

뇌졸중 환자의 비손상측 대뇌겉질 운동영역에 적용한 반복 경두개 자기자극의 빈도가 팔 기능에 미치는 영향

김하나¹ · 정상미^{2*}

¹상지대학교 작업치료학과 강사, ^{2*}상지대학교 작업치료학과 교수

Effects of Differences Frequency of Repeated Transcranial Magnetic Stimulation Applied to the Less Affected Contralesional Corticomotor Area on Upper Extremity Function in Patients with Stroke

Ha-Na Kim, OT, Ph.D¹ · Sang-Mi Chung, Ph.D^{2*}

¹Dept. of Occupational Therapy, Sangji University, Lecturer

^{2*}Dept. of Occupational Therapy, Sangji University, Professor

Abstract

Purpose : In this study, we aimed to determine how frequencies different of repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the less affected contralesional corticomotor area affect upper extremity motor function in patients with acute stroke within 3 months of onset. By doing so, we aimed to propose a new method of rTMS intervention based on the degree of damage and recovery status of the patient, rather than the generalized rTMS intervention that has been used uniformly.

Methods : The rTMS intervention was applied on the contralesional side of the cerebral hemisphere damage. 15 subjects in the HF-rTMS group, 12 subjects in the LF-rTMS group, and 14 subjects in the SF-rTMS group were randomized to receive the rTMS intervention in each group for a total of 10 sessions on five consecutive weekdays for two weeks, and underwent FMA-U to determine changes in upper extremity function following the intervention in each group. FMA-U was performed within 24 hours before and after the rTMS intervention.

Results : When the FMA-U was performed to determine the pre- and post-intervention changes in upper extremity motor function within the groups, no statistically significant differences were found in the SF-rTMS group before and after the intervention, but significant statistical differences were found in the HF-rTMS group ($p=.006$) and the LF-rTMS group ($p=.020$), with greater significance in the HF-rTMS group than the LF-rTMS group.

Conclusion : This study confirmed that compensatory action by activating the less affected contralesional corticomotor area based on the bimodal balance-recovery model can support upper extremity recovery patients with acute stroke within 3 months of onset, depending on the degree of damage level and recovery status. Therefore, the results of the contralesional HF-rTMS application in this study may provide a basis for proposing a new rTMS intervention for upper extremity recovery in stroke patients.

Key Words : contralesional corticomotor area, repetitive transcranial magnetic stimulation, stroke, upper extremity function

*교신저자 : 정상미, otjism@hanmail.net

제출일 : 2023년 10월 5일 | 수정일 : 2023년 11월 5일 | 게재승인일 : 2023년 11월 17일

I. 서론

1. 연구의 배경 및 필요성

뇌졸중 환자는 뇌 신경세포 손상으로 운동의 기능 장애가 발생한다(Bajaj 등, 2016). 그 중 팔의 운동 장애를 동반한 경우, 인체 먼쪽 부위의 움직임 조절을 담당하는 일차 운동영역과 길질척수수가 손상되어 손 기능이 함께 저하된다(Chen 등, 2017; Liu 등, 2021; Stinear 등, 2007). 길질척수수는 일차 운동영역을 포함한 운동길질에서 기원하여 숨뇌의 피라미드에서 교차한 후, 반대측 팔다리의 정교하고 분리된 동작을 가능하게 만든다(Castillo, 2005; Lo 등, 2010; Wang 등, 2010). 그러나 뇌가 광범위하게 손상되었거나 운동 길질척수수가 손상된 뇌졸중 환자는 마비측 팔을 사용할 때 교차되지 않은 비손상측 대뇌반구에서의 운동길질 신경세포가 활성화된다(Bajaj 등, 2016; Grefkes 등, 2008; Murase 등, 2004; Ward 등, 2006). 이는 손상측 대뇌길질 신경세포의 보상적 활성화로써, 회복 예후가 좋은 환자는 양측 혹은 비손상측으로 편향되어있던 뇌 신경세포의 활성화가 손상측 대뇌반구로 이동된다고 알려져 있다(Rehme 등, 2011; Schaechter & Perdue, 2008).

손상측 대뇌반구에서의 일차 운동영역 재구성은 회복을 위해 중요한 부분이다. 반복 경두개 자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)은 뇌졸중 환자의 운동 신경세포를 자극할 수 있는 대표적인 치료 중재로써, 손상측 대뇌반구에서 신경 가역성을 유도하여 운동 능력을 향상시키기 위해 사용되고 있다(Du 등, 2019; Lefaucheur 등, 2020). 현재, 뇌졸중 환자에게 적용하고 있는 대부분의 rTMS 중재는 비손상측 일차 운동영역의 흥분성을 억제하는 반구간 억제(interhemispheric inhibition) 모델을 근거로 한다(Van Lieshout 등, 2019). 반구간 억제 모델은 편측 대뇌반구에서 신경세포가 활성화 될 경우, 이러한 흥분성이 반대측 대뇌반구에서의 활성화를 억제하여 양측 대뇌반구 흥분성의 균형이 유지된다는 이론이다(Murase 등, 2004; Nowak 등, 2009). 뇌졸중 환자는 손상측 대뇌반구의 반구간 억제 감소로 비손상측 대뇌반구의 운동영역이 과활성화된다. 따라서 임상에서는 뇌졸중 환자의 팔 기능

회복을 위해 이러한 반구간 억제 모델을 근거로 rTMS 중재를 시행하고 있다. 이는 손상측에 고빈도 반복 경두개 자기자극(high repetitive transcranial magnetic stimulation; HF-rTMS)을 적용하여 손상측의 흥분성을 강화하거나 비손상측에 저빈도 반복 경두개 자기자극(low repetitive transcranial magnetic stimulation; LF-rTMS)을 적용하여 비손상측의 흥분성을 억제함으로써 비손상측으로 과활성된 신경세포 활성화를 손상측으로 이동하여 양측 대뇌반구 활성화를 정상화시키기 위한 목적으로 진행되었다(Bertolucci 등, 2018; Lefaucheur 등, 2020; Van Lieshout 등, 2019). 그러나 Seniów 등(2012)은 반구간 억제에 근거한 rTMS 적용에서 기능 향상에 대한 효과를 확인하지 못하였으며(Seniów 등, 2012), Kubis(2016)는 중증 반마비 환자에게 적용된 표준화된 rTMS 중재에서 긍정적인 효과를 확인할 수 없었다고 보고하였다(Kubis, 2016). 따라서 연구자들은 기존의 반구간 억제 모델에 대하여 의문을 제기하였고, Di Pino 등(2014)은 회복의 궁극적인 요인으로 대뇌반구 손상 정도에 따른 뇌 신경세포의 회복 가능성을 강조하며 이중 모드 균형 회복(bimodal balance-recovery) 모델을 제안하였다(Di Pino 등, 2014). 이는 뇌의 손상이 심한 뇌졸중 환자의 경우, 손상된 신경세포가 회복될 가능성이 적기 때문에 비손상측에서의 운동길질 흥분성을 통한 보상이 재활에 도움이 될 수 있다는 이론이다(Di Pino 등, 2014). 선행 연구에서는 광범위한 신경세포 손상으로 기능이 저하된 뇌졸중 환자들의 비손상측 운동길질 영역에 rTMS를 적용하여 표준화된 LF-rTMS 보다 HF-rTMS가 효과적임을 확인하였다(Wang 등, 2020).

2. 연구의 목적

본 연구는 팔 기능이 저하된 급성기 뇌졸중 환자를 대상으로 비손상측 대뇌길질 운동영역에 반구간 억제(interhemispheric inhibition) 모델에 근거한 비손상측 LF-rTMS 및 이중 모드 균형 회복(bimodal balance-recovery) 모델에 근거한 비손상측 HF-rTMS 중재의 효과를 알아보려고 진행하였다. 이를 위하여 저빈도, 고빈도, 거짓의 rTMS를 비손상측 대뇌길질 운동영역에 적용하여 팔 운동 회복의 효과를 알아보려고 하였다.

II. 연구방법

1. 연구대상자

본 연구에서는 2022년 6월부터 12월까지 재활을 위해 C 병원에 입원한 뇌졸중 반마비 환자 중, 연구 참여 모집 공문을 확인하여 참여 의사를 보인 60명을 모집하였고 컨디션 저하, 응급진원, 참여 거부 의사를 표현한 19명을 제외한 41명이 중재를 완료하였다. 중재 전 번호가 적힌 밀봉된 봉투를 사용하여 무작위로 세 집단을 배정하였으며, 대상자 선정에 위한 포함기준과 제외기준은 다음과 같다.

포함기준은 다음과 같다.

- 1) 발병 2주~3개월 이내(Van 등, 2019) 뇌졸중 반마비 환자
- 2) 평가 진행 동안 안정적으로 앉은 자세 유지가 가능한 자

제외기준은 다음과 같다.

- 1) 발작 이력이나 심각한 장애를 수반하는 뇌졸중 이외의 질환이 있는 자
- 2) 사전 동의나 연구의 진행이 어려운 심각한 실어증 혹은 인지장애가 있는 자
- 3) TMS에 대한 금기 사항이 있는 자

본 연구는 연구 기간 동안 헬싱키 선언에 의한 연구 윤리를 준수하였으며 대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같다

Table 1. General characteristics of study subjects (N=41)

Variables	HF-rTMS (15)	LF-rTMS (12)	SF-rTMS (14)	χ^2/F	<i>p</i>
Gender	Male (%) (14.60 %)	5 (12.20 %)	6 (14.60 %)	.03	.988
	Female (%) (22.00 %)	7 (17.10 %)	8 (19.50 %)		
Age (year)	52.63±11.70	51.58±13.55	50.43±15.00	.10	.905
On set (weeks)	11.00±7.06	9.08±6.17	10.64±5.94	.33	.724

HF-rTMS; high repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS; low repetitive transcranial magnetic stimulation, SF-rTMS; sham repetitive transcranial magnetic stimulation

2. 연구방법

1) rTMS 적용

뇌졸중 환자 대상의 rTMS는 비침습적인 신경조절 전략을 이용하는 치료방법으로서, 흥분성 혹은 억제성 연결의 변화로 신경 연결을 통한 운동 학습에 영향을 준다(Di Lazzaro 등, 2012). 이중 1 Hz 이하의 LF-rTMS는 대뇌 겹질 흥분성을 억제시키고 5 Hz 이상의 HF-rTMS는 흥분성을 증가시킨다(Williams 등, 2009). 본 연구는 90 mm 직경의 8자 코일에 연결된 자기 자극기(Magpro R30, Medtronic INC., Denmark)로 평일 5회씩 2주 동안, 총 10회의 rTMS 중재를 진행하였다. 대상자는 병원에서 연구 전부터 진행하던 작업치료 및 물리치료를 변화없이 수

행하였으며, rTMS 중재는 일과가 마무리된 저녁식사 시간 이후 휴게시간에 진행되었다. 중재 동안 매트에 누워 이완된 자세에서 팔다리는 움직임을 허용하였으나 머리와 몸통은 고정된 자세로 유지하도록 지시하였다(Fig 1). 대뇌반구에서 자극으로 운동 반응이 유도되지 않은 경우, 대칭되는 반대측 대뇌반구의 운동 핫스팟은 거울 영역인 대체 운동 핫스팟이 된다(Long 등, 2018). 일차 운동영역은 중심 고랑의 앞쪽인 중심앞이랑에 위치하고 브로드만 영역 4에 해당하는 부위이다(Savelov 등, 2019). 본 연구에서는 일차 운동영역의 위치를 확인하기 위해 선행 연구에 근거하여 첫 번째 등쪽뼈사이근에서의 운동 유발 전위 값을 이용하였으며, 비손상측 손의 첫 번

제 등쪽뼈사이근에 전극을 부착하여 일차 운동영역의 위치를 확인하였다. 휴지기에 대한 운동역치는 10회의 자극 중 5회 이상 50 μV 이상의 운동 유발 전위가 기록되는 최소한의 자극 강도로 설정하였다. 또한 목표 근육이 정지한 상태에서 휴지기 운동역치의 120 %를 적용하여 첫 번째 등쪽뼈사이근의 운동 유발 전위가 지속적으로 유도될수 있는 자극 부위를 rTMS를 시행 하는 일차 운동영역 핫스팟으로 진행하였다(Rossini 등, 2015). 부위가 확인되면 일관된 코일 배치를 위해 마커로 두피에 표시하였고, 후속 중재에도 동일한 자극 부위에 rTMS를 적용하였다.

각 집단에 적용된 rTMS 중재는 다음과 같다. CL-HFrTMS 집단은 세션 당 1 초 동안 10 Hz, 세션 간 10 초 간격, 치료 당 100 회의 세션, CL-M1에 대한 100 % RMT에서 총 1000 펄스(Du 등, 2019; Wang 등, 2020), CL-LFrTMS 집단은 10 초 동안 1 Hz, 세션 간 3 초 간격, 치료 당 100 회의 세션, CL-M1의 100 % RMT에서 총 1000 펄스(Du 등, 2019; Wang 등, 2020), CL-SFrTMS 집단은 거짓 자극을 위해 코일은 CL-HFrTMS 집단과 동일한 매개 변수로 동일한 두피 위치에 접촉하지만 코일이 90 ° 회전되고, 10 Hz 자극과 유사한 노이즈가 방출되지만 뇌에는 최소한의 전류 흐름만이 유도되었다(Du 등, 2019; Wang 등, 2020). 비손상측 손의 MEP는 관찰되지 않았다.



Fig 1. The posture in which the subject performed the intervention

2) 후글 메이어 상지 운동 기능 평가(Fugl-meyer assessment of upper extremity; FMA-U)

본 연구에서는 뇌졸중 환자의 팔 기능을 평가 하기 위해 후글 메이어 상지 운동 기능 평가(Fugl-meyer

assessment of upper extremity; FMA-U)를 진행하였다(Fig 2). FMA-U는 브런스트롬의 6가지 회복 단계를 기준으로 운동 기능의 회복 정도를 검사할 수 있다(Sanford 등, 1993). 구체적으로는 반마비 환자에 대한 브런스트롬 회복 6단계를 50가지의 움직임으로 분류하여 수행 정도에 따라 0-2점을 부여하고, 0점은 수행 못함, 1점은 부분 수행, 2점은 완전 수행으로 점수를 기록한다. 완전 수행 시 만점 점수는 100점으로 팔다리 운동 기능 검사를 포함하는데 그 중 팔에 대한 검사는 33항목으로 66점 만점이다 (Fugl-meyer 등, 1975). 본 연구에서는 FMA 전체 평가 중 팔 운동 기능에 해당하는 검사만을 시행하였고, FMA-U의 평가자 간 신뢰도는 0.96이다(Sanford 등, 1993).



Fig 2. Assessment tool for the evaluation of upper extremity function

3. 분석방법

본 연구에서 결과값에 대한 데이터의 분석은 SPSS 18.0(SPSS Inc., Chicago IL, USA)을 사용하였다. 연구 대상자의 일반적 특성은 기술 통계, 빈도분석을 시행하여 세 집단 간 유의한 차이가 없음을 확인하였고, 세 집단 간 중재전의 동질성을 확인하였다.

팔의 운동 기능 측정을 위해 실시한 FMA-U의 결과값은 각 집단 내 중재 전후 변화를 확인하기 위하여 일측 순 부호 순위 검정을, 세 집단 간 차이를 확인하기 위해 크루스칼 왈리스 검정을 시행하였다.

본 연구의 통계학적 유의수준 α 는 .05 기준으로 하였다.

III. 결과

1. 세 집단 내 중재 전후에서 팔의 운동 기능 변화

본 연구에서는 비손상측에 HF-rTMS, LF-rTMS, SF-rTMS를 적용하여 중재 전후에 팔의 운동 기능 변화를 측정하기 위해 FMA-U를 시행하였고 중재 전후의 결과는 다음과 같다. HF-rTMS 집단과 LF-rTMS 집단은 통계적으로 유의한 차이가 있었고($p=.006$)($p=.020$),

SF-rTMS 집단은 중재 전후 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2)(Fig 3).

2. 세 집단 간 중재 후 팔의 운동 기능 변화량 비교

HF-rTMS 집단, LF-rTMS 집단, SF-rTMS 집단의 중재를 적용하고 집단 간에 중재 후 FMA-U 변화량을 비교한 결과, 집단 간 중재 후 변화량이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

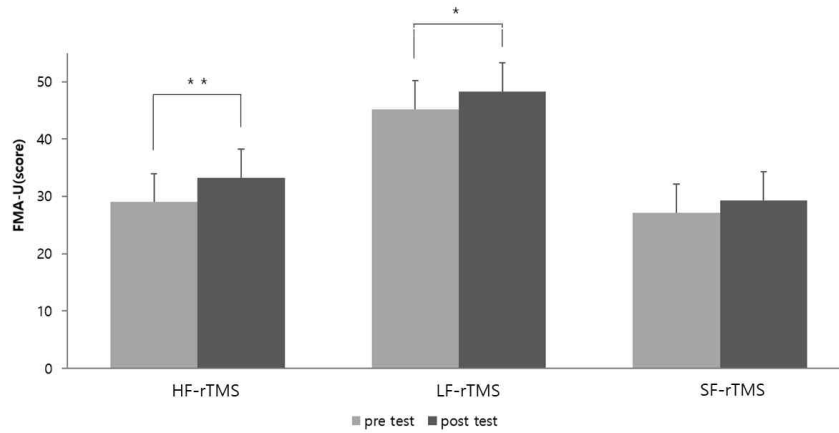


Fig 3. Comparison of pre- and post- intervention Fugl-meyer assessment of upper extremity within each group

Table 2. Comparison of FMA-U pre- and post- intervention within each group (n= 41)

Variable	Pre-test	Post-test	Z	p
HF-rTMS	29.00±20.83	33.20±21.43	-2.71	.006
LF-rTMS	45.17±19.68	48.25±18.42	-2.32	.020
SF-rTMS	27.14±20.29	29.29±18.44	-1.43	.152
χ^2	5.12			
p	.077			

HF-rTMS; high repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS; low repetitive transcranial magnetic stimulation, SF-rTMS; sham repetitive transcranial magnetic stimulation, FMA-U; Fugl-meyer assessment of upper extremity

Table 3. Comparison of post-intervention FMA-U change between groups (n= 41)

Variable	HF-rTMS	LF-rTMS	SF-rTMS	χ^2	p
FMA-U	4.60±4.14	3.58±3.20	3.00±3.64	1.11	.575

HF-rTMS; high repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS; low repetitive transcranial magnetic stimulation, SF-rTMS; sham repetitive transcranial magnetic stimulation, FMA-U; Fugl-meyer assessment of upper extremity

IV. 고 찰

뇌졸중 환자에게 나타나는 팔의 기능 장애는 정교하고 섬세한 움직임이 요구되기 때문에 다리와 비교하여 기능 회복이 어렵다고 보고된다(Feys 등, 1998; Gowland 등, 1992). 따라서 신경 재활 분야에서는 뇌졸중 환자에게 보편적으로 발생하는 팔의 기능 회복을 촉진하기 위하여 다양한 치료 중재를 적용하고 있으며(Johnson 등, 2004), 이 중 rTMS는 팔 기능 회복에 효과성이 입증된 대표적인 치료 중재로 알려져있다. rTMS는 비침습적인 뇌 자극을 통하여 대뇌반구의 신경세포를 억제 혹은 활성화하는 방법으로 손상된 대뇌반구에서 신경 가역성을 유도함으로써 뇌졸중 환자의 팔 기능 회복을 촉진한다(Bertolucci 등, 2018). 일반적으로 임상에서 뇌졸중 환자들에게 적용되는 rTMS는 반구간 억제 모델에 근거하여 양측 대뇌반구 사이에서의 신경세포 활성화에 대한 불균형을 완화시키는데 초점을 맞추어 진행된다(Bertolucci 등, 2018; Sebastianelli 등, 2017). 이러한 적용 방법은 비손상측 대뇌반구의 과활성화가 팔의 기능 회복에 부정적인 영향을 미친다는 선행 연구에 근거한다(Calautti 등, 2007; Fridman 등, 2004; Loubinoux 등, 2003; Ward & Cohen, 2004). 그러나 최근 연구에서는 뇌졸중 환자의 비손상측 대뇌반구에서의 신경세포 활성화 및 양측 대뇌반구에서의 기능적 연결성을 이용한 팔의 기능 회복 가능성을 제시하고 있다(De Bruyn 등, 2021). 이러한 제안은 이중 모드 균형 회복 모델에 기반하여 비손상측 대뇌반구의 신경세포에서 발생하는 보상적 흥분성이 손상된 팔의 기능 회복에 도움을 줄 수 있음을 시사한다(Di Pino 등, 2014). 선행 연구에서는 광범위한 뇌 손상으로 신경세포의 회복 가능성이 낮은 환자는 비손상측 운동겉질 흥분성의 보상적 과활성화가 중요할 수 있다고 보고하였다(Di Pino 등, 2014). 또한 중증 뇌졸중 환자를 대상으로 비손상측 대뇌반구에 rTMS를 적용한 연구에서는 표준화된 LF-rTMS 보다 HF-rTMS가 회복에 효과적임을 확인하였으며(Wang 등, 2020), 이러한 결과는 광범위한 대뇌반구 운동겉질 손상의 뇌졸중 환자에게는 비손상측 대뇌반구에 적용한 LF-rTMS 중재로 팔의 기능 회복이 어려웠다는 선행 연구 결과와도 일치하였다(Seniów 등,

2012; Wang 등, 2022). 비손상측 대뇌반구 영역의 중요성을 강조한 또 다른 선행 연구에서는 양측 대뇌반구 운동 영역의 기능적 연결성에 대한 TMS-fMRI 연구를 통하여 광범위하게 손상된 대뇌반구의 M1 방향으로 비손상측 대뇌반구의 PMd 연결성이 증가됨을 확인하였다. 반면에 정도 손상이거나 정상 대조군의 경우에는 동측(ipsilateral) 대뇌반구의 활성화가 억제되었다(Koch 등, 2006; Mochizuki 등, 2004).

이는 본 연구의 결과와도 일치한다. FMA-U를 통한 기능 평가에서는 비손상측에 적용한 HF-rTMS가 LF-rTMS 보다 더 높은 향상을 보였다. FMA-U 평가는 과활동 반사, 굽힘 및 펴 공동 운동, 시너지 결합 운동, 시너지 포함된 운동, 정상 반사의 유무를 평가 할 수 있지만(Brunnstrom, 1970), 섬세한 손 기능이나 기민성과 같은 효율적인 기능 측정에는 어려움이 따른다. 일반적으로 급성기의 뇌졸중 환자는 회복 과정 중에 근 긴장도가 증가하는데, 이 시기에는 비정상적인 근 긴장도를 이용하여 팔을 사용하게 된다(Lan, 2017). 선행 연구에서는 뇌졸중 환자가 비정상적인 굽힘 움직임 패턴을 보이는 경우, 손상측 손을 사용하여 섬세한 활동을 수행하기는 어렵다고 하였다(Chen 등, 2018). 따라서 본 연구에서 확인된 HF-rTMS 적용의 팔 기능 향상 결과는 질적인 회복이나 미세한 손 기능 회복에 대한 확인이 어려웠으며, 비정상적인 근 긴장도를 사용한 뇌졸중 환자의 팔 기능 회복 과정으로 볼 수 있다. 또한 집단 간 비교에서 유의한 효과가 확인되지 않았기 때문에 본 연구에서 보여진 팔 기능의 개선이 순수한 rTMS 중재에 의한 것인지, 혹은 기존의 물리치료, 작업치료에 의한 외부 효과인지에 대한 확인이 필요할 것으로 보이며, 더불어 팔 기능 향상과 근 긴장도 및 손 기능 변화와의 연관성에 관한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다. 다만 현재 임상에서 뇌졸중 환자의 팔 기능 향상을 위해 적용되고 있는 rTMS 중재가 반구간 억제 모델을 기반으로 일반화된 방법이 보편적으로 적용되고 있기 때문에, 본 연구에서의 결과를 바탕으로 뇌졸중 환자의 손상 정도와 회복 상태 및 발병 시기에 따른 체계적인 대상자 분류를 통하여 환자 상태에 적합한 rTMS 중재를 적용한다면 팔 기능을 향상하기 위한 치료에 더욱 효과적일 것이라 판단되며, 본 연구가 새로운 비침습적인 치료 방법의 근거가 되기를 기대해

본다.

V. 결론

본 연구는 발병 3개월 이내의 급성기 뇌졸중 환자 대상으로 비손상측 대뇌겉질 운동영역에 rTMS를 적용할 때에 고빈도, 저빈도, 거짓의 빈도 차이가 팔 운동 기능에 어떠한 영향을 미치는지 확인하기 위하여 시행되었다. 선행 연구에서는 대뇌반구가 광범위하게 손상된 뇌졸중 환자의 경우 비손상측 대뇌반구에 HF-rTMS를 통한 신경세포 활성화가 운동 기능 회복을 향상시킬 수 있는 보상적 네트워크를 촉진한다고 보고하였다(Di Pino 등, 2014). 본 연구에서도 손상 반대측 대뇌반구의 긍정적 보상에 의한 팔 기능 회복을 확인하였으나 비정상적인 근 긴장도를 사용한 것인지에 대한 관한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다. 따라서 추후의 임상 연구에서는 본 연구의 팔 기능 향상과 근 긴장도 및 손 기능의 변화와 연관성에 관한 후속 연구 진행이 필요할 것으로 판단된다.

현재 뇌졸중 환자의 팔 기능 향상을 위해 적용되고 있는 rTMS 중재는 반구간 억제 모델 기반의 일반화된 프로토콜이 편일적으로 적용되고 있다. 그러나 본 연구에서는 3개월 이내의 급성기 뇌졸중 환자를 대상으로 이중 모드 균형 회복 모델에 근거한 rTMS 중재를 적용하여 비손상측 대뇌겉질의 보상적인 과활성화가 미치는 팔 기능 회복에 대한 긍정적인 영향을 확인하였다. 따라서 본 연구에서의 비손상측 rTMS 적용 결과는 뇌졸중 환자의 팔 기능 회복을 위한 새로운 HF-rTMS 중재 제시의 근거가 될 것이라 판단된다.

참고문헌

- Bajaj S, Housley SN, Wu D, et al(2016). Dominance of the unaffected hemisphere motor network and its role in the behavior of chronic stroke survivors. *Front Hum Neurosci*, 10, Printed Online. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00650>.
- Bertolucci F, Chisari C, Fregni F(2018). The potential dual role of transcallosal inhibition in post-stroke motor recovery. *Restor Neurol Neurosci*, 36(1), 83-97. <https://doi.org/10.3233/RNN-170778>.
- Brunnstrom S(1970). *Movement therapy in hemiplegia. A neurophysiological approach*, New York, Harper Row, pp.7-33.
- Calautti C, Naccarato M, Jones PS, et al(2007). The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: a 3T fMRI study. *Neuroimage*, 34(1), 322-331. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.026>.
- Castiello U(2005). The neuroscience of grasping. *Nat Rev Neurol*, 6(9), 726-736. <https://doi.org/10.1038/nrn1744>.
- Chen X, Xie P, Zhang Y, et al(2018). Abnormal functional corticomuscular coupling after stroke. *Neuroimage Clin*, 19, 147-159. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.004>.
- Chen XL, Xie P, Zhang YY, et al(2017). Distinction of functional corticomuscular coupling in synkinetic and separate movement following stroke. *Brain Stimul*, 10(2), 435-436. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.298>.
- De Bruyn N, Saenen L, Thijs L, et al(2021). Brain connectivity alterations after additional sensorimotor or motor therapy for the upper limb in the early-phase post stroke: a randomized controlled trial. *Brain Commun*, 3(2), Printed Online. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab074>.
- Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, et al(2012). The level of cortical afferent inhibition in acute stroke correlates with long-term functional recovery in humans. *Stroke*, 43(1), 250-252. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.631085>.
- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al(2014). Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol*, 10(10), 597-608. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.162>.
- Du J, Yang F, Hu J, et al(2019). Effects of high-and low-frequency repetitive transcranial magnetic

- stimulation on motor recovery in early stroke patients: evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. *Neuroimage Clin*, 21, Printed Online. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101620>.
- Feys HM, De Weerd WJ, Selz BE, et al(1998). Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: a single-blind, randomized, controlled multicenter trial. *Stroke*, 29(4), 785-792. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.4.785>.
- Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, et al(2004). Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain*, 127(4), 747-758. <https://doi.org/10.1093/brain/awh082>.
- Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, et al(1975). The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*, 7(1), 13-31.
- Gowland C, deBruin H, Basmajian JV, et al(1992). Agonist and antagonist activity during voluntary upper-limb movement in patients with stroke. *Phys Ther*, 72(9), 624-633. <https://doi.org/10.1093/ptj/72.9.624>.
- Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, et al(2008). Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 63(2), 236-246. <https://doi.org/10.1002/ana.21228>.
- Johnson MJ, Trickey M, Brauer E, et al(2004). TheraDrive: a new stroke therapy concept for home-based, computer-assisted motivating rehabilitation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 7(2), 4844-4487. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2004.1404340>.
- Koch G, Franca M, Del Olmo MF, et al(2006). Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. *J Neurosci*, 26(28), 7452-7459. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1158-06.2006>.
- Kubis N(2016). Non-invasive brain stimulation to enhance post-stroke recovery. *Front Neural Circuits*, 10, Printed Online. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00056>.
- Lan Y(2017). Mechanisms underlying the flexion synergy and hand dysfunction following Stroke: Implications for neuro-prosthetics. Graduate school of Northwestern University, Republic of United States of America, Doctoral dissertation.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al(2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*, 131(2), 474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>.
- Liu Z, Xin H, Chopp M(2021). Axonal remodeling of the corticospinal tract during neurological recovery after stroke. *Neural Regen Res*, 16(5), 939-943. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.297060>.
- Lo R, Gitelman D, Levy R, et al(2010). Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping. *Neuroimage*, 49(1), 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.044>.
- Long H, Wang H, Zhao C, et al(2018). Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Restor Neurol Neurosci*, 36(1), 21-30. <https://doi.org/10.3233/RNN-170733>.
- Loubinoux I, Carel C, Pariente J, et al(2003). Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage*, 20(4), 2166-2180. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.017>.
- Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC(2004). Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol*, 561(1), 331-338. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.072843>.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al(2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*, 55(3), 400-409. <https://doi.org/10.1002/ana.10848>.
- Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al(2009).

- Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair*, 23(7), 641-656. <https://doi.org/10.1177/1545968309336661>.
- Rehme AK, Fink GR, Von Cramon DY, et al(2011). The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. *Cereb Cortex*, 21(4), 756-768. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq140>.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, et al(2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. an updated report from an IFCN Committee. *Clin Neurophysiol*, 126(6), 1071-1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>.
- Sanford J, Moreland J, Swanson LR, et al(1993). Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys Ther*, 73(7), 447-454. <https://doi.org/10.1093/ptj/73.7.447>.
- Schaechter JD, Perdue KL(2008). Enhanced cortical activation in the contralesional hemisphere of chronic stroke patients in response to motor skill challenge. *Cereb Cortex*, 18(3), 638-647. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm096>.
- Sebastianelli L, Versace V, Martignago S, et al(2017). Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients: a systematic review. *Acta Neurol Scand*, 136(6), 585-605. <https://doi.org/10.1111/ane.12773>.
- Seniów J, Bilik M, Leśniak M, et al(2012). Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair*, 26(9), 1072-1079. <https://doi.org/10.1177/1545968312445635>.
- Savelov AA, Shtark MB, Mel'nikov ME, et al(2019). Dynamics of fMRI and EEG parameters in a stroke patient assessed during a neurofeedback course focused on Brodmann area 4 (M1). *Bull Exp Biol Med*, 166(3), 394-398. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04358-7>.
- Stinear CM, Barber PA, Smale PR, et al(2007). Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*, 130(1), 170-180. <https://doi.org/10.1093/brain/awl333>.
- Van Lieshout EC, van der Worp HB, Visser-Meily JM, et al(2019). Timing of repetitive transcranial magnetic stimulation onset for upper limb function after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology*, 10, Printed Online. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01269>.
- Wang L, Yu C, Chen H, et al(2010). Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*, 133(4), 1224-1238. <https://doi.org/10.1093/brain/awq043>.
- Wang L, Zhu QX, Zhong MH, et al(2022). Effects of corticospinal tract integrity on upper limb motor function recovery in stroke patients treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Integr Neurosci*, 21(2), 50. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2102050>.
- Wang Q, Zhang D, Zhao YY, et al(2020). Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex on motor recovery in severe hemiplegic stroke: a randomized clinical trial. *Brain Stimul*, 13(4), 979-986. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.03.020>.
- Ward NS, Cohen LG(2004). Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol*, 61(12), 1844-1848. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1844>.
- Ward NS, Newton JM, Swayne OB, et al(2006). Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*, 129(3), 809-819. <https://doi.org/10.1093/brain/awl002>.
- Williams JA, Imamura M, Fregni F(2009). Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med*, 41(5), 305-311. <https://doi.org/10.2340/16501977-0356>.