

뇌손상 후 신경가소성 기전과 뇌신경재활

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 재활의학교실, 뇌졸중센터

김 연 희

Mechanism of Neuroelasticity after Brain Injury and Neurorehabilitation

Yun Hee Kim, M.D., Ph.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Division for Neurorehabilitation, Stroke and Cerebrovascular Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

Recent studies show central nervous system (CNS) can modify its structure and function in response to different stimuli from the environment although it has limited capacity to regenerate itself. This ability is defined as neuroplasticity. Neuroplasticity is the main mechanism of recovery after brain injury, which is related with long term potentiation/depression, synaptic plasticity, growth of dendritic spine, neurotrophines, and neuromodulators. Functional neuroimaging technique including positron emission tomography (PET), single photon emission computerized tomography (SPECT) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) can visualize the evidence of neuroplasticity and reorganization of neural network at the system level. Researches demonstrated the evidences of intrahemispheric and inter-hemispheric reorganizations accompanied with the functional recovery following various brain injuries using functional neuroimaging. Functional imaging technique can also contribute to evaluate the effect of rehabilitation in the clinical setting. Recently, noninvasive brain stimulation such as transcranial magnetic stimulation (TMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS) were extensively investigated as the new strategies of enhancing neural plasticity. Neurorehabilitation may invite further studies to validate the effect of these emerging therapeutic methods in future. (**Brain & NeuroRehabilitation 2008; 1: 6-11**)

Key Words: neuroplasticity, neurorehabilitation, functional neuroimaging, noninvasive brain stimulation

서 론

중추신경계의 고전적인 기본 개념은 성인이 된 후에는 신경이 재생되거나 발달할 수 없다는 것이었으나, 1940년대 Hebb¹이 새로운 환경을 경험하면 신경의 연결에 변화가 일어나는 현상이 일생을 통해 일어나는 것을 제시하였고 성인의 중추신경계는 비록 제한되어 있지만 재생능력을 가지고 자극에 대한 구조와 기능이 변화됨이 밝혀지고 있다.² 이렇게 일생 동안 지속적으로 경험에 의해 뇌의 신경경로의 개조와 재조직이 일어나는 현상을 뇌의 신경가소성(neuroplasticity)이라 한다.^{3,4}

신경가소성은 새로운 기술의 습득이나 학습, 기억의 기본적인 기전이며 뇌졸중 등 대뇌신경계 손상 후 기능이

회복되는 것도 이에 의한 것이다. 따라서 최근에는 신경가소성의 원리 및 기전을 바탕으로 한 재활치료에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이러한 연구 분야는 신경재활의 효과를 극대화하기 위해 필수적으로 필요한 분야이므로 본 논문에서는 뇌손상 후 일어나는 신경가소성에 대한 기본 원리를 정리하고 현재 시도되고 있는 연구 방법 및 최신 뇌신경 재활치료 방법을 소개하고자 한다.

본 론

1) 뇌손상 후 기능회복의 기전

뇌손상 후 나타나는 기능회복의 단계는 크게 초기와 후기 회복기로 나눌 수 있다. 초기에 일어나는 회복기전은 출혈, 부종, 세포막의 대사성 기능 상실, 이온과 전달물질의 불균형 등으로부터 회복되는 것이고, 후기에 일어나는 회복기전은 손상 후 수개월에서 수년에 걸쳐 기능적 상실에 대해 손상되지 않은 신경구조들이 생리적 또는 기능적으로 보상하는 과정을 말한다.

(1) 초기 회복기전: 뇌손상 후 첫 며칠부터 몇 주까지의

교신저자: 김연희, 서울시 강남구 일원동 50번지
 ☎ 135-710, 삼성서울병원 재활의학과
 Tel: 02-3410-2818, Fax: 02-3410-0388
 E-mail: yunkim@skku.edu

기간 동안 일어나는 변화를 말한다. 뇌경색의 경우, 초기 회복기전은 부분적인 허혈 또는 허혈 반음영(ischemic penumbra) 영역에 혈액순환이 재형성되거나, 혈전용해 치료 후 재관류가 일어나는 것이며 허혈 반음영은 대뇌산소섭취를 측정하거나 확산강조 MRI와 관류 MRI에서 나타나는 병변의 크기를 비교하여 차이를 보이는 영역으로 그 크기를 추정할 수 있다. 이 영역에 산소가 다시 공급되기 전까지 뇌세포를 보호하여 뇌손상을 최소화하기 위한 여러 시도가 이루어지고 있으며 각종 신경보호 약물들이 새로 개발되고 있다.

부종과 전해질의 변화 역시 급성기의 회복과 관련이 있다. 코르티코스테로이드(corticosteroid)는 뇌졸중에서는 뇌부종의 원인이 세포독성에 의한 것이므로 사용이 금기이지만 뇌종양과 관련된 혈관탕 부종(vasogenic edema)에는 효과가 있는 것으로 나타났다. 하지만 두부외상에 의한 경우는 논란이 있다. 이 밖에도 칼슘차단제, glutamate 억제 약물, 항산화 약물 등이 사용되고 있다.³

(2) 후기 회복기전

가) 축삭재생과 결발아(axonal regrowth and collateral sprouting): 말초신경 손상 회복의 주요한 기전인 축삭의 재성장과 결발아는 중추신경계에서도 나타나는 것으로 최근 알려지고 있다. 성장이 일어난 부분은 비어있는 종말공간으로 재생되어 뻗어나가고 또한 손상인근의 신경세포에서 비어있는 종말의 연결부로 신경섬유가 자라나는데 이를 ‘결발아’라 한다.⁵

재생과 결발아는 손상된 신경과 손상되지 않은 신경에서 모두 일어난다. 신경제거과민(denervation hypersensitivity)은 중추신경구조들이 손상후 자극에 대해 더 잘 반응하는 현상을 일컫으며 이는 회복을 촉진하는 기전의 하나로 생각되나 초기의 과민반응이 기능해리(diaschisis)를 일으키거나 결발아가 탈신경에 의한 현상을 악화시켜 억제를 동반할 수 있어 바람직한 회복을 방해한다는 반대의 견해도 있다.⁵

나) 표상 가소성(representative plasticity): 대뇌피질의 감각 및 운동신경은 변화되는 요구에 따라 적응을 하는데 이를 나타내는 전기생리학적 연구 및 대사성 영상 연구에 따르면 이러한 가소성이 성인의 대뇌피질에서는 편재하고 있는 것이 특징이다.⁶ 피질의 재조직은 부분적으로 장기상승작용현상(long term potentiation, LTP)과 관련된 것으로 생각되고 있다.

운동기술을 습득할 때 새로운 표상 지도가 형성되기까지의 과정은 다음과 같다. 목표지향적 운동과제가 설정되면 반복훈련을 통해 운동피질에서는 감각육구가 발생하며 감각운동 되먹임이 형성되고 잠복성 신경연접이 탈은

폐(unmasking)되어 운동에 대한 피질내 신경의 표상 지도가 확대된다. 이후로 이 운동에 관련된 감각운동피질과 척수운동 pool의 연결에 대한 신경연접 효율성이 증가되며 가지돌기(dendritic spine)의 가지치기와 가지의 성장이 증가되어 결국 숙달된 운동기술에 대한 지속적인 피질 및 피질하 표상 지도가 형성되는 것이다.⁵

다) 대뇌반구 대치(interhemispheric substitution): 일측 대뇌반구에 병소가 발생하면 반대쪽 반구에서 병소의 운동기능을 수행하는 것이 동물실험과 대뇌반구 절제술과 뇌량절제술을 받은 환자를 통해 알려지게 되었다. 실어증환자에서 좌측대뇌반구 대신 우측대뇌반구가 언어기능을 상당부분 담당하게 되는 것은 좌측 대뇌반구 손상환자에서 실어증이 회복된 후 sodium amytal을 우측 경동맥에 주입하면 언어기능을 상실하는 것을 통하여 알 수 있다. 그러나 이는 개인차가 있으며 손상 후 시기, 병변의 상태에 따라 다를 것으로 생각되며 그 역할에 대해서는 아직 논란이 남아있는 상태이다.

라) 기능적 보상: 행동보상에 의해 일어나는 회복을 말하며 뇌손상을 입은 개체가 남아있는 구조를 이용하여 문제를 해결하고자 하는 새로운 해결책을 찾아가는 것이다. 신경계가 생리적 변화에 영향을 받아 기능적, 구조적 변화를 이루어 가는 것을 ‘동적 재조직’(dynamic reorganization)이라고 부른다.

2) 미시적 수준에서의 신경가소성 기전

(1) 분자적 기전: 신경망의 활동수준은 구성하고 있는 신경세포의 내재적 흥분성에 대한 흥분 및 억제에 따라 조절된다. 가장 잘 알려진 신경가소성 기전은 Hebb법칙에 따라 일어나는 장기상승작용(LTP: long term potentiation)이다.⁵ 장기상승작용이란 연결전 구심성 신경에 가해진 짧은 돌발적 극파(spike activity)에 의해서 유도된 신경연접 강도가 지속적으로 상승되는 상태를 말하며 가지돌기를 지속적으로 자극 시 같은 분야의 자극에 좀 더 반응성이 좋아지게 된다. 이와 반대되는 작용이 장기하강작용(LTD: long term depression)으로 이 둘은 기억과 학습의 중요한 기전으로 연결전과 연결후 단계에서 모두 나타나고 허혈 후 에너지가 고갈되면 수분 내에 일어나게 된다.²

장기상승작용과 장기하강작용의 세포 및 분자적 기초에 대해서는 많은 연구가 아직 남아있는 데 장기상승작용을 유도하는 일반적인 모델은 연결 전 단추로부터 glutamate가 유리됨으로써 시작된다. Glutamate는 AMPA (alpha-amnio-three-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole propionate)와 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체에 작용하여 마그네슘이 수용체 통로를 막음으로써 NMDA

수용체를 통한 칼슘의 이동이 저하된다. 연결 후 신경세포의 탈 분극화가 일어나면 마그네슘 차단이 극복되어 나트륨과 칼슘이 NMDA수용체를 통하여 가지돌기 가지 안으로 이동할 수 있게 되어 LTP에 의한 신경연접 가소성을 일으키게 된다.

(2) 신경연접 가소성(synaptic plasticity): 헤비안 학습(Hebbian learning)의 법칙은 연결전과 연결 후 신경세포의 활동이 관련여부에 따라 서로 연결강도가 증가 혹은 감소되는 가소적 변화가 일어나는 것을 말한다. 연결 전 신경세포의 발화는 연결 후 신경세포에 발화를 일으키며 연결과 관련이 없는 신경세포에는 영향을 주지 않기 때문에 신경연접의 강화는 연대적으로 일어나는데 이를 동질성 연결 가소성(homosynaptic plasticity)이라 한다. 이러한 관련성에 근거한 헤비안 학습은 새로운 정보를 저장하여 신경회로의 용량을 유지하게 하고, 한편으로는 연결의 포화를 방지하는 역할을 하여 오랜 시간에 걸쳐 신경연접의 성질을 변화시키는 작용을 한다. 또한 학습과 관련된 신경연접가소성에 있어 연결 전 신경세포와 연결 후 신경세포 사이의 연결강도를 촉진 또는 억제하는 제3의 신경세포가 존재하기도 하는데 이를 이질성 연결 가소성(heterosynaptic plasticity)이라 한다.⁵ 동질성 연결가소성은 비교적 단기기억형성에 관여하며 이질성 연결 가소성은 지속적인 기억형성에 관련된 것으로 생각되고 있다. 노르에피네프린, 도파민, 세로토닌, 아세틸콜린과 같은 광범위하게 투사되는 신경전달물질계는 헤비안 연결의 강도를 조절하는데 중요한 역할을 한다. 연결가소성은 일생에 걸쳐 피질의 발달을 위한 복합적 암호화(complex encoding of cortical development), 기억, 연결의 개조(synaptic remodeling)를 위한 연결 흥분 및 억제를 재창출한다.⁵

(3) 가지돌기 가시의 성장: 가지돌기는 척추동물의 중추신경계에서 흥분성 연결이 있는 가장 주요한 구조물로 운동학습은 유전자 발현을 유도하며 연결가시의 수를 증가시키는 등 세포의 구조와 기능을 변화시킨다. 실제로 장기상승작용이 유도되면 가지돌기 가시가 증가되고 모양도 변화된다.⁶ 장기상승작용에 대한 후기반응으로 연결후막의 형태학적 변형이 일어나며, 이는 연결강도의 기능적 변화와 서로 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다. 즉, 장기상승작용 유도는 연결 후 가지돌기 가시의 AMPA수용체 수를 증가시켜 연결 후 세포막이 확장되고 몇 개의 가시로 갈라지게 된다. 새로 만들어진 가시는 연결 전 세포막에 구조적인 변화를 유발시키도록 역방향의 신호를 보낸다. 이에 따라 원래의 활동유도성 신호는 증가된다. 장기하강작용은 이와는 반대되는 과정을 거치는데, 즉 AMPA수용체의 감소가 연결 후 세포막의 크기를 저하시

키고 결국 가지돌기의 가시의 소실을 초래한다.

(4) Neurotrophine: Neurotrophine은 활동의존 가소성(activity dependent plasticity)의 중요한 효과기(effector)이며, 장기상승작용과 활동의존 가소성에 의해서 BDNF (brain-derived neurotrophic factor)나 fibroblast growth factor 등이 유도된다. 운동과 학습이 복합된 상황에서 neurotrophine의 발현이 증가되며, 이는 신경연접의 효율성과 가지돌기 발아를 증가시키는 등 세포적, 분자적 변화를 야기한다. 이런 분자적, 세포적 변화는 병변 주위뿐 아니라 다른 뇌부위에서도 일어나며 향후 구조적 재조직에 작용하게 되어 신호에 좀 더 잘 반응할 수 있게 되는 영향을 미친다.^{2,5}

(5) 신경조절자(Neuromodulator): 신경전달 화학물질은 신경연접을 통해 신경연접 가소성에 큰 영향을 미치는데 신경연접틈(synaptic cleft)에서 신경전달물질이 유리되어 연결후막에 결합함으로써 생리적 신호가 전달된다, GABA (gamma aminobutylic acid), glutamate, glycine 등은 이온통로를 활성화시켜 매우 빠른 신호전달이 이루어지며, 아세틸콜린, 노르에피네프린, 도파민, peptide같은 monoamine들은 더 장시간 동안 2차 전달물질 연쇄증폭 반응을 활성화시킨다. 신경전달물질의 유리를 중재하는 과정은 정보의 처리와 학습 및 기억의 목표달성에 매우 중요하다. 아세틸콜린, 도파민, 노르에피네프린과 세로토닌은 대뇌피질에 광범위하게 분포하고 있으며 히스타민은 시상하부로부터 투사되어 주의, 기분, 동기, 학습 및 각성에 영향을 미친다.

3) 거시적 수준에서의 신경가소성 연구

과거에는 뇌의 기능적 영역의 연구 시 주로 뇌병변을 동반한 환자를 대상으로 한 병소 연구, 수술 중 뇌피질 자극, 경막하 전극삽입법, 뇌유발전위검사 및 뇌자기파검사가 이루어져왔으나 최근 기능적 뇌영상 방법이 발달하면서 직접적으로 생체 내에서 뇌신경망의 구성과 그 역동상태를 비침습적으로 거시적 수준에서 관찰하는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이를 통해 고도의 인지기능은 국소화된 일부 뇌영역의 활동이 아니라 대뇌피질과 피질하 신경핵들이 신경망을 구성하고 각각의 독특한 역할을 수행함에 의해 조절됨이 밝혀지고 있다.

기능적 뇌영상의 방법 중 임상적으로 자주 사용되는 것은 양전자방출단층촬영(PET: Positron Emission Tomography), 단광자방출전산화단층촬영(SPECT: Single Photon Emission Computerized Tomography) 및 기능적 자기공명영상(fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging) 등이 있다. 이 중 기능적 자기공명영상은 방사선조사의 위

힘이 없고 공간 및 시간적 해상력이 좋아 각광을 받고 있다.^{7,8}

기능적 뇌영상 방법은 운동감각영역뿐 아니라 언어, 기억, 주의력 및 시지각 능력 등 고도의 인지기능에 대한 뇌영역과 기전을 연구하는 데 많이 쓰여지고 있으나 재활의학 분야에서 특히 중요한 것은 뇌의 가소성(plasticity)과 재조직에 대한 연구라 할 수 있다. 최근 기능적 뇌영상방법을 이용하면서 뇌신경망의 재조직양상을 관찰할 수 있어 뇌손상 후 신경망의 변화를 직접적으로 확인할 수 있다.

뇌손상 후 신경망의 재조직에 대해서는 운동 및 언어장애 환자를 대상으로 많이 연구되고 있는데 언어장애를 가진 환자에서 언어재활치료는 표현력, 이해력, 쓰기 및 읽기 등 모든 언어영역에서 의미 있는 호전을 가져온다. 이러한 언어장애의 회복은 뇌손상 후 가능한 한 빠른 시기에 치료를 시작한 경우에 좋지만, 수개월 혹은 수년 후에 실시한 경우에도 나타난다. 이러한 초기 및 후기의 언어기능 회복 기전에 대해 대뇌반구내(intrahemispheric) 및 대뇌반구간 재조직(interhemispheric reorganization)의 증거가 기능적 뇌영상을 통해 밝혀지고 있다.

소아기, 즉 언어중추의 분화가 일어나기 전에 좌측 전두엽 부위의 병변이 발생하게 되었을 때 언어중추가 다른 부위로 이동하여 발달하게 되며 주로 반대쪽, 즉 우측 전두엽 하부로 이동하는 것이 보고되어 있으며,⁹ Rosen 등¹⁰은 좌측 전두엽 손상으로 인하여 브로카형 실어증이 발생한 후 회복된 환자에서 기능적 자기공명영상을 실시한 결과 우측 전두엽이 활성화되는 것을 보고한 바 있다. 즉, 뇌손상 후 언어신경망의 재조직이 일어나는데 이러한 신경망의 재구성은 병변의 위치나 정도, 발병 후 시간 및 개인의 특성에 따라 달라질 것으로 생각되어진다. 또한 특정한 언어치료가 언어신경망 재조직의 정도와 양상에 어떤 영향을 미치는가에 대해서도 연구가 이루어지고 있다. Thulborn 등¹¹은 뇌졸중 후 실어증환자에서 우측 대뇌반구의 활성화가 발병 후 3일째부터 일어나기 시작하여 수개월 동안 지속되어 일어남을 보여주었고, Thompson¹²은 실어증 환자에서 언어치료의 종류에 따라 임상적으로 각각 다른 효과를 보였던 것을 토대로 각기 다른 치료방법이 뇌언어 신경망에서 서로 다른 형태의 재조직을 일으킬 수 있을 것이라고 하였다. 이들의 연구에서 문법에 문제가 있는 실어증 환자에게 문장형성에 대한 고유언어치료(linguistic specific treatment)를 실시하였을 때 그 효과가 일반화되는 경향이 있었지만 보상적 기능전략(compensational strategy)을 훈련하는 방법은 일반화가 일어나지 않았는데 이는 두 가지 치료방법이 서로 다른 신경망의 재조

직화를 사용하고 있기 때문이라는 것이다. 이러한 치료 방법에 따른 특이한 재조직 양상에 관해서는 추후 지속적으로 연구가 필요한 부분이라 하겠다.

운동 및 감각기능 손상 후 신경망 재조직에 대해서는 정상측과는 달리 환측 운동 시 대뇌 운동피질과 소뇌의 양측성 활성화 및 정상적으로는 활성화되지 않는 부위인 뇌섬엽(insular), 대상피질(cingulate cortex) 등에서 활성화가 나타남이 보고되어 있으며, 대뇌 운동피질의 선천적인 이상이 있거나 동정맥기형, 소아기의 대뇌피질절제술(hemicorticectomy) 후에는 운동피질이 동측 대뇌반구로 이동하는 대뇌반구간 재조직 양상을 보여주는 것이 보고되었다.

뇌손상 후 치료 및 학습과 관련된 재조직에 관해서도 최근에 많은 연구가 이루어 지고 있다. Karni 등¹³은 건강한 피험자에게 순차적인 손가락 움직임의 패턴을 훈련 전후에 기능적 자기공명영상을 사용해 혈류변화를 지도화하였는데, 피험자들은 매일 10~20분씩 3주간 훈련을 한 결과 훈련을 실시하였던 순차적 동작은 대조동작에 비해 뇌운동피질의 활성화 영역이 더 확대되어 있음을 확인할 수 있었다. 이러한 변화는 반복된 재활치료에 의한 운동학습이 뇌신경에 직접적인 영향을 주고 있음을 처음으로 증명한 것이다. Doyon 등¹⁴은 정상성인에서 손가락 운동순서 학습(motor sequence learning)을 실시하였을 때, 복합적인 운동의 수행을 위한 motor routine이 형성되는 데에는 소뇌전엽이 기능변화를 보이고 소뇌후측과 소뇌의 신경핵들이 활성화됨을 보고하여 운동학습이 소뇌의 신경회로 재조직을 초래함을 제시하였다.

뇌졸중 후 회복에 관련된 자기공명영상 연구들에 의하면 급성기에는 동측 운동피질과 관련된 뇌영역의 활성화가 나타나며 아급성기와 만성기에는 점차 병변측 대뇌피질로의 편측화가 높아지는 경우 운동회복의 예후가 좋은 것으로 보고되어 있고 소뇌의 활성화도 운동기능 회복예후와 연관이 있다.¹⁵ 또한 새로운 재활치료의 효과에 관련된 피질 재조직에 대해서도 연구들이 이루어지고 있는데, 건측 억제운동치료, 과제지향적 치료, 가상현실치료 등 새로운 치료방법들이 대측 운동피질의 활성을 증가시켜주며 동측 피질의 활성을 감소시키는 방향으로 신경재조직에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁸

4) 비침습적 뇌자극을 이용한 신경 가소성 조절

비침습적으로 두피를 통하여 대뇌피질을 자극하고 국소적인 뇌신경의 활성도를 증진 혹은 억제시켜 뇌기능에 변화를 주고 단기 뇌가소성을 일으키는 방법으로 반복 경두개 자기자극(rTMS: repetitive transcranial magnetic

stimulation)과 경두개 직접전류자극(tDCS: transcranial direct current stimulation)이 소개되고 있다.¹⁹⁻²¹ 이 두 방법은 모두 자극기법에 따라 뇌기능을 활성화 혹은 억제할 수 있는데 일반적으로 고빈도(high frequency)의 반복 경두개 자기자극과 양극 전류자극(anodal stimulation)이 뇌 신경의 흥분성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 비침습 뇌자극방법들은 단독으로 또는 재활치료와 병행 시 운동 및 인지기능의 수행력을 증진시킬 수 있는 기법으로 최근 많은 관심과 연구가 이루어지고 있다.²²⁻²⁴

결 론

감각 입력과 운동집행을 조절하는 운동 출력 과정 사이에는 주의 지각, 기억, 정보의 축적, 언어, 과제관리 및 집행능력, 정서, 행동 등의 단계가 있다. 뇌손상은 이러한 각 단계를 파괴시키는데, 그 과정 하나하나에 대한 구체적인 재활치료접근법은 아직 개발되지 못한 것이 많다. 신경의 구조와 기능에 대한 연구들을 통하여 복잡한 뇌기능에 대한 지식이 발전되고 뇌가소성 기전이 더욱 밝혀질수록 성공적인 신경재활치료 중재에 대한 여러 방법들이 개발될 것이다. 기능적 뇌영상을 이용한 뇌기능 연구도 점차 그 기법들이 발전될 것으로 보이며, 이러한 기법들이 발전되면 뇌기능을 수행하고 있는 실시간으로 뇌활성 상태를 관찰할 수 있고 뇌 가소성을 조절시킬 수 있는 임상적으로 유용한 치료 방법들도 개발이 촉진될 것으로 예상된다.

참 고 문 헌

- 1) Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity. *Am Psychol.* 1947;2:737-745
- 2) Gonzales RR, Hurtado O, Sobrino T, Castillo J. Neuroplasticity and cellular therapy in cerebral infarction. *Cerebrovascular Dis.* 2007;suppl 1:167-180
- 3) Dobkin BH. *The Clinical Science of Neurological Rehabilitation.* 2nd ed. New York, Oxford University Press; 2003: 3-134
- 4) Nudo RJ. Plasticity. *NeuroRx.* 2006;3:420-427
- 5) Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: the McGraw-Hill Companies; 2000:1227-1246
- 6) Yuste R, Bonhoeffer T. Morphological changes associated with long term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:1071-1089
- 7) Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, Chao YS, Wedeen VJ, Brady TJ. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med.* 1988;6:164-174
- 8) Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Merkle H, Ellermann JM, Ugurkull K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A mapping of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J.* 1993;64:803-808
- 9) Muller R-A, Rothermel RD, Behen ME, Musik O, Magner TJ, Chungani HT. Homotropic interhemispheric reorganization for language, but not for motor control in patients with early left lesion. *Neuroimage.* 1998;7:S471
- 10) Rosen H, Fiez JA, Dromerick AW, Linenweber M, Petersen SE, Raichle ME, Corbetta M. Functional imaging of recovery in patients with Broca's aphasia and left frontal opercular damage. *Neuroimage.* 1998;7:S23
- 11) Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke.* 1999;30:749-754
- 12) Thompson CK. The neurobiology of language recovery in aphasia. *Brain and Language.* 2000;30:749-754
- 13) Karni A, Meyer G, Jezard P, Adams MM, Turner R. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature.* 1995;377:155-158
- 14) Doyon MD, Song AW, Lalonde F, Karni A, Adams MM, Ungerleider LG. Plastic change within the cerebellum associate with motor sequence learning: a fMRI study. *Neuroimage.* 1999;9:S506
- 15) Kim YH, You SH, Kwon YH, Hallett M, Kim JH, Jang SH. Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Stroke.* 2006;67:330-333
- 16) You S, Jang SH, Kim YH, Hallett M, Ahn SH, Kwon YH, Kim JH, Lee MY. Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke an experimenter-blind randomized study. *Stroke.* 2005;36: 1166-1117
- 17) Kim YH, Park JW, Ko MH, Jang SH, Lee PKW. Plastic changes of motor network after constraint-induced movement therapy. *YMJ.* 2004;45:241-246
- 18) Jang SH, Kim YH, Cho SH, Lee JH, Park JW, Kwon YH. Cortical reorganization induced by task-oriented training in chronic hemiplegic stroke patients. *NeuroReport.* 2003;14: 137-141
- 19) Adkins-Muir DL, Jones TA. Cortical electrical stimulation combined with rehabilitative training: enhanced functional recovery and dendritic plasticity following focal cortical ischemia in rats. *Neuro Res.* 2003;25:801-810
- 20) Kleim JA, Bruneau R, VanderBerg P, MacDonald E, Mulrooney R, Pocock D. Motor cortex stimulation enhances motor recovery and reduces peri-infarct dysfunction following ischemic insult. *Neuro Res.* 2003;25:789-793
- 21) Yoo WK, You SH, Ko MH, Park CH, Kim ST, Park JW, Ohn SH, Hallett M, Kim YH. High frequency rTMS modulation of the sensorimotor networks: behavioral changes and fMRI correlates. *Neuroimage.* 2008;39:1886-1895
- 22) Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, You WK, Hallett M. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor

- skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*. 2006;37:1471-1476
- 23) Kim YH, Min SJ, Ko MH, Park JW, Jang SH, Lee PKW. Facilitating visuospatial attention for the contralateral hemifield by repetitive TMS on the posterior parietal cortex. *Neurosci Lett*. 2005;382:280-285
- 24) Ohn SH, You WK, Ko MH, Kim GM, Lee YT, Kim YH. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport*. 2008;19:43-47