray matter density. For multiple comparison correction, Monte Carlo simulation was performed using the AFNI AlphaSim program. Images are displayed in radiological convention: the left side of the image corresponds to the right side of the brain. Each row of the numbers indicate the x, y, z MNI coordinate, respectively. The color bar represents z-score values.

Figure 3. Significant Cerebellar Gray Matter Density Changes in the Left Crus I



The significant clusters of gray matter increases in the Left Crus I are presented ($p < 0.01$, corrected). Mixed-effects model was used to investigate longitudinal changes of gray matter density. For multiple comparison correction, Monte Carlo simulation was performed using the AFNI AlphaSim program. Images are displayed in radiological convention: the left side of the image corresponds to the right side of the brain. Each row of the numbers indicate the x, y, z MNI coordinate, respectively. The color bar represents z-score values.

Figure 4. Significant Cerebellar Gray Matter Density Changes in the Left Crus II



The significant clusters of gray matter increases in the Left Crus II are presented ($p < 0.01$, corrected). Mixed-effects model was used to investigate longitudinal changes of gray matter density. For multiple comparison correction, Monte Carlo simulation was performed using the AFNI AlphaSim program. Images are displayed in radiological convention: the left side of the image corresponds to the right side of the brain. Each row of the numbers indicate the x, y, z MNI coordinate, respectively. The color bar represents z-score values.

Table 5. Correlations of Cluster Regions in the Cerebellum and Percentile Score Changes of the GRE Verbal Reasoning Section

Region	Percentile Score Changes	
	r	p
Right Crus I	0.35	0.02
Left Crus I	0.32	0.04
Left Crus II	-0.01	0.93

Pearson's correlation coefficient was calculated between mean density values obtained from each significant cluster and percentile score changes of the GRE verbal reasoning section.

고찰

1. 연구 결과 요약

본 연구는 집중적인 언어적 학습에 의한 소뇌 회질 밀도 변화를 조사하기 위해, 건강한 성인을 대상으로 약 한 달간 높은 수준의 영어 단어 암기 등의 언어적 학습을 수행하였다. 소뇌에 특화된 템플릿을 이용하여 복셀기반 형태분석을 수행한 결과 집중적으로 언어적 학습을 시켰을 때 양측 Crus I 소엽과 좌측 Crus II 소엽에서 유의한 소뇌의 회질 밀도가 증가하였다. 또한, 소뇌 회질 밀도와 GRE 언어논증 영역의 백분위 점수와의 관련성을 분석하였을 때, 학습 전과 학습 후의 양측 Crus I 소엽의 회질 밀도 변화와 언어논증 백분위 점수 차이 사이에 유의한 양의 상관관계가 관찰되었다. 이는 즉 학습 전과 학습 후의 언어논증 백분위 점수 증가 차이가 클수록 회질 밀도 변화 정도가 컸음을 의미한다. 그러나 좌측 Crus II 소엽의 회질 밀도 변화는 언어논증 백분위 점수 증가 차이와 상관관계가 없는 것으로 나타났다.

2. 연구 결과의 고찰

본 연구에서 학습 후의 시험 점수 차이와 회질 밀도 변화 차이가 양의 상관관계를 나타낸 것은, 학습에 의해 소뇌의 회질 밀도가 변했다고 해석 할 수 있다. 또한, 회질 밀도가 증가되고 시험 점수 차이와 유의한 상관관계가 관찰된 Crus I 소엽은 언어, 언어성 작업기억, 수행기능, 감정 조절 등의 고위 기능이 있는 것으로 알려져 있다(Stoodley and Schmahmann, 2009). 한편, 회질 밀도 증가는 관찰되었지만 시험 점수 차이와 유의한 상관관계가 없었던 좌측 Crus II 소엽은 공간적(spatial) 기능이 있다고 알려진 바는 있으나 언어 기능은 확인된 바가 없는 것으로 알려져 있다(Stoodley and Schmahmann, 2009). 따라서 Crus I 의 구조적 변화는 언어적 학습에 의해 유발된 것일 가능성이 높다고 해석할 수 있다.

기존 연구에서 소뇌는 언어와 밀접한 관계가 있으며 고차원적인 언어 기능이 있는 것으로 알려진 바가 있다(Stoodley and Schmahmann, 2009, Strick, et al., 2009, Desmond and Fiez, 1998, Stoodley, 2012). 소뇌의 언어 기능은 고차원적이기 때문에 소뇌 손상으로 인한 언어적 문제를 기존에 쓰이던 표준 언어성 검사에서 잡아내지 못하고, 또한 소뇌에 손상이 있을 때 운동기능 장애가 먼저 뚜렷하게 나타나기 때문에 이로 인해 언어 기능 손상 발견이 간과되었을 가능성이 있다(Cook, et al., 2004).

대뇌에서 언어와 관련하여 중추적인 역할을 하는 부위는 브로카 영역(Broca's area)과 베르니케 영역(Wernicke's area)이 있고, 기능으로는 브로카 영역은 발성 등 언어 산출에 관여하고 베르니케 영역은 언어 해석에 관여한다고 알려져 있다. 선행연구에 따르면 소뇌는 언어와 관련된 이러한 역할 보다는 언어 정보처리 등과 같은 고차원적인 기능에 관여한다고 한다(Murdoch, 2010). 이는 소뇌와 대뇌의 구조적 연관성과 소뇌에 손상이 있는 환자들에서 관찰되는 언어 장애 및 문제 보고들이 뒷받침을 한다.

소뇌피질은 해부학적으로 대뇌피질과 밀접한 연결성이 있다고 알려져 있다. 전두엽(prefrontal), 두정엽(parietal), 측두엽(temporal)등의 피질에서 시작한 신경섬유들은 피드포워드(feedforward)의 프로젝션을 형성해, 피질교뇌소뇌로(cortico-ponto-cerebellar pathway)와 피질올리브소뇌로(cerebro-olivo-cerebellar pathway)을 통해 소뇌로 전달된다. 이는 소뇌 심부핵, 특히 치상핵(dentate nucleus)을 통해 시상핵(thalamic nucleus)으로 옮겨지고 다시 대뇌피질(cerebral cortex)로 옮겨진다(Schmahmann, 1996, Middleton and Strick, 2000). 특히 본 연구에서 변화가 있었던 Crus I 소엽을 포함한 후외측 소뇌 소엽은 해부학적으로 전두엽과 밀접한 연결성을 가지는 부위로 알려져 있다(Stoodley, 2012). 이와 같은 소뇌와 대뇌의 구조적 연결성은 소뇌가 언어를 포함한 고차원적 행동의 구성, 형성 그리고 실행에 활발하고 직접적으로 관여하고 있다는 것을 보여준다.

소뇌의 손상이 있는 환자들에서 언어 산출 과정에서 오차 검출(error detection) 작업, 의미(semantics) 및 구문(syntax) 부분(Fiez, et al., 1992), 새로운 단어 연관성(verbal associations) 습득(Bracke-Tolkmitt, et al., 1989), 음성학적(phonological), 의미론적(sematic) 단어 유창성 검사(Leggio, et al., 2000) 에 문제가 관찰되었고 실문법증(agrammatism)(Silveri, et al., 1994)과도 연관되어 있다고 보고했다. 이와 같은 연구결과를 통해서 소뇌가 언어적 기능에 관여하는 것을 알 수 있다.

흥미롭게도 소뇌 손상으로 인해 손실된 언어적 기능들이 본 연구에서 GRE 언어논증 영역 학습을 할 때 영어 단어를 외우고, 문제유형대로 문제를 풀 때 유의어를 찾고, 문장의 의미를 이해하는데 필요한 기능들과 서로 중복된다. 이는 본 연구에서 밝힌 언어적 학습으로 인해 증가된 소뇌 회질 밀도 변화 결과에 뒷받침이 된다.

이러한 뇌 구조적, 기능적 변화에 대해 그 동안 많은 가설이 제시되어 왔으나, 이의 기반이 되는 구체적 분자 및 세포학적 기전은 아직 밝혀져 있지 않다. 동물 실험을 통해 퍼킨제 세포와 평행 섬유에 지속적인 자극이 소뇌 회질의 변화를 일으킨다고 보고되었고(Seger, et al., 2000), 최근 동물 실험 및 분자적 수준의 실험을 통해 칼슘(calcium)이 소뇌의 신경가소성에 중요한 역할을 한다고 규명하여 그 연구결과가 주목되고 있다(Lamont and Weber, 2012).

3. 본 연구의 장점 및 의의

본 연구는 건강한 성인에서 집중적인 언어적 학습으로 인한 소뇌 회질 밀도의 변화를 관찰한 최초의 추적 연구이다. 기존 연구에서 소뇌와 언어와의 연관성을 보고한 연구들은 있지만, 언어적 학습이 구조적 변화를 일으킨다는 연구는 이뤄지지 않았다. 이는 처음으로 추적 연구에서 언어적 학습이 소뇌의 구조적 변화를 유발하는 근거를 제시하였다.

SUIT 는 소뇌에 특화된 공간 비편향적인 템플릿으로, 기존의 복셀기반의 형태 분석에서는 소뇌의 세분화된 구조에 적합한 템플릿을 사용하지 않아 소뇌의 변화까지 발견하지 못하는 한계점을 보안하려 하였다. SUIT 의 최대 장점은 공간적으로 비편향적이라는 특징인데 이는 기존의 MNI 공간을 그대로 유지할 수 있어서 분석에 편리하다.

앞서 언급되었던 학습으로 인한 뇌의 구조적 변화를 밝힌 선행 연구 중 대다수가 단면 연구에 속한다. 단면 연구는 어느 한 시점에서의 관련성에 대한 분석은 할 수 있으나, 변화를 관찰하거나 이에 대한 인과 관계를 밝히기는 어렵다(Koepsell, 2001). 본 연구에서는 추적 연구 디자인으로 이런 단면 연구의 한계점을 보안하였다.

4. 본 연구의 한계점 및 추후 연구 방향

본 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 먼저, 본 연구의 학습방법은 영어단어 암기, GRE 실전 문제 풀기 등으로 언어적 학습이라는 폭 넓은 범위에서 특정 범위에 해당 될 수 있다. 이는 즉 제 2 언어 습득을 포함한 다른 언어적 학습의 본질(nature)과는 다를 수 있다. 따라서, 다른 언어적 학습 방법을 사용하는 연구에도 보편화될 수 있는지 후속 연구가 필요하다. 또한, 소뇌는 운동협응, 언어 외에도 다양한 고위 기능이 있을 것으로 제시되고 있으니, 언어적 학습 외의 다른 학습을 한 후 소뇌의 구조적 변화를 관찰하는 후속 연구도 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 학습 구성은 약 한 달간 하루에 5 시간씩 단어 암기, 언어논증 영역 기출 문제 풀기 등으로 이루어져 언어적 학습 비중이 가장 컸을 것으로 예상한다. 그러나 정해진 시간 외의 시간에는 개인적으로 GRE 의 다른 영역인 수리논증 부분이나 다른 과목 공부를 했을 가능성도 있음으로 언어적 학습 만으로 제한되지 않았을 수도 있다. 후속 연구에는 학습 유형을 특정 방식으로 제한하여 인과 관계를 더 확실히 할 수 있는 연구 설계가 필요하다.

참여자들이 대부분 대학생인 점을 고려해서 방학기간 동안에 연구를 진행하였지만 학습 시작 시점이 종강 시기와 차이가 많이 나지 않아 학기 수업에서의 학습효과가 남아있었을 수도 있다. 이는 후속 연구에서 소뇌 구조적 변화에 영향을 줄 수 있는 운동량,

다른 종류의 학습 여부 등의 정보를 획득하면 보완할 수 있을 것이다. 또한, 본 연구에서 변화된 것으로 나타난 부위의 변화가 학습기간 이후에도 지속적으로 유지되는지 확인하기 위하여 일정기간 이후에 추가적인 뇌영상 촬영을 통한 추적 연구가 필요하다.

방법론적 측면에서는 본 연구의 관심영역(region of interest)인 소뇌에 초점을 두고 소뇌의 정교한 구조에 특화된 템플릿을 이용하여 소뇌의 구조적 변화를 관찰하였다. 이로써, 소뇌의 회질 밀도의 변화를 자세히 관찰할 수는 있었지만, 대뇌에서의 구조적 변화나 소뇌와 대뇌의 연결성 등은 확인하지 못하였다. 따라서, 소뇌-대뇌 채널의 연결성 또는 독립적으로 대뇌에서 관찰된 구조적 변화와 소뇌에서 관찰된 변화와의 연관성을 보는 후속 연구가 필요하다.

더 나아가 본 연구에서 이용한 복셀기반의 형태분석 방법은 뇌의 구조적인 차이나 변화를 생체 내(in-vivo)에서 관찰할 수 있는 장점이 있지만, 결과를 해석하는 단계에서는 세포적 수준의 변화를 시사하는 수준까지이다. 따라서 후속 연구에는 세포적, 유전자 수준의 변화를 측정할 수 있다면 더욱 종합적인 설명을 할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Domjan M and Burkhard B (1982) The principles of learning and behavior. Brooks/Cole Pub. Co., Monterey, CA.

2. Hinton GE and Nowlan SJ (1987) How learning can guide evolution. Complex systems 1:495-502.

3. Nolfi S and Floreano D (1999) Learning and evolution. Autonomous robots 7:89-113.

4. Tramontin AD and Brenowitz EA (2000) Seasonal plasticity in the adult brain. Trends in neurosciences 23:251-258.

5. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U and May A (2004) Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. Nature 427:311-312.

6. Draganski B, Gaser C, Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Buchel C and May A (2006) Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. Journal of neuroscience 26:6314-6317.

7. Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, Buechel C and May A (2008) Training-induced brain structure changes in the elderly. Journal of neuroscience 28:7031-7035.

8. Chang Y (2014) Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. Frontiers in human neuroscience 8.

9. Ilg R, Wohlschlager AM, Gaser C, Liebau Y, Dauner R, Woller A, Zimmer C, Zihl J and Muhlau M (2008) Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: A combined functional and

morphometric magnetic resonance imaging study. Journal of neuroscience 28:4210-4215.

10. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS and Frith CD (2000) Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America 97:4398-4403.

11. Mechelli A, Crinion JT, Noppeney U, O'Doherty J, Ashburner J, Frackowiak RS and Price CJ (2004) Neurolinguistics: Structural plasticity in the bilingual brain. Nature 431:757.

12. Klein D, Mok K, Chen JK and Watkins KE (2014) Age of language learning shapes brain structure: A cortical thickness study of bilingual and monolingual individuals. Brain and language 131:20-24.

13. Lee H, Devlin JT, Shakeshaft C, Stewart LH, Brennan A, Glensman J, Pitcher K, Crinion J, Mechelli A, Frackowiak RS, Green DW and Price CJ (2007) Anatomical traces of vocabulary acquisition in the adolescent brain. Journal of neuroscience 27:1184-1189.

14. Martensson J, Eriksson J, Bodammer NC, Lindgren M, Johansson M, Nyberg L and Lovden M (2012) Growth of language-related brain areas after foreign language learning. Neuroimage 63:240-244.

15. Amunts K, Schlaug G, Jancke L, Steinmetz H, Schleicher A, Dabringhaus A and Zilles K (1997) Motor cortex and hand motor skills: Structural compliance in the human brain. Human brain mapping 5:206-215.

16. Gaser C and Schlaug G (2003) Brain structures differ between musicians and non-musicians. Journal of neuroscience 23:9240-9245.

17. Golestani N, Molko N, Dehaene S, LeBihan D and Pallier C (2007) Brain structure predicts the learning of foreign speech sounds. Cerebral Cortex 17:575-582.

18. Osterhout L, Poliakov A, Inoue K, McLaughlin J, Valentine G, Pitkanen I, Frenck-Mestre C and Hirschensohn J (2008) Second-language learning and changes in the brain. J Neurolinguistics 21:509-521.

19. Han Y, Yang H, Lv YT, Zhu CZ, He Y, Tang HH, Gong QY, Luo YJ, Zang YF and Dong Q (2009) Gray matter density and white matter integrity in pianists' brain: A combined structural and diffusion tensor MRI study. Neuroscience letters 459:3-6.

20. Hyde KL, Lerch J, Norton A, Forgeard M, Winner E, Evans AC and Schlaug G (2009) Musical training shapes structural brain development. Journal of neuroscience 29:3019-3025.

21. Jacini WF, Cannonieri GC, Fernandes PT, Bonilha L, Cendes F and Li LM (2009) Can exercise shape your brain? Cortical differences associated with judo practice. Journal of science and medicine in sport 12:688-690.

22. Jancke L, Koeneke S, Hoppe A, Rominger C and Hanggi J (2009) The architecture of the golfer's brain. PLoS One 4.

23. Park IS, Lee KJ, Han JW, Lee NJ, Lee WT, Park KA and Rhyu IJ (2009) Experience-dependent plasticity of cerebellar vermis in basketball players. Cerebellum 8:334-339.

24. Richardson FM, Thomas MS, Filippi R, Harth H and Price CJ (2010) Contrasting effects of vocabulary knowledge on temporal and parietal brain structure across lifespan. J Cogn Neurosci 22:943-954.

25. Taubert M, Draganski B, Anwander A, Muller K, Horstmann A, Villringer A and Ragert P (2010) Dynamic properties of human brain structure: Learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. Journal of neuroscience 30:11670-11677.

26. Bezzola L, Merillat S, Gaser C and Jancke L (2011) Training-induced neural plasticity in golf novices. Journal of neuroscience 31:12444-12448.

27. Park IS, Lee NJ, Kim TY, Park JH, Won YM, Jung YJ, Yoon JH and Rhyu IJ (2012) Volumetric analysis of cerebellum in short-track speed skating players. Cerebellum 11:925-930.

28. Di Paola M, Caltagirone C and Petrosini L (2013) Prolonged rock climbing activity induces structural changes in cerebellum and parietal lobe. Human brain mapping 34:2707-2714.

29. Herrup K and Kuemerle B (1997) The compartmentalization of the cerebellum. Annual review of neuroscience 20:61-90.

30. Citow JS, Macdonald RL and Refai D (2010) Comprehensive neurosurgery board review. Thieme, New York, NY.

31. Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A and Petrides M (1999) Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. Neuroimage 10:233-260.

32. Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E and Ramnani N (2009) A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. Neuroimage 46:39-46.

33. Ivry RB and Keele SW (1989) Timing functions of the cerebellum. Journal of cognitive neuroscience 1:136-152.

34. McCormick DA and Thompson RF (1984) Neuronal responses of the rabbit cerebellum during acquisition and performance of a classically conditioned nictitating membrane-eyelid response. Journal of neuroscience 4:2811-2822.

35. Molinari M, Leggio MG, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri MC and Petrosini L (1997) Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. Brain 120:1753-1762.

36. Schmahmann JD and Sherman JC (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain 121:561-579.

37. Aoki S, Sato Y and Yanagihara D (2013) Lesion in the lateral cerebellum specifically produces overshooting of the toe trajectory in leading forelimb during obstacle avoidance in the rat. Journal of neurophysiology 110:1511-1524.

38. Stoodley CJ and Schmahmann JD (2009) Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. Neuroimage 44:489-501.

39. Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, Nobezawa S and Futatsubashi M (1999) Brain activation during maintenance of standing postures in humans. Brain 122:329-338.

40. Kasahara M, Menon DK, Salmond CH, Outtrim JG, Taylor Tavares JV, Carpenter TA, Pickard JD, Sahakian BJ and Stamatakis EA (2010) Altered functional connectivity in the motor network after traumatic brain injury. Neurology 75:168-176.

41. Spencer RM, Verstynen T, Brett M and Ivry R (2007) Cerebellar activation during discrete and not continuous timed movements: An fMRI study. Neuroimage 36:378-387.

42. Schmahmann JD and Caplan D (2006) Cognition, emotion and the cerebellum. Brain 129:290-292.

43. Stoodley CJ, Valera EM and Schmahmann JD (2012) Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. Neuroimage 59:1560-1570.

44. Kim SG, Ugurbil K and Strick PL (1994) Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. Science 265:949-951.

45. Middleton FA and Strick PL (1994) Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. Science 266:458-461.

46. Strick PL, Dum RP and Fiez JA (2009) Cerebellum and nonmotor function. Annual review of neuroscience 32:413-434.

47. Desmond JE and Fiez JA (1998) Neuroimaging studies of the cerebellum: Language, learning and memory. Trends in cognitive sciences 2:355-362.

48. Wolf U, Rapoport MJ and Schweizer TA (2009) Evaluating the affective component of the cerebellar cognitive affective syndrome. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 21:245-253.

49. Doyon J, Song AW, Karni A, Lalonde F, Adams MM and Ungerleider LG (2002) Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America 99:1017-1022.

50. Flament D, Ellermann JM, Kim SG, Ugurbil K and Ebner TJ (1996) Functional magnetic resonance imaging of cerebellar activation during the learning of a visuomotor dissociation task. Human brain mapping 4:210-226.

51. Miall RC and Jenkinson EW (2005) Functional imaging of changes in cerebellar activity related to learning during a novel eye-hand tracking task. Experimental brain research 166:170-183.

52. Wadden K, Brown K, Maletsky R and Boyd LA (2013) Correlations between brain activity and components of motor learning in middle- aged adults: An fMRI study. Frontiers in human neuroscience 7.

53. Grafton ST, Woods RP and Tyszka M (1994) Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. Human brain mapping 1:221-234.

54. Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M and Raichle ME (1988) Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. Nature 331:585-589.

55. Schlosser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL and Brodie JD (1998) Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 64:492-498.

56. Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Wiser AK, Ponto LL, Watkins GL and Hichwa RD (1999) Direct comparison of the neural substrates of recognition memory for words and faces. Brain 122:1069-1083.

57. Price CJ, Green DW and von Studnitz R (1999) A functional imaging study of translation and language switching. Brain 122:2221-2235.

58. Dong Y, Fukuyama H, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Nakamura K, Nagahama Y, Nagamine T, Konishi J and Shibasaki H (2000) Essential role of the right superior parietal cortex in Japanese kana mirror reading: An fMRI study. Brain 123:790-799.

59. Seger CA, Desmond JE, Glover GH and Gabrieli JD (2000) Functional magnetic resonance imaging evidence for right-hemisphere involvement in processing unusual semantic relationships. Neuropsychology 14:361-369.

60. Gurd JM, Amunts K, Weiss PH, Zafiris O, Zilles K, Marshall JC and Fink GR (2002) Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: An fMRI study with clinical implications. Brain 125:1024-1038.

61. McDermott KB, Petersen SE, Watson JM and Ojemann JG (2003) A procedure for identifying regions preferentially activated by attention to

semantic and phonological relations using functional magnetic resonance imaging. Neuropsychologia 41:293-303.

62. Xiang H, Lin C, Ma X, Zhang Z, Bower JM, Weng X and Gao JH (2003) Involvement of the cerebellum in semantic discrimination: An fMRI study. Human brain mapping 18:208-214.

63. Chen SH and Desmond JE (2005a) Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. Neuroimage 24:332-338.

64. Chen SH and Desmond JE (2005b) Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. Neuropsychologia 43:1227-1237.

65. Frings M, Dimitrova A, Schorn CF, Elles HG, Hein-Kropp C, Gizewski ER, Diener HC and Timmann D (2006) Cerebellar involvement in verb generation: An fMRI study. Neuroscience letters 409:19-23.

66. Hautzel H, Mottaghy FM, Specht K, Muller HW and Krause BJ (2009) Evidence of a modality-dependent role of the cerebellum in working memory? An fMRI study comparing verbal and abstract n-back tasks. Neuroimage 47:2073-2082.

67. Noppeney U and Price CJ (2002) A PET study of stimulus-and task-induced semantic processing. Neuroimage 15:927-935.

68. Seki A, Okada T, Koeda T and Sadato N (2004) Phonemic manipulation in Japanese: An fMRI study. Brain research. Cognitive brain research 20:261-272.

69. Tieleman A, Seurinck R, Deblaere K, Vandemaele P, Vingerhoets G and Achten E (2005) Stimulus pacing affects the activation of the medial temporal lobe during a semantic classification task: An fMRI study. Neuroimage 26:565-572.

70. Xiong XS, Du P, Yang LY, Li Q and Wang W (2009) Study of functional MRI of two language tasks in normal subjects. Medical journal of national defending forces in southwest China 19:561-563.

71. Josse G, Kherif F, Flandin G, Seghier ML and Price CJ (2009) Predicting language lateralization from gray matter. Journal of neuroscience 29:13516-13523.

72. Pliatsikas C, Johnstone T and Marinis T (2014) Grey matter volume in the cerebellum is related to the processing of grammatical rules in a second language: A structural voxel-based morphometry study. Cerebellum 13:55-63.

73. Stricker LJ (2004) The performance of native speakers of English and ESL speakers on the computer-based TOEFL and GRE General Test. Language Testing 21:146-173.

74. Diedrichsen J (2006) A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. Neuroimage 33:127-138.

75. First MB, Spitzer RL, Gibbon M and Williams JB (2012) Structured Clinical Interview for DSM-IV® Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version, Administration Booklet. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA.

76. Ashburner J and Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry-the methods. Neuroimage 11:805-821.

77. Ashburner J and Friston KJ (2005) Unified segmentation. Neuroimage 26:839-851.

78. Ashburner J and Friston KJ (1999) Nonlinear spatial normalization using basis functions. Human brain mapping 7:254-266.

79. D'Agata F, Caroppo P, Boghi A, Coriasco M, Caglio M, Baudino B, Sacco K, Cauda F, Geda E and Bergui M (2011) Linking coordinative and executive dysfunctions to atrophy in spinocerebellar ataxia 2 patients. Brain Structure and Function 216:275-288.

80. Kühn S, Romanowski A, Schubert F and Gallinat J (2012) Reduction of cerebellar grey matter in Crus I and II in schizophrenia. Brain Structure and Function 217:523-529.

81. Küper M, Thürling M, Stefanescu R, Maderwald S, Roths J, Elles HG, Ladd ME, Diedrichsen J and Timmann D (2012) Evidence for a motor somatotopy in the cerebellar dentate nucleus—an fMRI study in humans. Human brain mapping 33:2741-2749.

82. Bennett CM, Wolford GL and Miller MB (2009) The principled control of false positives in neuroimaging. Social cognitive and affective neuroscience 4:417-422.

83. Marroquin JL, Biscay RJ, Ruiz-Correa S, Alba A, Ramirez R and Armony JL (2011) Morphology-based hypothesis testing in discrete random fields: A non-parametric method to address the multiple-comparison problem in neuroimaging. Neuroimage 56:1954-1967.

84. Ward BD (2000) Simultaneous inference for fMRI data. http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/manual/AlphaSim.pdf

85. Stoodley CJ (2012) The cerebellum and cognition: Evidence from functional imaging studies. Cerebellum 11:352-365.

86. Cook M, Murdoch B, Cahill L and Whelan BM (2004) Higher-level language deficits resulting from left primary cerebellar lesions. Aphasiology 18:771-784.

87. Murdoch BE (2010) The cerebellum and language: Historical perspective and review. Cortex 46:858-868.

88. Schmahmann JD (1996) From movement to thought: Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. Human brain mapping 4:174-198.

89. Middleton FA and Strick PL (2000) Basal ganglia output and cognition: Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. Brain and cognition 42:183-200.

90. Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK and Raichle ME (1992) Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. Brain 115:155-178.

91. Bracke-Tolkmitt R, Linden A, Canavan A, Rockstroh B, Scholz E, Wessel K and Diener H-C (1989) The cerebellum contributes to mental skills. Behavioral Neuroscience 103:442.

92. Leggio MG, Silveri MC, Petrosini L and Molinari M (2000) Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: A verbal fluency study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 69:102-106.

93. Silveri MC, Leggio MG and Molinari M (1994) The cerebellum contributes to linguistic production: A case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. Neurology 44:2047-2050.

94. Lamont MG and Weber JT (2012) The role of calcium in synaptic plasticity and motor learning in the cerebellar cortex. Neuroscience and biobehavioral reviews 36:1153-1162.

95. Koepsell TD (2001) Selecting a Study Design for Injury Research. Injury control: a guide to research and program evaluation 89.

Abstract

The effects of intensive language-based learning on cerebellar gray matter density: Voxel-based morphometry analysis using SUIT

Jooyeon Im

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

Introduction: In addition to its role in motor coordination, the cerebellum has been shown to be involved in higher cognitive and lingual functions. Based on recent neuroimaging studies that provided evidence for neuroplasticity following environmental stimuli such as learning or new experiences in the adult brain, it can be inferred that the cerebellum is also subject to learning-induced structural changes. There have been several studies that have investigated the effects of motor-related learning tasks on cerebellar structural changes. Despite numerous reports on the cerebellar role in language, it still remains to be elucidated whether language-based learning affects the structures of the cerebellum. This study aims to examine the effects of language-

based learning on cerebellar structural changes by observing cerebellar gray matter density changes.

Method: A total of 48 healthy individuals underwent the intensive learning protocol which included vocabulary memorization and practice exams for approximately a month in order to prepare for the GRE (Graduate Record Examinations). They took the GRE before and after the intensive learning protocol, and their demographic information and MRI (magnetic resonance imaging) scans were taken at those times. Voxel-based morphometry (VBM) analysis using a spatially unbiased infra-tentorial (SUIT) template was conducted to investigate the effects of language-based learning on the cerebellar gray matter density.

Results: The VBM analysis revealed that a month of language-based intensive learning is associated with a significant increase in cerebellar gray matter densities in the right Crus I (cluster size = 120 mm^3, maximum z-value = 3.62; MNI coordinates: x = -32, y = -74, z = -35; corrected $p < 0.01$), left Crus I (cluster size = 96 mm^3, maximum z-value = 3.63; MNI coordinates: x = 14, y = -82, z = -25; corrected $p < 0.01$), and left Crus II (cluster size = 104 mm^3, maximum z- value = 3.31; MNI coordinates: x = 30, y = -78, z = -45; corrected $p < 0.01$). Right Crus I ($r = 0.35$, $p = 0.02$) and left Crus I ($r = 0.32$, $p = 0.04$), two of the regions that showed significant changes in gray matter density, also showed positive correlations with improvement in GRE verbal

reasoning section scores, whereas left Crus II ($r = -0.01$, $p = 0.93$) did not show a significant positive correlation.

Conclusion: Increased gray matter density was found in the bilateral Crus I and left Crus II. Moreover, positive correlation was found between improvement in GRE verbal scores and gray matter density in the Crus I, which suggests that gray matter density changes in this region may be induced by intensive language-based learning. Accordingly, it could be inferred that the cerebellum is closely linked to linguistic functions. This study is the first to report cerebellar gray matter density changes due to language-based learning and also provide evidence for cerebellar role in linguistic functions in the brain.

Keywords: Language-based learning, cerebellum, MRI (magnetic resonance imaging), voxel-based morphometry

Student ID: 2012-23108