

Original Article

# 말초신경-피질 연계자극에 의해 유도되는 운동피질 가소성의 비대칭성

연세대학교 의과대학 신경과학교실<sup>1</sup>, 중앙대학교 의과대학 신경과학교실<sup>2</sup>

신혜원<sup>1,2</sup> · 손영호<sup>1</sup>

## Hemispheric Asymmetry of Plasticity in the Human Motor Cortex Induced by Paired Associative Stimulation

Hae-Won Shin, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>, Young H. Sohn, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul; Department of Neurology, Chung-Ang University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

Received 11 November 2010; received in revised form 21 February 2011; accepted 3 March 2011.

**Background:** In the brain, the dominant primary motor cortex (M1) has a greater hand representation area, shows more profuse horizontal connections, and shows a greater reduction in intracortical inhibition after hand exercise than does the non-dominant M1, suggesting a hemispheric asymmetry in M1 plasticity. **Methods:** We performed a transcranial magnetic stimulation (TMS) study to investigate the hemispheric asymmetry of paired associative stimulation (PAS)-induced M1 plasticity in 9 right-handed volunteers. Motor evoked potentials (MEPs) were measured in the abductor pollicis brevis (APB) muscles of both hands, and MEP recruitment curves were measured at different stimulation intensities, before and after PAS. **Results:** MEP recruitment curves were significantly enhanced in the dominant, but not the non-dominant M1. **Conclusions:** These results demonstrate that the dominant M1 has greater PAS-induced plasticity than does the non-dominant M1. This provides neurophysiological evidence for the asymmetrical performance of motor tasks related to handedness.

**Key Words:** Handedness, Transcranial magnetic stimulation, Paired associative stimulation, Motor cortex, Plasticity

### 서론

사람의 뇌피질은 출생 이후 정상적인 발달의 과정으로 외부의 여러 가지 자극과 학습에 의하여 성장하고 변화한

다.<sup>1</sup> 신체의 다양한 경험에 반응하여 정보를 처리하는 기능을 바꾸고 뇌의 신경조직망이 변화하는 성질을 뇌피질의 가소성(plasticity) 이라고 한다.<sup>2</sup> 신경조직망간 연결의 변화는 신경의 구심성 자극의 변화나 원심성 신경에 필요한 정보의 변화에 대하여 피질-피질간 또는 피질-피질하간 신경시냅스의 연결의 강화를 통하여 이루어진다.<sup>3-5</sup>

사람의 뇌는 우성반구와 비우성반구로 나누어져 여러 가지 기능에 비대칭성을 보이는데 그 중 대표적인 것이 손잡이로 운동수행을 할 때 선호하게 되는 손의 비대칭성을 의미한다.<sup>6</sup> 우성반구는 비우성반구에 비하여 손을 담당하는 운동피질이 더 넓은 면적을 차지하고 있고 신경연접간의 연결도 더 조밀하다.<sup>7-9</sup> 신경연접간의 상호 연결이 조

Address for correspondence;  
Young H. Sohn, M.D., Ph.D.  
Department of Neurology, Yonsei University Medical Center,  
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-1601 Fax: +82-2-393-0705  
E-mail: yhsohn62@yuhs.ac

\* This work was supported by the Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University.

밀하다는 사실을 통하여 우성반구에서 경험에 의한 흥분성 및 억제성 상호작용을 형성하는 데에 있어서 비우성반구에 비하여 더 많은 잠재력이 있다는 것을 추측할 수 있다.<sup>10</sup> 신경연접간의 상호 작용을 담당하는 신경전달물질인 gamma-amino butyric acid (GABA)연관성 억제현상이 우성반구에서 줄어들어 있고<sup>11</sup> 손의 운동학습 후에 GABA연관성 억제현상이 비우성반구에 비하여 더 감소한다고 알려져 있다.<sup>12</sup> 운동피질의 신경시냅스의 가소성은 GABA와 관련된 탈억제기전과 관련되어 있기 때문에 우성반구에서 비우성반구에 비하여 더 효과적으로 유도될 수 있을 것이라는 가설을 뒷받침 한다.<sup>13,14</sup>

뇌자기자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)은 깨어있는 사람에서 뇌피질을 자극하는 방법으로 순간적으로 자기장을 발생시켜 자기장의 방향에 평행하게 전류를 발생시켜 뇌피질을 국소적으로 흥분시킬 수 있다.<sup>15</sup> 운동피질의 자극에 대한 반응으로 나타나는 해당근육의 운동유발전위(motor evoked potential, MEP)를 통하여 운동피질의 흥분성(excitability)을 수치화할 수 있다.<sup>16,17</sup> 뇌자기자극을 이용하여 뇌피질의 가소성을 조사할 수 있는 방법 중 하나가 말초신경-피질 연계자극(paired-associative stimulation, PAS)이다.<sup>18,19</sup> 운동유발전위는 말초신경-피질 연계자극에 의하여 증가하는데, 이 증가된 운동피질의 흥분성은 오래 지속되고 가역적이며 구심성자극에 대해 특이적으로 나타나고,<sup>18,20</sup> 운동피질의 흥분성의 변화는 N-methyl-D-aspartate (NMDA)수용체 길항제에 의하여 억제되며<sup>21</sup> 운동학습이 선행하는 경우에는 유도되지 않는다.<sup>22</sup> 이러한 현상은 말초신경-피질 연계자극에 의한 운동피질 흥분성의 변화가 장기상승작용양기전(long-term potentiation-like mechanism)에 의한 뇌피질의 가소성을 반영함을 뒷받침한다.<sup>23</sup> 따라서 말초신경-피질 연계자극에 의한 운동유발전위변화의 대칭성의 여부를 통해서 운동피질 가소성의 대칭성을 알아 볼 수 있을 것이다. 이 연구에서는 뇌자기자극을 이용한 말초신경-피질 연계자극에 의해 유도되는 뇌피질의 가소성의 대칭성을 조사하여 양손 사이에 존재하는 운동학습능력의 차이에 대한 신경생리학적 증거를 조사하고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 연구대상

건강한 오른손잡이 자발적인 지원자 9명이(평균나이: 25.0세, 범위: 23-38, 남자: 8명) 연구에 참여하였다. 피험자에게 실험에 관한 문서화된 설명문 및 동의서를 제공하였

고 모든 피험자가 직접 동의서에 서명을 하였다. 손잡이는 Edinburgh Handedness Inventory<sup>24</sup>의 10개 문항을 사용하여 결정하였다. 모든 피험자는 신경계 질환의 병력이 없었고 신경학적 검사상 이상소견이 없었으며 운동피질의 흥분성에 영향을 미칠 수 있는 약물을 투약하지 않았다. 이 연구는 기관에서 시행하는 IRB (institutional Review Board)심사를 통과하였고 모든 피험자로부터 동의서를 획득하였다.

## 2. 연구방법

### 1) 표면근전도

양쪽 짧은엄지벌림근(abductor pollicis brevis muscle, APB muscle)에 표면근전도(surface electromyography)를 위한 전극을 붙여서 근육의 활성정도를 측정하였다. Ag-AgCl 근전도전극을 사용하였고 활성전극을 짧은엄지벌림근의 복면에 붙이고 비활성전극을 엄지손가락의 중수지관절에 붙였다. 근육에서 측정되는 신호는 증폭기(P511 High Performance AC Preamplifier, Grass, West Warwick, RI, USA)를 통하여 확장되어 3-3,000 Hz사이로 여과하였다. 이렇게 여과된 신호는 5kHz주파수로 계수화 되어 오프라인 분석을 위해 컴퓨터에 저장하였다.

### 2) 뇌자기자극

뇌자기자극을 위한 자기장 코일은 팔자모양의 70 mm직경을 가진 두 개의 고리로 이루어져있다. 이 팔자형태코일은 Magstim 200 자기자극장치(Magstim, Whitland, Dyfed, UK)와 연결되어 있어 자극기를 통하여 특정 강도로 자기장이 흐르면 뇌피질에 평행한 방향으로 전류가 형성이 되어 운동피질을 자극하게 된다. 뇌자기자극의 횡수, 무작위 자극설정, 자극간 간격, 연계자극의 조절 등 뇌자기자극의 자동조절 및 자료의 저장을 위하여 LabView프로그램(National Instrument, Austin, TX, USA)을 이용하였다. 운동피질을 찾기 위하여 팔자형태코일을 실험자의 머리 위에 편평하게 위치 시키고 반대쪽 손 짧은엄지벌림근의 표면근전도 전극에서 측정되는 운동유발전위의 크기가 가장 크게 측정되는 위치를 코일을 움직여가면서 찾았다. 코일의 이동방향은 먼저 앞뒤로 약 1 cm간격으로 이동하여 짧은엄지벌림근에서 운동유발전위가 최대인 지점을 찾고 그 지점을 중심으로 하여 중심이랑방향에 평행한 방향(앞-뒤 방향의 45° 방향)으로 코일을 이동하면서 운동유발전위가 최대인 지점을 결정하였다. 이러한 방법으로 반대편 짧은엄지벌림근에 해당하는 운동피질을 결정하면 이 지점의 두피에 빨간색 유성펜으로 그 위치를 표시하여 실험 과정 동안의 코일 자극지점으로 삼았다. 우성반구와 비우성

반구 각각의 짧은엄지벌림근에 해당하는 운동피질을 상기한 방법으로 결정하였다. 피험자 각 개인의 이완운동역치(resting motor threshold, RMT)는 10번의 자극 중 5번 이상에서 50  $\mu$ V 이상의 운동유발전위가 유발되는 자극 강도로 정의하여 최대 자극강도의 1%간격으로 변화시키면서 측정하였다. 각 개인의 자기자극강도는 이완된 짧은엄지벌림근에서 1 mV의 운동유발전위를 유발시킬 수 있는 자극 강도로 정하였고(운동역치 1 mV)이는 10번의 자극 중 5번 이상에서 1 mV의 운동유발전위를 유발시킬 수 있는 역치로 정의하였다. 운동유발전위 측정을 위한 자극 강도는 앞서 측정된 운동역치 1 mV를 이용하였고 자극 횟수는 12번으로 하였다. 뇌자기자극은 5~7초 간격으로 무작위시간간격으로 발생하도록 설정하였다. 12회의 자극에서 얻어진 전위의 최소-최대 크기의 평균을 각각의 자극에 대한 운동유발전위로 정하였다. 운동유발전위는 말초신경-피질 연계자극 전후에 운동피질의 반대편 짧은엄지벌림근에서 측정하였고 이는 우성반구, 비우성반구에서 각각 시행하였다. 말초신경-피질 연계자극에 의해 유도되는 운동유발전위의 변화는 연계자극 전의 평균운동유발전위에 대한 연계자극 후의 평균운동유발전위의 비로 정의하였다.

운동유발전위 점증곡선(recruitment curve)은 자극강도를 낮은 강도에서 높은 강도로 점점 증가시킬 때 운동유발전위의 변화로 측정하였다. 자극강도를 운동역치 1 mV의 80%부터 시작하여 90, 100, 110, 120, 130%로 증가시키면서 자극강도당 10회의 뇌자기자극에 대하여 유발되는 운동유발전위의 평균값을 연결하였다. 우성반구, 비우성반구

의 운동유발전위 점증곡선 역시 말초신경-피질 연계자극 전후에 각각 측정하였다.

### 3) 말초신경-피질 연계자극

말초신경-피질 연계자극은 정중신경을 손목에서 전기자극하고 25 ms 후에 반대편 운동피질을 자기자극하는 방법으로 연계자극간 시간을 4초 간격으로 설정하여 총 225회 반복 시행하였다(Figure 1). 정중신경은 양극형전극으로 음극전극이 팔의 근위부를 향하게 하여 구형파자극으로 0.2 ms동안 지각자극 역치의 3배 강도로 자극하였고 운동피질은 해당 운동피질의 운동역치 1 mV로 자극하였다.<sup>25</sup> 5명의 피험자에서는 오른손에서 먼저 실험을 하였고 나머지 4명의 피험자에서는 왼손에서 먼저 실험을 하였다. 각 실험간의 간격은 적어도 1주일 이상으로 정하였다. 모든 실험은 늦은 오후에 시행하였다.

### 4) 통계

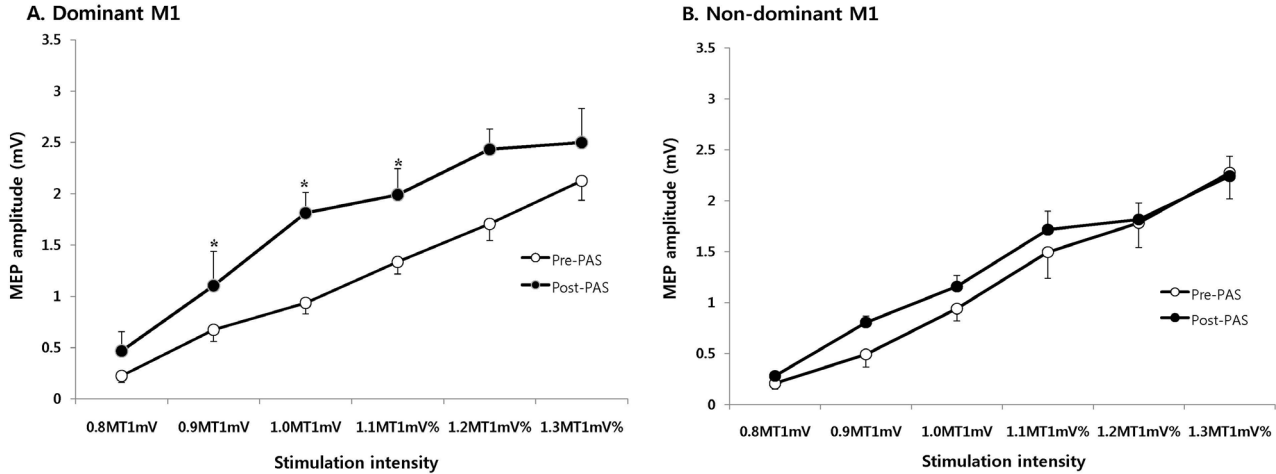
자료는 평균값±표준오차평균(SEMs)으로 표현하였다. 양쪽 운동피질의 운동유발점증곡선은 반복분산분석(repeated measures ANOVA)을 이용하여 말초신경-피질 연계자극이 운동유발전위에 영향을 주는지를 알아보았다. 각각의 자극강도에 대한 운동유발전위는 대응표본 t-검정을 이용하여 비교 분석하였다. 유의수준 *p* 값은 0.05 이하일 때 통계적 의의가 있다고 판단하였다. 통계 프로그램은 SPSS ver. 13.0을 사용하였다.

## 결 과

평균 손잡이 지수는 90.1 (범위, 78-100)이었다. 우성반구와 비우성반구의 운동피질의 이완운동역치값(48.9±2.3 vs. 46.1±2.4%)과 운동역치 1 mV (61.1±1.8 vs. 64.7±3.0%)에는 차이가 없었다. 또한, 우성반구와 비우성반구의 운동역치 1 mV에서의 말초신경-피질 연계자극 전 평균운동유발전위에도 차이가 없었다(우성반구: 0.94±0.11 mV vs. 비우성반구: 0.94±0.11 mV). 우성반구에서는 말초신경-피질 연계자극 후 운동유발전위 점증곡선이 의미있게 강화되었다. 반복분산분석에서 ‘조건’(연계자극전, 연계자극후)과 ‘자극강도’(80, 90, 100, 110, 120 and 130%운동역치 1 mV)를 인자로 지정하였을 때에 우성반구에서는 조건( $F=7.96, p<0.05$ ), 자극강도( $F=39.18, p<0.0001$ )는 운동유발전위에 의미있는 영향을 주었고 서로간의 상호작용( $F=1.04, p=0.37$ )은 없었다(Figure 2A). 반면에 비우성반구에서는 반복분산분석에서 자극강도는 의미있는 영향을 보였으나



**Figure 1.** Experimental sessions. MEPs and MEP recruitment curve of the APB muscle were measured before and after PAS on the dominant and non-dominant motor cortices, respectively. MEPs; motor evoked potentials, APB; abductor pollicis brevis, PAS; paired-associative stimulation.



**Figure 2.** MEP amplitudes of the APB muscle at each stimulation intensity (MEP recruitment curve) before and after PAS. MEP recruitment curve was significantly enhanced after PAS in the dominant M1 (A), but not in the non-dominant M1 (B). Asterisk indicates statistically significant difference between pre- and post-PAS measurements at each stimulation intensity. MEPs; motor evoked potentials, APB; abductor pollicis brevis, PAS; paired-associative stimulation.

( $F=58.6, p<0.0001$ ), 조건은 영향을 주지 못하였다( $F=0.45, p=0.81$ ) (Figure 2B).

각각의 자극강도에서 말초신경-피질 연계자극 전, 후의 운동유발전위를 대응 t-검정 하였을 때에 우성반구에서는 자극강도 100, 110, 120% 운동역치 1 mV에서의 운동유발전위가 연계자극 후에 의미 있게 증가하였고 비우성반구에서는 모든 자극강도에서 의미 있는 증가를 보이지 않았다(Figure 1A, B). 말초신경-피질 연계자극에 의한 운동유발전위변화는 우성반구에서 비우성반구에 비하여 큰 수치를 나타냈고( $201\pm 19.9\%$  vs.  $145\pm 22.0\%$ ;  $p<0.01$ ) 피험자의 나이, 이완운동역치와 말초신경-피질 연계자극 후 운동유발전위변화는 우성반구와 비우성반구 모두에서 상관관계가 없었다.

## 고찰

이 연구에서는 말초신경-피질 연계자극 이후 운동유발전위 점증곡선이 우성반구에서는 의미있게 강화되었으나 비우성반구에서는 이러한 현상이 나타나지 않음을 보여주었다. 따라서 우성반구에서의 연계자극에 의한 운동피질 흥분성의 변화가 비우성반구보다 우세함을 증명하였다. 이 결과는 이전의 실험에서 보여준 것과는 반대 결과로 Ridding과 Flavel 등의 실험에서는 말초신경-피질 연계자극에 의한 운동피질의 흥분성의 증가가 우성반구와 비우성반구 사이에 차이가 없었다<sup>26</sup>. 왜 두 실험의 결과가 상반되는지에 대한 이유는 확실하지 않으나 말초신경-피질 연계

자극의 방법의 차이가 중요한 요인일 가능성이 있다. 말초신경-피질 연계자극은 널리 사용이 되고 있는 뇌자극 방법이지만 연구에 따라서 자극방법과 변수는 다소 차이가 있다. 피질자극의 강도는 운동역치 1 mV, 말초신경자극의 강도는 지각자극 역치의 300%, 그리고 말초신경자극과 피질자극사이의 간격은 25 ms로 모든 연구에서 공통적으로 사용하고 있다. 그러나 말초신경-피질 연계자극의 빈도와 지속시간은 연구에 따라 차이가 있는데 0.2-0.25 Hz로 10-15분간 자극을 지속하는 ‘짧은 말초신경-피질 연계자극’과<sup>27-33</sup> 0.05-0.1 Hz로 23-30분간 자극하는 ‘긴 말초신경-피질 연계자극’ 방법으로<sup>18,20,26,34-36</sup> 나눌 수 있다. 이 실험에서는 운동유발전위의 강화의 정도가 더 큰 ‘짧은’ 연계자극방법을 적용하였다.<sup>29</sup> 따라서 운동역치 1 mV의 같은 자극강도에서의 운동유발전위의 증가 정도(우성반구: 105.6%, 비우성반구: 36.2%)가 ‘긴’ 연계자극방법을 적용하였던 이전 실험과 비교하여(우성반구: 34.6%, 비우성반구: 25.0%)<sup>26</sup> 더 강하게 나타났다고 추측할 수 있다. 지금까지 말초신경-피질 연계자극을 이용한 대부분의 실험은 우성반구에서 이루어졌고,<sup>18,20,27,28,30,31,33-36</sup> 한 연구에서만 비우성반구에 이를 적용하였는데 ‘긴’ 연계자극방법을 이용하였을 때에 왼손의 평균 운동유발전위의 증가 정도는 11%에 그쳤다.<sup>29</sup> 이외에도 운동유발전위 강화의 차이에 영향을 미칠 수 있는 요인들로는 피험자의 나이, 이완근육역치의 개인차 등이 있을 수 있으며 이러한 요인들이 말초신경-피질 연계자극에 의한 가소성유도 정도에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>30,33,35</sup> 같은 피험자에서도 실험하는 시

간에 따라서 가소성 유도에 차이가 있을 수 있고<sup>35</sup> 우성반구와 비우성반구의 실험 순서가 영향을 줄 수 있기 때문에 이를 최소화하기 위하여 모든 실험은 하루의 같은 시간대에 시행을 하였고 우성-비우성반구의 실험 순서는 5명은 우성반구부터, 4명은 비우성반구부터 시행하였다. 말초신경-피질 연계자극에 의해 유도되는 운동피질의 가소성의 정도는 피험자의 나이와 이완운동역치와 관련이 있다고 알려져 있으나<sup>30,33</sup> 이 실험에서는 관계가 없는 것으로 나타났다.

우성반구에서 말초신경-피질 연계자극은 90% 운동역치 1 mV~110%운동역치 1 mV의 자극강도에서 운동유발전위의 의미 있는 증가를 보여주었다. 운동유발 점증곡선은 자극강도를 증가시킴에 따라 운동유발전위가 증가하는 양상을 보여주는 것으로 낮은 자극강도에서는 자극 지점의 중심에 있거나 흥분성이 높은 신경이 활성화 되는 반면에 높은 자극강도에서는 자극지점에서 멀리 있거나 흥분성이 낮은 신경이 활성화 되는 현상을 반영한다. 따라서 80% 운동역치 1 mV의 자극강도는 충분히 운동유발전위를 형성할 수 있을 정도의 자극강도가 아닐 가능성이 크고 실제 피험자의 평균 80% 운동역치 1 mV (48.8%)는 이완운동역치의 평균값(48.8%)과 같으므로 이 가능성을 뒷받침 해준다. 따라서 운동피질의 흥분성이 말초신경-피질 연계자극에 의해 증가하였다고 하더라도 80% 운동역치 1 mV의 자극강도는 이를 충분히 반영하지 못하였을 것이다. 또한, 120% 운동역치 1 mV와 130% 운동역치 1 mV의 자극강도에서 말초신경-피질 연계자극에 의한 운동피질의 흥분성이 통계적으로 유의하게 증가하지 않았던 이유는 운동유발전위를 일으키는 신경세포점증의 천장효과(ceiling effect)에 의하여 시냅스 강화를 대변하는 운동유발전위의 증가를 보여주지 않았을 가능성이 있다.

말초신경-피질 연계자극에 의한 운동피질의 흥분성변화는 협동성, 연계성, 구심성자극에 대한 특이성과 NMDA 수용체의 활성화와 관련된다는 점에서 운동피질의 장기상승 기전양가소성을 대변한다.<sup>18,20,31,34</sup> 또한, 운동학습의 습득과 말초신경-피질 연계자극에 의한 운동피질의 가소성은 서로 영향을 준다고 알려져 있다.<sup>19,22,31,37</sup> 이는 동물실험에서 관찰되는 현상과 유사하다.<sup>38,39</sup> 이러한 사실은 말초신경-피질 연계자극에 의한 운동피질의 가소성이 장기상승작용양기전을 반영하는 하나의 모델이 될 수 있음을 시사한다. 따라서 이 연구에서 보여준 말초신경-피질 연계자극에 의해 유도되는 운동피질 가소성의 비대칭적인 현상은 운동기능의 비대칭적인 수행을 대변하는 신경생리학적 현상을 보여주는 결과라고 할 수 있겠다. 이 사실을 통하여 운

동 학습의 효과에 대한 양손의 차이의 기전을 이해하는 데에 도움이 될 것이며 운동기능의 저하나 상실이 있는 병적인 상황에서 운동기능 회복의 예후와 치료 계획은 수립하는 데에 도움이 될 것이라고 기대할 수 있겠다.

## REFERENCES

1. Elbert T, Rockstroh B. Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *Neuroscientist* 2004;10:129-141.
2. Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:393-415.
3. Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232:357-374.
4. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232:331-356.
5. Hebb DO. *The organization of behavior*. New York: Willey, 1949.
6. Triggs WJ, Calvanio R, Levine M, Heaton RK, Heilman KM. Predicting hand preference with performance on motor tasks. *Cortex* 2000;36:679-689.
7. Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, Steinmetz H, Dabringhaus A, Roland PE, et al. Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage* 1996;4:216-222.
8. Amunts K, Schmidt-Passos F, Schleicher A, Zilles K. Postnatal development of interhemispheric asymmetry in the cytoarchitecture of human area 4. *Anat Embryol (Berl)* 1997;196:393-402.
9. Nudo RJ, Jenkins WM, Merzenich MM, Prejean T, Grenda R. Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1992;12:2918-2947.
10. Hammond G. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:285-292.
11. Ilic TV, Jung P, Ziemann U. Subtle hemispheric asymmetry of motor cortical inhibitory tone. *Clin Neurophysiol* 2004;115:330-340.
12. Garry MI, Kamen G, Nordstrom MA. Hemispheric differences in the relationship between corticomotor excitability changes following a fine-motor task and motor learning. *J Neurophysiol* 2004;91:1570-1578.
13. Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1996;75:1765-1778.
14. Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994;71:2543-2547.
15. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-150.

16. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997;74:113-122.
17. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:322-343.
18. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;123 Pt 3:572-584.
19. Stefan K, Wycislo M, Gentner R, Schramm A, Naumann M, Reiners K, et al. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cereb Cortex* 2006;16:376-385.
20. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543:699-708.
21. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 1998;51:1320-1324.
22. Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 2004;24:1666-1672.
23. Ziemann U, Ilic TV, Jung P. Long-term potentiation (LTP)-like plasticity and learning in human motor cortex-investigations with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Suppl Clin Neurophysiol* 2006;59:19-25.
24. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
25. Rosenkranz K, Williamon A, Rothwell JC. Motorcortical excitability and synaptic plasticity is enhanced in professional musicians. *J Neurosci* 2007;27:5200-5206.
26. Ridding MC, Flavel SC. Induction of plasticity in the dominant and non-dominant motor cortices of humans. *Exp Brain Res* 2006;171:551-557.
27. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. Suppression of LTP-like plasticity in human motor cortex by the GABAB receptor agonist baclofen. *Exp Brain Res* 2007;180:181-186.
28. Muller JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *Eur J Neurosci* 2007;25:3461-3468.
29. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 2007;181:615-626.
30. Tecchio F, Zappasodi F, Pasqualetti P, De Gennaro L, Pellicciari MC, Ercolani M, et al. Age dependence of primary motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation. *Clin Neurophysiol* 2008;119:675-682.
31. Jung P, Ziemann U. Homeostatic and nonhomeostatic modulation of learning in human motor cortex. *J Neurosci* 2009;29:5597-5604.
32. Russmann H, Lamy JC, Shamim EA, Meunier S, Hallett M. Associative plasticity in intracortical inhibitory circuits in human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1204-1212.
33. Muller-Dahlhaus JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Inter-individual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 2008;187:467-475.
34. Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003;89:2339-2345.
35. Fratello F, Veniero D, Curcio G, Ferrara M, Marzano C, Moroni F, et al. Modulation of corticospinal excitability by paired associative stimulation: reproducibility of effects and intraindividual reliability. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2667-2674.
36. Nitsche MA, Roth A, Kuo MF, Fischer AK, Liebetanz D, Lang N, et al. Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *J Neurosci* 2007;27:3807-3812.
37. Rosenkranz K, Kacar A, Rothwell JC. Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *J Neurosci* 2007;27:12058-12066.
38. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1998;1:230-234.
39. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000;290:533-536.