종 설

말 산출에서 피질하 구조의 역할

연세대학교 대학원 언어병리학협동과정[a], 삼성서울병원 신경과[b], 미시간주립대학교 의사소통과학 및 장애학과[c], 연세대학교 의과대학 신경과학교실[d], 연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소[e]

김선우[a] 윤지혜[a,b] 장수은[c] 손영호[d] 조성래[e] 김향희[a,e]

The Role of Subcortical Regions in Speech Production

Sun Woo Kim, MS[a], Ji Hye Yoon, MS[a,b], Soo-Eun Chang, PhD[c], Young-Ho Sohn, MD[d], Sung-Rae Cho, MD[e], HyangHee Kim, PhD[a,e]

Graduate Program in Speech and Language Pathology[a], Yonsei University, Seoul, Korea
Department of Neurology[b], Samsung Medical Center, Seoul, Korea
Department of Communicative Sciences and Disorders[c], Michigan State University, East Lansing, Michigan, USA
Department of Neurology[d], Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine[e], Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Speech production requires accurate coordination of the speech musculature, and is dependent upon cooperation among cortical and subcortical structures. Multiple subcortical structures, including the basal ganglia, thalamus, and cerebellum, are involved in several parallel and segregated cortical-subcortical-cerebellum circuits. These circuits serve critical functions in integrating neural networks that modulate speech motor behaviors. Previous studies on speech disorders linked to subcortical lesions have been limited to perceptual evaluations of speech in patients with lesions. However, more recent studies using neuroimaging have confirmed the results of the lesion studies and provided further evidence of the important contributions of the subcortical structures to speech motor control.
Methods: We reviewed recent research literature on both behavioral and functional neuroimaging to reveal the role of subcortical structures in speech production. A review of this topic was conducted by searching the literature and electronic databases.
Results: Based on numerous articles, we found that the basal ganglia, thalamus, and cerebellum make different contributions to the modulation of speech-related variables. The cerebellum is the structure that is most strongly associated with speech rate, complexity, and timing.
Conclusions: We conclude that the subcortical structures may play critical functions in speech production. The function of each structure involves the stimulation of cortical regions through the neural circuits and neurotransmitters. Thus, the function of the subcortical structures should be understood within the paradigm of neural networks.
J Korean Neurol Assoc 30(1):1-9, 2012

Key Words: Speech production, Basal ganglia, Thalamus, Cerebellum, Neural circuit

서 론

말(speech)은 역동적인 신경활동을 통해 개인의 생각과 감정을 소리를 매개체로 하여 외부로 표출하는 독특하고도 강력한 형태의 의사소통 방식이다. 말을 원활하게 산출하기 위해서는 여러 단계의 신경 활동이 통합되어야 한다. 이 통합 과정은 신경인지-언어(neurocognitive-linguistic), 신경계획(neuroprogramming), 신경근육(neuromuscular)의 단계를 포함한다. 먼저, '신경인지-언어 단계'에서는 생각, 의도, 감정 등이 구어 상징(spoken language symbol) 형태로 변환되는데, 구어 상징은 각 개인이 속한 사회에서 통용되는 언어학적 규칙이 반영된다. 둘째, '신경계획 단계'는 중추신경계인 뇌에서 말 운동(speech motor)이 계획되는 단계로서, 추상적 말소리인 '음운(phoneme)'이 말 산출을 위한 구체적인 운동 정보로 전환되는 과정을 거친다. 셋째, '신경근

Received October 1, 2010 Revised June 30, 2011
Accepted June 30, 2011
* **HyangHee Kim, PhD, BC-ANCDS**
Department of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-3900 Fax: +82-2-2227-7984
E-mail: h.kim@yonsei.ac.kr

육 단계'에서는 말 운동에 대한 구체적인 계획이 시냅스를 통해 말초신경인 뇌신경을 거쳐 호흡, 발성, 공명, 조음의 협조를 조절하는 말 산출 하부 기관(예: 성대, 입술, 혀)으로 전달된다. 이 단계들을 거쳐서 실현된 소리는 최종적으로 청자의 귀에 물리적 형태인 '음(phone)'으로 인식된다.

일반적으로 위의 세 단계 중에서 '신경인지-언어 단계'를 제외한 과정을 '말 운동 산출 과정'이라 한다. 말 운동 산출 과정을 '조음 기관 속도 방향 모델(Directions into Velocities of Articulators model, DIVA model, 이하 DIVA모델)'에[1] 근거하여 해부학적 영역과 연관시켜 살펴보면 다음과 같다. 말 운동에 대한 신경계획, 즉 말 계획은 우세 대뇌반구의 전두덮개(frontal operculum)의 브로카영역(Broca's area)에서 시작한다. 시작된 말 계획은 앞먹임(feedforward)과 되먹임(feedback)을 거쳐 운동피질(motor cortex)로 전달된다. 앞먹임에는 전운동피질(premotor cortex), 일차운동피질(primary motor cortex), 소뇌(cerebellum)가 관여하며, 되먹임에는 하두정피질(inferior parietal cortex)과 상측두피질(superior temporal cortex)이 관여한다. 앞먹임은 말 집행(speech execution)을 전달하는 운동 경로로, 되먹임은 운동뿐만 아니라 실행한 말에 대한 정보가 재유입 되는 감각 경로로서의 역할을 담당한다. 앞먹임과 되먹임 정보는 운동피질에서 통합된 후에 뇌신경핵과 뇌신경에 의해 성대나 혀와 같은 말 운동 하부 기관으로 전달된다. 이 순환 과정은 말 운동 단계에서 발생하는 오류를 수정하여 의도한 말이 끊어지지 않고 정확하게 산출되도록 한다.

말 운동 산출 과정을 해부학적 관점에서 설명한 DIVA모델은 대뇌 피질하를 구성하는 주요 구조인 기저핵(basal ganglia)과 시상(thalamus)의 역할에 대해 직접적으로 언급하지는 않았지만 원활한 말 산출을 위해서는 대뇌 피질의 개별적 말 운동 정보가 대뇌 피질하에서 적절히 조율됨과 동시에 긴밀한 협조가 수반되어야 한다는 점을 강조하였다. 특히, 1980년대 이후부터는 뇌의 구조와 기능을 가시화하는 뇌 영상 기법의 발전과 함께 대뇌 피질과 피질하의 상호작용에 의한 말 산출에 대한 관심이 증가하고 있다.

이에, 본 종설은 뇌 영상 연구를 포함한 문헌 고찰을 통해 말 산출 과정에서 제한적이며 불분명하게 이해되고 있는 대뇌 피질하의 역할을 살펴보고자 한다. 첫째, 정상 말 산출 경로와 연관 있는 대뇌 피질하의 신경해부학적 구조 및 기능에 대해 알아보고자 한다. 둘째, 피질하 병변에 의한 특징적인 말 장애 유형들을 살펴보고자 한다. 셋째, (말)운동에 영향을 주는 주요 요소로서 문헌에서 자주 언급되는 속도(rate), 복잡성(complexity), 시기 적절성(timing)을 피질하 구조 별로 역할을 비교하고자 한다. 마지막으로, 대뇌 피질하의 말 산출 기제 연구가 앞으로 나아가야 할 방향을 제시하고자 한다.

대상과 방법

1. 자료 선정 절차

뇌 영상을 사용하여 말 산출을 연구한 논문은 다음과 같은 방법으로 수집하였다. 일차적으로 미국의 국립 의학 도서관의 검색 엔진인 'Pubmed'를 활용하여 'basal ganglia, thalamus, cerebellum, neuroimaging, speech'의 핵심어(keyword)로 자료를 검색하였다. 그리고 종합 검색 사이트인 구글(google)의 학술 검색 엔진인 'googlescholar'을 사용하여 'Pubmed'에서 수집된 자료와 중복되지 않은 논문을 추가하였다.

피질하 구조와 말 산출 기제

1. 정상 말 산출 경로

말 운동 수행에 관여하는 신경경로는 크게 피라미드로(pyramidal tract), 피라미드외로(extrapyramidal tract), 조절 회로(control circuit)로 분류한다.

먼저, 피라미드로는 전두엽의 일차운동피질, 전운동피질, 두정엽의 중심뒤뇌이랑(postcentral gyrus)에서 신경이 출발한다. 이 신경은 피질연수로(corticobulbar tract)라 불리는 신경다발을 형성하면서 하향하여 말초신경인 뇌신경핵에 도착한다.

피라미드외로는 피라미드로와 동일하게 대뇌 피질에서 출발하여 말초신경에 도달하지만 중간에 다른 신경핵을 경유한다는 점이 다르다. 말 산출에 미치는 피라미드외로의 영향을 현재까지 완전하게 이해하지 못하지만 피질그물로(corticoreticular tract)와 피질적핵로(corticorubral tract)의 연관성이 제한적으로 보고되었다.[2]

조절 회로는 그 명칭에서 알 수 있듯이 운동 수행에 관여하는 신경 정보를 통합하여 조율하는 역할을 담당한다. 피라미드로와 피라미드외로가 말초신경인 뇌신경핵에 최종적으로 신경이 도착하나 조절 회로는 이와 다르게 중추신경인 대뇌 피질에 연결된다는 점에서 차이가 있다. 조절 회로는 크게 기저핵과 시상을 포함하는 기저핵 조절 회로와 소뇌와 시상을 포함하는 소뇌 조절 회로로 나눠진다. 이 중 기저핵 조절 회로는 대뇌 피질에서 방출되는 신경 정보를 감축시켜서 말 산출을 조절하는 것으로 알려졌다. 즉, 대뇌가 말 산출을 위해 필요 이상으로 과다한 자극을 방출하면 기저핵은 억제(inhibition)와 탈억제(disinhibition)를 통하여 적정 수준의 운동을 유도한다. 반면에, 소뇌 조절 회로는 조음 기관에서 유입된 감각 되먹임 정보와 대뇌 피질의 말 수행 정보를 통합하여 운동 간의 협응을 조율한다.

지금까지는 정상 말 산출과 관련하여 대뇌 피질과 피질하 구조들이 어떠한 신경회로에 의해 서로 연결되고 조절되는지를 간단히 살펴보았다. 지금부터는 대뇌 피질하의 개별 구조와 기능에 대하여 보다 구체적으로 살펴보고자 한다.

2. 대뇌 피질하 구조와 뇌 신경조절 회로

대뇌 피질하는 기저핵, 시상, 소뇌로 구분되며, 뇌에서 피질하 구조의 상대적 위치는 다음과 같다. 뇌를 좌우로 구분하는 정중선을 기준으로 시상이 가장 중심에 위치하며, 기저핵을 구성하는 창백핵(globus pallidus), 조가비핵(putamen)이 중심에서 가쪽 방향으로 차례대로 자리하고 있다. 소뇌는 기저핵과 시상의 뒤쪽 아래에 위치하고 있다.

1) 기저핵

기저핵은 기능적 측면에서 꼬리핵(caudate nucleus), 조가비핵, 창백핵, 흑질(substantia nigra)로 분류한다. 창백핵은 내측부(internal part)와 외측부(external part)로 다시 나뉘며, 흑질은 그물부(pars reticulata)와 치밀부(pars compacta)로 구분한다. 꼬리핵과 조가비핵을 합쳐서 줄무늬핵(striatum)이라고 하며, 조가비핵과 창백핵을 합해 렌즈핵(lentiform nucleus)으로 명명한다. 꼬리핵, 조가비핵, 그리고 창백핵의 세 구조를 모두 합하여 줄무늬체(corpus striatum)라고 한다. 기저핵은 대뇌 피질에서 시작된 신경 정보가 대뇌 피질하로 유입되는 입구인 동시에 시상으로 신경 정보를 전달하는 출구로서의 역할을 하면서 대뇌 피질의 운동을 조절한다.

2) 시상

시상은 사이뇌(diencephalon)에 속하며 전체 사이뇌의 약 80%를 차지한다. 시상은 기저핵과 소뇌에서 발생한 신경 정보가 대뇌 피질로 전달되기 전에 반드시 경유하는 곳이다. 사이뇌는 시상 외에도 시상상부(epithalamus), 시상밑부(subthalamus), 시상하부(hypothalamus)를 포함한다.

3) 소뇌

소뇌는 두 개의 반구(cerebellar hemispheres)와 이 반구 사이에 위치하는 소뇌 벌레(vermis)로 구분된다. 전후로는 전엽(anterior lobe), 후엽(posterior lobe), 타래결절엽(flocculonodular lobe)으로 나뉜다. 신경섬유와의 연결을 기준으로는 전정소뇌(vestibulocerebellum), 척수소뇌(spinocerebellum), 대뇌소뇌(cerebrocerebellum)로 분류된다. 이 중, 대뇌소뇌는 순차적 단계를 요구하는 고난도의 사지 운동 및 말 산출 협응에서의 주요 역할을 담당하는 것으로 알려졌다.

4) 뇌 신경조절 회로

피질하 구조는 뇌간이나 척수와 직접 연결되지는 않지만 조절 회로를 통해 대뇌 피질을 직접 혹은 간접적으로 활성한다. 여기에서는 신경회로로 연결된 기저핵, 시상, 소뇌를 신경 전달 물질의 측면에서 자세히 살펴보고자 한다.

먼저, 기저핵과 시상은 개별적으로 기능하지만 앞서 언급한 조절 회로를 통해 연결되어 수의 운동을 조율한다. 이 조절 회로는 피질-기저핵-시상-피질 회로(cortico-basal ganglia-thalamo-cortical circuit)의 일부이다. 피질-기저핵-시상-피질 회로란 운동 정보가 대뇌 피질의 전두엽에서 시작하여 피질하 구조를 지난 후에 다시 동일한 대뇌영역으로 재 유입되는 신경전달 경로를 지칭한다.

피질-기저핵-시상-피질 회로의 신경연결과 그 기능을 구체적으로 살펴보면 다음과 같다. 대뇌 피질에서 시작된 대표적인 흥분성 신경전달 물질인 글루탐산염(glutamate)은 기저핵의 입구인 줄무늬핵을 활성화한다. 줄무늬핵으로 전달된 대뇌 피질의 운동 정보는 두 개로 분리된 직접 경로(direct pathway)와 간접 경로(indirect pathway)를 통해 각각 독립적으로 기저핵의 일부인 내측 창백핵/흑질 그물부를 억제한다.

이 과정에서 직접 및 간접 경로는 시냅스 방식과 대뇌 피질 운동을 조절하는 방식에 차이가 있다(Fig.). 직접 경로는 단일 시냅스로 감마아미노부티르산(gamma-aminobutyric acid, 이하 GABA), substance P, 디놀핀(dynorphin)과 같은 억제성 신경전달 물질을 내측 창백핵/흑질 그물부로 전달한다. 전달된 억제 신경 정보는 내측 창백핵/흑질 그물부의 GABA방출을 상

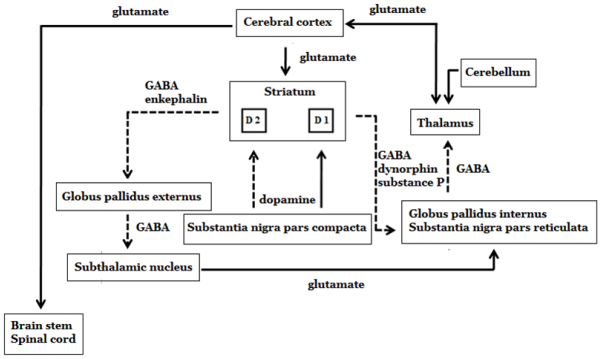

Figure. Schematic diagram based on the current model of the inter-nuclei connectivity of the basal ganglia-thalamo-cortical circuitry. GABA; gamma-aminobutyric acid, D1; striatal output neuron receptor type D1, D2; striatal output neuron receptor type D2, →; excitatory pathway, ⇢; inhibitory pathway.

대적으로 감소시켜 시상의 탈억제를 유도한다. 결과적으로, 시상의 배앞쪽핵(ventral anterior nucleus), 배가쪽핵(ventral lateral nucleus), 중추정중핵(centromedian nucleus)에서 흥분성 신경전달 물질인 글루탐산염의 분비가 증가되어 전두엽을 활성화한다. 간접 경로는 외측 창백핵과 시상밑핵을 순차적으로 통과하는 시냅스를 형성한다. 우선, 줄무늬핵에서 분비된 GABA와 엔케팔린(enkephalin) 같은 억제성 물질이 외측 창백핵을 억제하여 시상밑핵이 탈억제된다. 탈억제된 시상밑핵에서 글루탐산염 분비가 증가하여 결과적으로 내측 창백핵/흑질 그물부의 억제성 물질인 GABA 방출이 촉진된다. 방출된 GABA는 시상의 글루탐산염 분비를 감소시켜 대뇌 피질에서 계획했던 활동을 중단시키거나 불필요한 운동을 억제한다.

직접 및 간접 경로는 대뇌 피질의 운동회로에서 분비되는 글루탐산염뿐만 아니라 흑질 치밀부에서 생산되는 도파민(dopamine)에 의하여 함께 조율된다. 도파민이 줄무늬핵 내의 D1 수용체에 작용하면 직접 경로를 활성화하여 억제성 신경전달 물질의 분비가 증가되는 반면에 D2 수용체에 작용하면 간접 경로를 억제하여 억제성 신경전달 물질의 분비가 감소한다.

기저핵과 시상뿐만 아니라 소뇌도 대뇌 피질을 활성화하거나 억제하는 역할을 담당한다. 소뇌 피질에 분포하는 조롱박세포(Purkinje cell)는 소뇌 안에서 발생한 신경 정보를 밖으로 전달하는 유일한 세포이다. 조롱박세포는 억제성 아미노산인 GABA를 방출하여 소뇌와 연결된 외부 세포의 기능을 억제한다. 소뇌로 들어오거나 나가는 신경회로를 구체적으로 살펴보면 다음과 같다. 대뇌 피질에서 시작된 신경 정보는 동측의 교뇌핵과 하올리브(inferior olive)로 전달된 후에 중소뇌 다리와 하소뇌 다리를 통해 반대편의 소뇌 피질로 들어간다. 들어온 정보는 소뇌에서 뻗어 나가는 신경섬유인 상소뇌 다리를 통해 반대편의 중뇌에 위치한 적핵(red nucleus)으로 전달된다. 이 신경 정보는 시상의 배뒤가쪽핵(ventral posterolateral nucleus)과 배가쪽핵의 꼬리부분을 지나서 대뇌 피질에 도착한다. 요약하자면, 피질-교뇌-소뇌-시상-피질 회로(cortico-ponto-cerebello-thalamo-cortical circuit)로 불리는 소뇌 조절 회로는 소뇌에서 처리된 감각과 운동 정보를 지속적으로 전두엽의 운동피질에 제공한다. 즉, 대뇌 피질은 소뇌에 의해 새롭게 수정, 보완된 운동 정보를 받아들여 움직임을 의도대로 수행한다.

3. 피질하 병변에 따른 장애

앞서 대뇌 피질하 개별 구조와 기능에 대하여 살펴본 결과, 각각의 구조가 신경회로와 신경전달 물질에 의해 서로 긴밀히 연결되어 있음을 확인하였다. 여기에서는 각 구조에 생긴 병변이 신체와 말 운동에 미치는 영향을 살펴보고자 한다.

기저핵은 신체 운동에 관여하는 대뇌 피질의 활성을 조절한다. 기저핵은 다양한 하위핵을 통합하는 명칭으로서 병변의 위치에 따라 특징적인 이상이 생긴다.[3] 광범위한 창백핵과 줄무늬핵 병소는 상지에서 뒤틀리는 듯한 동작의 느린 비틀림운동(athetosis)을, 시상밑핵은 편측 사지에서 내던지는 듯한 도리깨질증(ballism)을 수반한다. 꼬리핵의 주된 병변은 팔다리의 끝부분에서 율동적인 빠른 움직임을 관찰할 수 있는 무도병(chorea)을 유발하며, 흑질 변성은 떨림마비(paralysis agitans)를 일으킨다.

기저핵의 병변은 신체 사지에서 기능장애를 유발할 뿐만 아니라 말에서도 상당히 이질적인 구음장애(마비말장애, dysarthrias)를 일으킨다. 예를 들면, 불규칙하고 빠른 불수의적 움직임의 무도병에서는 음도, 음량, 말 속도 등에서 갑작스러운 변화를 비정상적인 근 긴장과 느린 움직임의 근육긴장이상에서는 느린 말 속도의 운동과다형 구음장애(hyperkinetic dysarthria)가 관찰된다. 반면에, 흑질 병변은 환자군에 따라 정상적이거나, 빠르거나, 혹은 느린 말 속도를 보이며, 음도 및 음량이 단조로운 운동감소형 구음장애(hypokinetic dysarthria)가 관찰된다.

시상 손상도 기저핵과 마찬가지로 병소에 따라 다양한 증상이 생긴다. 시상 중에서 특히 배앞쪽핵, 배가쪽핵, 중추정중핵이 말 운동 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이 핵들은 피질-기저핵 회로와 피질-교뇌-소뇌 회로가 대뇌 피질로 이행하는 중간 경유지이므로 이들 핵에 병변이 발생하면 그 위치에 따라 다양한 말 운동 장애가 유발된다.

소뇌 병변에 의한 운동장애는 '실조형(ataxic type)'으로 구분된다. 실조형은 크게 운동거리 측정 이상(dysmetria), 협동운동 불능증(asynergia), 자세와 보행의 불안정, 의도적 움직임에서 떨림의 증가, 운동 불협응(incoordination)이 특징이다. 실조 증상이 말 산출에 영향을 주면 조음과 운율이 불규칙해지고, 길항운동 속도(diadochokinetic rate) 과제에서 시기 적절성, 속도, 힘, 운동 범위와 방향 조절에 어려움이 생긴다.[4,5]

4. 신체 운동과 말 운동의 관련성

운동이란 중력과 항력에 대항하면서 신경과 근육을 조정하여 원하는 움직임을 빠르고, 정확하고, 효율적으로 산출하는 것이다. 운동의 관점에서 신체 운동은 사지 동작을, 말 운동은 조음운동 기관을 조절한다는 차이점을 제외하고는 대뇌에서 운동을 계획하고, 골격과 근육을 사용하여 운동을 수행한다는 점이 유사하다. 이에, 일부 연구자는 신체 운동과 말 운동에 관여하는

대뇌 피질과 피질하 구조가 동일하며,[6] 신체 기능이 회복될수록 말 산출 능력이 개선된 사례[7,8]를 근거로 신체와 말을 조절하는 기제가 유사하다고 주장하였다.

반면에 사지와 조음운동 기관은 각기 구분된 신경회로에 의해 독립적으로 통제된다는 상반된 견해가 존재한다. 이를 뒷받침하는 근거는 다음과 같다.[9-15] 첫째, 파킨슨병(Parkinson's disease, PD) 환자는 뇌심부자극술(deep brain stimulation, DBS)이나 시상파괴술(thalamotomy) 후에 사지 움직임은 개선되지만 말은 변화가 없거나 오히려 악화되기도 한다. 둘째, 말 운동은 콜린(cholinergic), 세로토닌(serotoninergic), 노아드레날린(noradrenergic)과 같은 비도파민(non-dopaminergic) 경로를 통하여 조절되지만 신체 운동은 도파민 경로에 의해 통제된다는 것이다. 이 주장에 의하면 도파민 경로에 작용하는 레보도파(levodopa)를 투여하면 흑질이나 줄무늬핵의 손상 때문에 생긴 운동완만(bradykinesia), 경축(rigidity), 떨림(tremor) 같은 증상은 감소하지만 비도파민 경로에 의해 조절되는 구음장애는 개선되지 않는다는 것이다.

상반되는 위의 두 견해를 살펴보면, 신체 운동과 말 운동은 공통적으로 동일한 대뇌 피질과 피질하 구조가 관여하지만 운동을 통제하는 과정에서 분리된 조절 기제가 존재할 가능성이 있다. 여기서부터는 말 운동에서 피질하 구조의 역할을 보다 명확하게 구분하기 위해 문헌에서 자주 언급되고 있는 속도, 복잡성, 시기 적절성을 신체 운동과 비교하여 살펴보고자 한다.

1) 대뇌 피질하 구조와 속도

(1) 대뇌 피질하 구조와 신체 운동 속도의 관계

속도란 빈도(frequency)와 빠르기(speed)를 포함하는 넓은 의미의 개념으로서 일정 시간 동안의 움직임을 말한다. 구체적으로 빈도란 정해진 시간 동안 움직인 횟수를 의미하고, 빠르기는 한 움직임에 소요된 개별적인 시간을 뜻한다. 따라서 1초 동안 최대한 빠르게 동일한 동작을 연속적으로 반복하는 과제에서는 움직임의 횟수가 증가할수록, 그리고 하나의 움직임에 소요되는 시간이 짧을수록 속도는 증가한다.

양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)과 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)을 이용한 연구에 의하면 운동 빈도의 증감은 대뇌 피질하 영역의 활성 차이를 유발하였다. 먼저, 운동빈도가 증가하면 소뇌 중에서도 특히 소뇌 벌레와 중간 영역(intermediate zone) 활성이 증가하였다.[16,17] 운동빈도의 증가에 따른 기저핵 활성은 조가비핵에서 특히 현저하게 관찰되었다.[18,19] 이 연구는 속도 조절의 핵심 중추로 알려진 소뇌뿐만 아니라 기저핵도 신체 운동의 속도 조절에 관여함을 증명하였다.

(2) 대뇌 피질하 구조와 말 운동 속도의 관계

넓은 의미에서 말 운동은 신체 운동의 일부이다. 그러나 일반적으로 말은 신체 운동보다 세밀하고, 복잡한 고차원적 기능을 요구하는 움직임이다. 피질하 병변에 의한 구음장애는 운동과다형, 운동감소형, 실조형이 있다. 이 중, 운동과다형 구음장애의 말 특성은 그 대부분이 청지각적 보고에 근거한다. 본 단락에서는 운동과다형을 제외하고 운동감소형과 실조형 구음장애를 중심으로 기저핵과 소뇌가 말 속도에 미치는 영향을 각각 살펴보았다.

말 속도를 측정하기 위한 방법으로는 동일 음절을 빠르게 연속적으로 반복하는 '교대운동속도(alternate motion rate, AMR)' 과제가 임상에서 널리 사용되고 있다.[20,21] 이 과제는 자음과 모음의 조합(예: /퍼/, /터/, /커/)으로 이루어져 말 연쇄와 유사하지만 읽기나 자발화에 비해 언어 문맥(context)의 영향을 배제할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 먼저, 대표적인 기저핵 병변인 운동감소형 구음장애는 말속도가 빠른 것이 주된 특징이지만 정상 대조군과 동일하거나,[22,23] 오히려 느린 경우도 있다.[24,25] 기저핵의 일부인 조가비핵은 조음운동 중에서 느린 속도를 조절하는 역할을 담당하여 이 영역에 문제가 발생하면 말 속도가 증가한다고 한다.[26] 이 주장은 정상인을 대상으로 한 말 속도 증가 과제에서 조가비핵의 활성화가 저하된 것과 일치한다.[27-29]

반면에, 소뇌 손상으로 인한 실조형 구음장애 환자는 교대운동속도 과제에서 말 속도는 저하되었지만,[30-33] 3 Hz 이하로는 감소하지 않았다.[34] 정상인은 빠르게 말을 반복하는 과제에서 소뇌 활성이 증가하였다.[6,24,35]

위에 언급된 병소와 뇌 영상을 이용한 선행 연구를 종합하면 기저핵은 말 속도의 감소에, 소뇌는 말 속도의 증가에 관여함이 확인되었다.

2) 대뇌 피질하 구조와 운동 복잡성

(1) 대뇌 피질하 구조와 신체 운동 복잡성의 관계

운동 복잡성이란 하나의 운동 수행 안에 서로 다른 하위 움직임이 얽힌 정도를 말한다. 일반적으로 하위 움직임 간의 힘, 범위 및 방향 등의 차이가 클수록 운동 복잡성은 증가한다. 운동 복잡성은 속도와 더불어 전반적인 운동의 수행 능력을 결정하는 변인으로서 운동 복잡성이 증가할수록 수행력은 저하되는 경향을 보인다.

흑질의 도파민 분비 저하로 발생하는 파킨슨병은 느린 움직임을 특징으로 하며, 운동의 복잡성이 증가하고 동시 수행이 필요한 경우 움직임의 속도가 현저하게 저하된다. 상반된 운동 간의 간섭에 의한 방해작용, 불필요한 운동을 억제하는 능력의 저

하, 신경전달 물질의 과도한 소모가 파킨슨병 환자의 운동 수행력 저하의 이유로 생각된다.[36]

소뇌는 연속적으로 빠르게 움직이는 운동의 협응을 담당하는 것으로 알려졌다. 복잡한 손 운동 과제에서 앞안쪽(anterior medial) 영역과 소뇌 벌레[37] 또는 소뇌 벌레와 왼쪽 시상의 혈류 증가가 보고되었다.[19]

위의 연구 결과는 운동 복잡성 조절에서 소뇌, 기저핵, 시상이 함께 관여하며, 이 중에서도 소뇌가 보다 중추적인 역할을 담당한다는 사실을 뒷받침하고 있다.

(2) 대뇌 피질하 구조와 말 운동 복잡성의 관계

본 단락은 피질하 구조가 말 과제의 복잡성에 따라 어떻게 차이를 보이는가를 살펴보고자 한다.

목표 단어가 들어간 문장과 단음절을 반복하는 과제를 비교한 연구에 따르면 소뇌 손상 환자는 단음절 반복에서 수행 속도가 현저하게 저하되었다.[38,39] 연구자는 이 결과를 다음과 같이 설명하였다. 단음절 반복과제를 원활하게 수행하기 위해서는 발화를 길항운동 양식으로 변환이 요구된다. 하지만, 소뇌 손상 환자들은 이전에 연습한 경험이 없는 새로운 운동과제 수행에서 발생한 되먹임 정보를 앞먹임으로 변환하는 능력이 저하되어 단음절 수행 속도가 느려진다고 주장하였다.[40]

기저핵 병변인 파킨슨병 환자는 문장을 따라 말하는 속도가 빠를수록 단음절을 반복하는 속도가 증가하였다.[38] 파킨슨병 환자의 말 속도 증가는 조음 기관의 운동 범위 감소에 따른 상대적인 운동속도의 증가로 설명한다.

최근에는 정상인을 대상으로 과제의 복잡성에 따른 말 산출 기제를 확인하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이 연구들은 과제의 복잡성을 음절의 복잡성과 길이로 나누고 있다. 먼저, 음절 복잡성의 측면은 다음과 같다. 동일한 초성 자음군(consonant cluster) (예: /str/)을 반복하였을 때는 우측 상부 소뇌[41]와 양측 하부 소뇌[42]가 두드러지게 활성 되었으며, 각기 다른 음절을 반복한 경우(예: /ta-ta-ta/ → /ka-ru-ti/)는 소뇌의 양측 상부 가쪽과 우측 하부, 양측 앞쪽의 시상과 꼬리핵이 활성화되었다. 음절 길이가 증가한 경우(예: /ta-ta-ta/ → /stra-stra-stra/)는 소뇌 벌레 주변의 우측 상부가 활성화되었다.[43]

상기에서 언급된 연구 결과를 바탕으로 말 운동 복잡성 증가에 따른 피질하 구조의 활성을 정리하면 다음과 같다. 먼저, 음절 구성의 복잡성과 길이가 증가하면 공통적으로 소뇌를 활성하지만 활성화된 영역은 과제에 따라 차이가 있었다. 그리고, 다양한 음절의 연쇄 산출 과제에서 활성화된 시상과 기저핵은 적절한 개개의 조음 움직임을 선택하는 기능을 담당하는 것으로 보인다.

3) 대뇌 피질하 구조와 운동 시기 적절성

(1) 대뇌 피질하 구조와 신체 운동 시기 적절성의 관계

원활한 운동 수행을 위해서는 앞서 언급한 속도와 과제의 복잡성뿐만 아니라 시기 적절성에 대한 고려가 필요하다. 속도와 시기 적절성이란 개념은 시간이라는 측면을 공유하지만 다음과 같은 관점에서 서로 구별된다. 속도는 절대적인 시간적 가치를 반영하는 반면에 시기 적절성은 주변의 상황이 고려된 상대적 가치이다. 시기 적절성인 'timing'의 사전 의미가 '동작의 효과가 가장 크게 나타나는 순간' 혹은 '주변의 상황에 맞는 가장 적절한 시기'인 점을 고려할 때, 시기 적절성은 빠르기를 포함하는 속도와는 구별된다.

최근 연구에 따르면, 시기 적절성 조절에서 소뇌는 밀리세컨드(milliseconds) 단위의 짧은 시간 간격에 관여하며, 기저핵은 초(second) 단위의 긴 시간의 움직임을 조정한다고 한다.[44] 한 연구는 주어진 자극에 얼마나 빨리 반응(reaction time)하는가보다는 미리 정해진 일정한 시간에 맞추어 동작을 실행(time reproduction)하는 과제에서 왼쪽 흑질 치밀층이 더 활성화되었다고 보고하였다. 이를 근거로 기저핵이 시기 적절성 조절 과정에서 보다 기초적인 역할을 담당한다고 주장하였다.[45] 기저핵의 시기 적절성 조절을 주장한 또 다른 연구에 의하면, 줄무늬핵에 존재하는 사이신경세포(interneurons)인 TANs(tonically active neurons)가 운동협응과 동시작용에 관여하면서 하위운동 사이의 시간를 조절한다고 한다.[46]

종합하면, 전에는 시기 결정 과정이 주로 소뇌에 의해서 조절된다고 생각하였으나 뇌 영상 연구를 통해 기저핵의 관련성이 점차적으로 증명되고 있다.

(2) 대뇌 피질하 구조와 말 운동 시기 적절성의 관계

말이란 폐에서 방출된 공기가 후두를 통과하여 공명기관에서 증폭된 후에 조음 기관의 조절에 따라 발현되는 소리의 연쇄 과정이다. 말 산출을 위해서는 수백 개의 근육이 신체 운동 수행보다 빠르고 정확하게 조절되어야 한다. 따라서 개개의 움직임을 통제하는 시기 적절성이 특히 강조되며, 여기에 인간의 말을 자연스럽게 만들어주는 운율(prosody)이나 기간(duration)과 같은 초분절적(suprasegmental) 요소도 포함되어야 한다.

시상에 이상이 있는 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 술 후에 환자의 말 속도는 증가하였고, 자음과 모음은 왜곡되었다고 한다.[47] 이 연구는 시상의 배가쪽핵과 기저핵 조절회로가 말 산출 시기를 조절하는 역할을 담당한다고 주장하였다. 시상에 이상이 없는 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구에서

는 정상보다 빠르거나 느린 말 속도, 정상보다 상대적으로 쉬는 횟수와 길이가 감소하였다고 한다.

소뇌 손상에 의한 실조형 구음장애 환자는 저하된 말 속도, 동일한 말 리듬(scanning speech), 변이성이 증가한 음절 길이와 같은 특징을 보인다.[48,49] 또한 성대진동 시작 시간(voice onset time, VOT)과 모음 길이 조절에서 어려움이 증가한다.[50] 말 산출의 시기 적절성을 종합한 최근 종설에 따르면 대뇌 피질영역뿐만 아니라 소뇌도 말 산출의 시기를 조절한다고 주장되었다.[51]

요약하면 말 산출 과정에서 시기 적절성을 조절하는 대뇌 피질하의 역할은 현재까지도 명확하게 밝혀지지는 않지만 소뇌, 기저핵, 시상의 관련성이 점차 증명되고 있다.

5. 제한점 및 후속 연구 제안

본 종설을 통해 대뇌 피질하는 말 운동 조절에서 대뇌 피질과 함께 중추 역할을 분담하고 있음을 확인하였다. 그리고 말 운동 조절에 관여하는 대뇌 피질하 구조인 기저핵, 시상, 소뇌는 신체 운동 조절에서도 유사한 역할을 수행하고 있음을 알 수 있었다.

대뇌 피질하의 개별 기능은 신경회로와 신경전달 물질에 의해 대뇌 피질과 긴밀한 연결을 형성하고 있기 때문에 '신경연결망'이라는 틀에서 이해하는 것이 바람직하다. 이에 앞서 간단히 언급되었던 피질-기저핵-시상-피질 조절 회로를 바탕으로 말 산출 조절에서 대뇌 피질하의 새로운 가능성을 제시하고자 한다.

첫째, 기존 연구는 대뇌 피질에서 시작된 신경회로가 각기 병렬로 분리된 회로를 통해 피질하 구조와 연결되면서 최종적으로 피질 단계의 운동 수행을 조절한다고 주장하였다. 그러나 최근 연구는 일차운동피질, 보조운동영역, 그리고 전운동피질에서 시작하는 신경회로가 기저핵의 일부에서 겹쳐지며, 특히 줄무늬핵의 약 4분의 1정도가 일차운동피질과 보조운동영역에서 유입된 정보를 모두 수용한다고 하였다.[52-54] 이 주장에 의하면, 대뇌 피질에서 시작하는 신경회로는 독립적일 뿐만 아니라 공동 상호작용을 통해 피질하 구조의 기능을 조절한다는 것이다. 이에 근거하여 향후 이들 신경 사이의 상호작용이 동등한 입장에서의 협력인지 혹은 주된 신경을 부차적 신경이 보조하는 관계인지가 규명된다면 말 산출 과정을 보다 명확하게 이해할 수 있을 것이다.

둘째, 줄무늬핵에서 시작하는 직접 및 간접 경로가 피질 단계의 운동을 조절한다는 설명이 현재 가장 널리 받아들여지고 있다. 그러나 Nambu 등은 대뇌 피질에서 줄무늬핵을 경유하지 않고 시상밑핵을 직접 자극하는 새로운 형태의 '과직접(hyperdirect)' 경로를 주장하였다.[55,56] 이 연구에 의하면, 피질의 흥분 신경 정보가 직접 또는 간접 경로보다 빠른 속도로 과직접 경로를 통해 내측 창백핵/흑질 그물부로 전달되며, 최종적으로는 대뇌 피질에서 관계없는 운동프로그램을 억제하거나 실행하고 있는 운동을 새로운 운동으로 전환한다는 것이다. 이 주장은 최근까지 수용되던 양분화된 기저핵 전달 경로를 수정했을 뿐만 아니라, 내측 창백핵/흑질 그물부의 조절을 담당하는 중추역할이 직접 경로에서 과직접 경로로의 전환 가능성을 지지한다. 결론적으로, 현재 받아들여지고 있는 기저핵 내의 연결회로는 전체 회로의 일부분만이 반영된 단순 모델이며, 설명하지 못하는 이상 운동 증상이 이 주장을 뒷받침하는 근거라고 할 수 있다.

셋째, 신경 정보의 전달은 피질에서 시작하여 기저핵-시상 또는 소뇌-시상 단계를 경유한 후에 다시 피질로 신경 정보가 재유입되는 일방통로로 설명하고 있다. 다시 말해서 선행 연구는 기저핵, 시상, 그리고 소뇌 사이에 존재할 수 있는 회로 및 역방향으로 존재하는 회로의 존재여부는 고려하지 않았다. 하지만 최근 연구에서 기저핵 내의 핵 사이를 일방 통행하는 연결회로뿐만 아니라 역방향으로 신경 정보를 전달하는 곁축삭(axon collaterals)의 존재가 내측 창백핵과 줄무늬핵, 시상밑핵과 외측 창백핵 사이에서 확인되었다.[57-59]

마지막으로, 운동과정에 관여하는 조절 회로 사이에 존재하는 시간과 공간 영향력의 차이에 대한 고려도 필요하다. Nambu는 과직접 경로가 시상의 핵을 먼저 억제하고, 뒤따라오는 직접 경로가 시상의 탈억제를 유도한 뒤에, 마지막으로 간접 경로가 다시 시상을 억제하는 시간 순차성을 언급하였다.[60] 공간 측면에서는 직접 경로에 비해 시상밑핵을 경유하는 과직접 및 간접 경로가 내측 창백핵/흑질 그물부의 광범위한 영역에 신경 정보를 전달하는 것으로 밝혀졌다. 종합하면 대뇌 피질에서 시작하여 기저핵과 시상밑핵을 통과하는 신경회로 사이에는 시간과 공간 영향의 차이가 존재한다는 것이다. 따라서 말 운동의 속도, 복잡성, 시기 적절성을 명확하게 규명하기 위해서는 신경회로의 영향력에 대한 지속적인 연구가 필요하다고 할 수 있다.

논의 및 결론

뇌 영상 진보와 더불어 말 산출 과정에서 대뇌 피질하의 역할을 증명하려는 노력이 꾸준히 지속되어 왔다. 살아있는 피험자를 대상으로 말 산출 과정을 시각화하는 뇌 영상은 대뇌 피질과 피질하 사이에 존재하는 신경망의 복합적 상호작용에 의한 말 산출 과정을 이해하는 계기를 제공하였다. 이에, 본 종설은 뇌 영상을 활용한 연구를 포함하여 원활한 말 산출을 위해 필요한 요소인 속도, 복잡성, 시기 적절성을 조절하는 과정에서 대뇌 피질하의 역할을 살펴보았다. 그 결과 기저핵, 시상, 소뇌는 과제에 따라 각각 또는 동시에 활성화되거나 억제되면서 말 산출

을 조율하였다. 이는 대뇌 피질이 말 산출을 계획하고, 대뇌 피질하가 이를 수정하는 역할을 수행한다는 초기 선행 연구의 주장과 일치한다. 그러나 뇌 영상을 활용한 연구를 통해서 피질하 구조가 말 산출을 보조하는 제한적인 역할에서 벗어나 원활한 말 산출을 위한 필수적인 협력자로서 그 중요성이 더욱 강조됨이 확인되었다.

REFERENCES

1. Guenther FH. Cortical interactions underlying the production of speech sounds. *J Commun Disord* 2006;39:350-365.
2. Duffy JR. *Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis, and management*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2005;45-57.
3. Bhatnagar SC, Andy OJ. Motor system: brainstem and basal ganglia. In: Butlet JP. *Neuroscience for the study of communicative disorders. Baltimore*: Williams & Wilkins, 1995;217-227.
4. Ackermann H, Hertrich I. Speech rate and rhythm in cerebellar dysarthria: an acoustic analysis of syllabic timing. *Folia Phoniatr Logop* 1994;46:70-78.
5. Ackermann H, Hertrich I. The contribution of the cerebellum to speech processing. *J Neurolinguistics* 2000;13:95-116.
6. Riecker A, Kassubek J, Groschel K, Grodd W, Ackermann H. The cerebral control of speech tempo: opposite relationship between speaking rate and BOLD signal changes at striatal and cerebellar structures. *Neuroimage* 2006;29:46-53.
7. Barlow SH, Iacono RP, Paseman LA, Biswas A, D'Amtonio L. The effects of posteroventral pallidotomy on force and speech aerodynamics in Parkinson's disease. In: Cannito CM, Yorkston KM, Beukelman DR, eds. *Neuromotor speech disorders: nature, assessment and management*. Baltimore: Brooks, 1998;117-155.
8. Theodoros DG, Ward EC, Murdoch BE, Silburn P, Lethlean J. The impact of pallidotomy on motor speech function in parkinson disease. *J Med Speech Lang Pathol* 2000;8:315-322.
9. Dromey C, Kumar R, Lang AE, Lozano AM. An investigation of the effects of subthalamic nucleus stimulation on acoustic measures of voice. *Mov Disord* 2000;15:1132-1138.
10. Gentil M, Garcia-Ruiz P, Pollak P, Benabid AL. Effect of stimulation of the subthalamic nucleus on oral control of patients with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:329-333.
11. Gentil M, Tournier CL, Pollak P, Benabid AL. Effect of bilateral subthalamic nuclues stimulation and dopatherapy on oral control in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1999;42:136-140.
12. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuit: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-146.
13. Kompoliti K, Wang QE, Goetz CG, Leurgans S, Raman R. Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on speech in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:458-462.
14. Agid Y. Levodopa: is toxicology a myth. *Neurology* 1998;50:858-863.
15. Bonnet AM, Loris Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions. *Neurology* 1987;37:1539-1542.
16. Kim SG, Ugurbil K, Strick PL. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* 1994;265:949-951.
17. Mushiake H, Strick PL. Preferential activity of dentate neurons during limb movement guided by vision. *J Neurophysiol* 1993;70:2660-2664.
18. Jenkins IH, Passingham RE, Brooks DJ. The effect of movement frequency on cerebral activation: a positron emission tomography study. *J Neurol Sci* 1997;151:195-205.
19. Sadato N, Campbell G, Ibanez V, Deiber M, Hallett M. Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci* 1996;16:2691-2700.
20. Duffy JR. *Motor Speech Disorders: substrates, differential diagnosis, and management*. St. Louis: Mosby, 1995;69-101.
21. Kent RD, Kent JF, Rosenbeck JC. Maximum performance tests of speech production. *J Speech Hear Disord* 1987;52:367-387.
22. Rosen KM, Kent RD, Duffy JR. Task-based profile of vocal intensity decline in Parkinson's disease. *Folia Phoniatr Logop* 2005;57:28-37.
23. Tjaden K, Watling E. Characteristics of diadochokinesis in multiple sclerosis and Parkinson's disease. *Folia Phoniatr Logop* 2003;55:241-259.
24. Ackermann H, Hertrich I. Voice onset time in ataxic dysarthria. *Brain Lang* 1997;56:321-333.
25. Ackermann H, Gröne BF, Hoch G, Schönle PW. Speech freezing in Parkinson's disease: a kinematic analysis of orofacial movements by means of electromagnetic articulography. *Folia Phoniatr (Basel)* 1993;45:84-89.
26. Ackermann H, Ziegler W. Articulatory deficits in parkinsonian dysarthria: an acoustic analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54: 1093-1098.
27. Sidtis JJ, Strother SC, Rottenber DA. Predicting performance from functional imaging data: methods matter. *Neuroimage* 2003;20:615-624.
28. Wildgruber D, Ackermann H, Grodd W. Differential contributions of motor cortex, basal ganglia, and cerebellum to speech motor control: effects of syllable repetition rate evaluated by fMRI. *Neuroimage* 2001; 13:101-109.
29. Wise RJ, Greene J, Büchel C, Scott SK. Brain regions involved in articulation. *Lancet* 1999;353:1057-1061.
30. Ozawa Y, Shiromoto O, Ishizaki F, Watamori T. Symptomatic differences in decreased alternating motion rates between individuals with spastic and with ataxic dysarthria: an acoustic analysis. *Folia Phoniatr Logop* 2001;53:67-72.
31. Kent RD, Kent JF, Duffy JR, Thomas JE, Weismer G, Stuntebeck S. Ataxic Dysarthria. *J Speech Lang Hear Res* 2000;43:1275-1298.
32. Ackermann H, Hertrich I, Hehr T. Oral diadochokinesis in neurological dysarthrias. *Folia Phoniatr Logop* 1995;47:15-23.
33. Portnoy R, Aronson AE. Diadochokinetic syllable rate and regularity in normal and in spastic and ataxic dysarthric subjects. *J Speech Hear Disord* 1982;47:324-328.
34. Hertrich I, Ackermann H. Acoustic analysis of durational speech parameters in neurological dysarthrias. In: Lebrun Y. *From the brain to the mouth: acquired dysarthria and dysfluency in adults*. Amsterdam: Kluwer, 1993.
35. Wildgruber D, Kischka U, Ackermann H, Klose U, Grodd W. Dynamic pattern of brain activation during sequencing of word strings evaluated by fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999;7:285-294.
36. Moroney R, Heida C, Geelen J. Increased bradykinesia in Parkinson's disease with increased movement complexity: elbow flexion-extension movements. *J Comput Neurosci* 2008;25:501-519.
37. Tracy JI, Faro SS, Mohammed FB, Pinus A, Madi SM, Laskas JW. Cerebellar mediation of the complexity of bimanual compared to unimanual movements. *Neurology* 2001;57:1862-1869.

38. Ziegler W. Task-related factors in oral motor control: speech and oral diadochokinesis in dysarthria and apraxia of speech. *Brain Lang* 2002; 80:556-575.
39. Ziegler W, Wessel K. Speech timing in ataxic disorders: sentence production and rapid repetitive articulation. *Neurology* 1996;47:208-214.
40. Ito M. A new physiological concept on cerebellum. *Rev Neurol* 1990; 146:564-569.
41. Riecker A, Ackermann H, Wildgruber D, Meyer J, Dogil G, Haider H, et al. Articulatory/phonetic sequencing at the level of the anterior perisylvian cortex: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Brain Lang* 2000;75:259-276.
42. Riecker A, Brendel B, Ziegler W, Erb M, Ackermann H. The influence of syllable onset complexity and syllable frequency on speech motor control. *Brain Lang* 2008;107:102-113.
43. Bohland JW, Guenther FH. An fMRI investigation of syllable sequence production. *Neuroimage* 2006;32:821-841.
44. Ivry RB. The representation of temporal information in perception and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:851-857.
45. Jahanshahi M, Jones CR, Dirnberger G, Frith CD. The substantia nigra pars compacta and temporal processing. *J Neurosci* 2006;26:12266-12273.
46. Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 1994;265:1826-1831.
47. Canter GJ, van Lancker DR. Disturbance of the temporal organization of speech following bilateral thalamic surgery in a patient with Parkinson's disease. *J Commun Disord* 1985;18:329-349.
48. Hartelius L, Runmarker B, Andersen O, Nord L. Temporal speech characteristics of individuals with multiple sclerosis and ataxic dysarthria:'scanning speech' revisited. *Folia Phoniatr Logop* 2000;52: 228-238.
49. Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Differential diagnostic patterns of dysarthria. *J Speech Hear Res* 1969;12:246-269.
50. Ackermann H, Graber S, Hertrich I, Daum I. Phonemic vowel length contrasts in cerebellar disorders. *Brain Lang* 1999;67:95-109.
51. Schirmer A. Timing speech: a review of lesion and neuroimaging findings. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004;21:269-287.
52. Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M. Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. *J Neurophysiol* 2002;88:1830-1842.
53. Takada M, Tokuno H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, et al. Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur J Neurosci* 2001;14:1633-1650.
54. Takada M, Tokuno H, Nanbu A, Inase M. Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey: segregation versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Exp Brain Res* 1998;120:114-128.
55. Nambu A, Tokuno H, Takasa M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002; 43:111-117.
56. Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 2000;84:289-300.
57. Kita H. Neostriatal and globus pallidus stimulation induced inhibitory postsynaptic potentials in entopeduncular neurons in rat brain slice preparations. *Neuroscience* 2001;105:871-879.
58. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998;86:353-387.
59. Shink E, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y. The subthalamic nucleus and the external palllidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 1996;73:335-357.
60. Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18:595-604.