

뇌졸중 환자에서 경두개 직류 전기 자극 치료가 대뇌 활성화에 미치는 영향 —증례 보고—

울산대학교 의과대학 서울아산병원 재활의학교실

김리석 · 김대열

The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Cortical Excitability and Motor Function in a Stroke Patient —A case report—

Lee-suk Kim, M.D. and Dae-Yul Kim, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

In this case study, we investigated the change of cortical excitability and motor function recovery after transcranial direct current stimulation (tDCS). A patient with chronic right middle cerebral artery territory infarction received tDCS. We performed anodal tDCS on her ipsilesional primary motor cortex which was found by motor evoked potential and conventional occupational therapy for 2 weeks. We evaluated upper extremity function with Fugl-Meyer Assessment (FMA) before and after, one and three months after tDCS. In addition, functional magnetic resonance imaging (fMRI) was carried out to evaluate the change of cortical excitability. FMA score was improved after tDCS and the improvement was prominent at one and three months later compared to pre-treatment score. And cortical excitability of ipsilesional primary motor cortex was increased after tDCS. As these results show tDCS seems to be useful tool in promoting motor recovery through increasing cortical excitability in stroke patients. (**Brain & NeuroRehabilitation 2011; 4: 57-60**)

Key Words: cortical excitability, stroke, transcranial direct current stimulation

서 론

뇌졸중으로 인한 편측 마비는 장기간의 장애를 발생시키게 되며, 뇌졸중 발생 환자의 60% 이상이 이로 인해 일상 생활 기능 수행에 지장을 받게 된다. 최근 뇌졸중의 조기 발견 및 치료, 초기의 적극적인 재활치료에도 불구하고, 편측 마비는 여전히 많은 환자들에게서 기능 장애의 주요 원인이 되고 있다.¹ 이에 기존의 고식적인 재활치료를 더하여 새로운 치료법의 개발 필요성이 대두되게 되었고, 최근 여러 기관에서 뇌졸중 환자의 기능 회복을 촉진시키기 위하여 비침습적인 대뇌 자극법들이 시도되고 있다. 다양한 비침습적 대뇌 자극술 중 최근에는 경두개 자기 자극법(transcranial magnetic stimulation)과 경두개 직류 전류 자극법(transcranial direct current stimulation)이 많이 사용되고 있다. 이 중 경두개 직류 전류 자극법은 경

두개 자기 자극법에 비해 적용하기가 쉽고, 환자의 순응도가 높으며, 치료 중 고식적인 재활치료를 병행할 수 있는 장점이 있다.²

기능적 뇌 자기 공명 영상은 최근 많이 사용되고 있는 신경계 영상 검사 방법으로서 뛰어난 공간 해상력을 바탕으로 대뇌 운동 피질의 활성화 부위를 찾아내는데 유용함이 보고된 바 있다.³ 또한 Rocca와 Filippi⁴는 정상인과 다양한 신경학적 질환을 가진 환자 모두에서 감각, 운동, 인지 기능 처리와 관련된 대뇌 피질 활성도를 평가하는데 기능적 뇌 자기 공명 영상이 유용하다고 보고하였으며, Kimberley 등은 뇌졸중 환자에서 기능적 자기 공명 영상의 높은 신뢰도를 보고하였다.⁵

앞선 연구들에서 경두개 직류 자극 후 대뇌 피질 활성도의 변화가 보고된 바가 있으며,^{3,6,7} 뇌졸중 환자에서 상지 기능 호전에 경두개 직류 전류 자극이 미치는 영향에 관한 논문이 보고된 바 있다.^{6,8} 하지만 뇌졸중 환자에서 경두개 직류 전류 자극 후 대뇌 피질 활성화의 변화와 상지 기능 호전 정도를 함께 확인한 연구는 없는 상태이다. 이에 저자들은 경두개 직류 전기 자극 치료가 대뇌 활성화 및 상지 기능 호전에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 계획하였다.

접수일: 2011년 1월 31일, 1차 심사일: 2011년 3월 2일
1차 심사일: 2011년 3월 15일, 게재승인일: 2011년 3월 17일
교신저자: 김대열, 서울시 송파구 아산병원길 86
☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 재활의학과
Tel: 02-3010-3793, Fax: 02-3010-6964
E-mail: kysmart@amc.seoul.kr

중 례

1) 대상환자

서울아산병원 재활의학과 외래 진료 중인 우측 중 대뇌 동맥 영역의 경색을 진단 받은 지 7개월이 지난 77세 여자 환자를 대상으로 하였다. 진단 당시 시행한 뇌 자기 공명 영상에서 병변은 중 대뇌 영역의 피질과 피질 하 부위에 전반적으로 관찰되었다. 상기 환자는 뇌 경색으로 인하여 좌측 상하지 마비가 발생하였고, 이에 대해 4주간의 입원 기간 동안 재활 치료를 받은 후 퇴원하여 외래 통해 주 1회 통원 치료를 시행 받았다. 입원 치료 및 통원 치료를 받고 연구 참여 당시 좌측 하지의 근력은 전반적으로 근력 단계 4로 호전되었으나 좌측 상지의 근력은 퇴원 시와 비교하여 큰 변화 없이 어깨, 팔꿈치 관절에서 근력 단계 3, 손목과 손가락 관절에서 근력 단계 2로 측정되었다. 한글 판 간이 정신 상태 검사는 26점으로 지시 따르기 및 치료에 협조 가능하였다.

2) 경두개 직류 전류 자극

경두개 직류 전류 자극을 시행할 부위를 정하기 위하여 Magstim 200[®] nerve stimulator (Magstim Company Ltd., Dyfed, UK) 기계를 이용하여 환측 단무지 외전근(abductor pollicis brevis)의 운동 유발 전위(motor evoked potential)를 측정하여 진폭이 가장 크게 유발되는 부위를 찾아 이 부위를 열점(hot spot)으로 정하고 자극하기로 하였다. 경두개 직류 전류 자극은 Phoresor II Auto Model PM850 (IOMED, Salt Lake City, UT, USA) 기계로 시행하였고, 양극 전극을 자극 부위에 부착하고, 음극 전극은 반대측 이마 부위에 부착하였다. 치료 횟수는 하루 1회, 주 5회, 2주간 총 10회를 시행하였으며, 자극 강도는 2 mA로 회당 20분 시행하였다. 경두개 직류 전류 자극과 동시에 고식적인 작업 치료를 환자에게 주 2회 시행하였다. 경두개 직류 전류 자극 치료가 종료된 후에도 3개월까지 환자는 주 2회 작업 치료를 시행 받았다. 상지 기능 및 일상 생활 동작 기능을 평가하기 위하여 경두개 직류 전류 자극 직전과 직후, 1개월, 3개월 후에 Fugl-Meyer Assessment (FMA)와 한국판 수정 바텔 지수 (Korean modified Barthel index, K-MBI)를 시행하였다.

3) 기능적 뇌 자기 공명 영상

대뇌 피질 활성도를 평가하기 위해 기능적 뇌 자기 공명 영상을 경두개 직류 자극 시행 직전과 직후 시행하였다. 기능적 뇌 자기 공명영상 데이터는 3-T Achieva MR

system (Philips Medical System, Best, The Netherlands) 기계를 이용하여 획득하였다. BOLD (Blood oxygenation level dependent) 기법으로 T2-weighted echo planar imaging sequence를 반복 시간(repetition time) 3,000 msec, 에코 시간(echo time) 35 msec, 반전 각(flip angle) 90°의 설정으로 100장의 뇌 영상을 얻었다. 뇌 영상의 해상도는 1.719×1.719 mm였고, 두께는 4 mm, 간격 0.5 mm인 슬라이스 30장으로 구성되었다. 기능적 뇌 자기 공명 영상 촬영 중 환자는 환측 손가락을 1 Hz의 빈도로 30초간 굴곡, 30초간 이완하도록 하였으며, 총 5분간 이를 반복하였다. 기능적 뇌 자기 공명 영상 데이터 분석은 SPM8 software (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, London, UK)를 이용하여 시행하였다. 데이터는 평균 영상을 기준으로 공간적 재구성을 하였고, MNI (Montreal Neurological Institute) 통계 분석은 일반 선형 모형 (general linear model)을 사용해서 데이터를 모형화한 후 모수를 추정하여 통계 검정을 수행하였다. 치료 전에 비해 치료 후 대뇌 피질 활성도가 증가한 부위를 통계 검정을 통해 비보정 p값 0.001 이하인 경우 유의하게 대뇌 피질의 활성도가 증가한 것으로 규정하였다.

4) 치료 전후 운동 기능의 변화

경두개 직류 전류 자극 치료 후 FMA score의 호전이 관찰되었으며, 치료 직후에 비해 1개월과 3개월 후에 호전 폭이 크게 나타났다. MBI score는 치료 직후에는 호전이 관찰되지 않았으나 1개월과 3개월 후에는 호전이 관찰되었다(Table 1). 경두개 직류 전류 자극 치료 후 특이할 만한 부작용은 관찰되지 않았다.

5) 기능적 뇌 자기 공명 영상에서의 대뇌 피질 활성도 변화

경두개 직류 전류 자극 치료 직후 시행한 기능적 뇌 자기 공명 영상에서 환측 대뇌의 일차 운동 영역과 건측 측두엽에서의 대뇌 피질 활성도가 치료 전의 그것에 비해 유의하게 증가된 것이 관찰되었다(Fig. 1).

Table 1. Functional Recovery after Transcranial Direct Current Stimulation

	Before	Immediately after	1 month later	3 month later
FMA score	33	48	62	62
K-MBI score	89	89	94	96

FMA: Fugle-Meyer Assessment, K-MBI: Korean modified Barthel index.

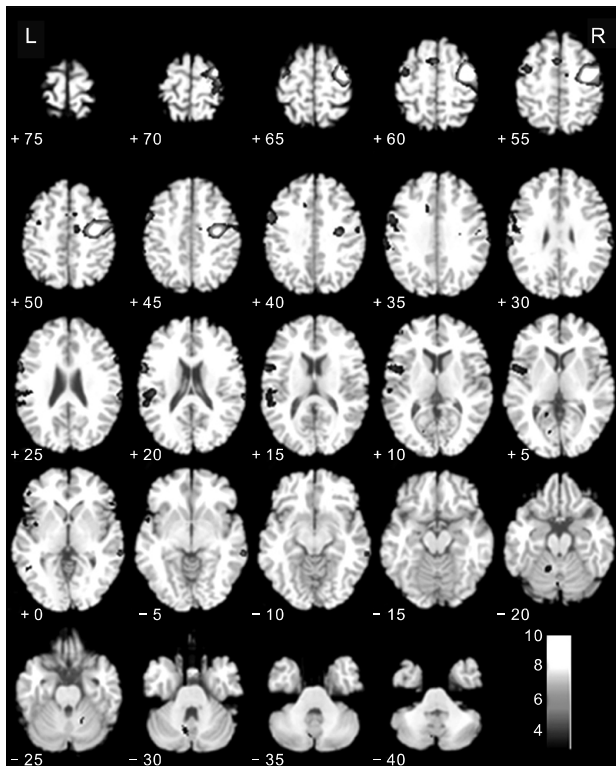


Fig. 1. The increased cortical excitability after transcranial direct current stimulation ($p < 0.001$).

고 찰

본 연구에서 치료 횟수 증가를 통한 보다 적극적인 재활 치료와 경두개 직류 전류 자극을 함께 시행하였을 때, 환측 상지 기능 및 일상 생활 수행 능력이 호전되고, 환측 일차 운동 영역에서 대뇌 피질 활성도가 유의하게 증가되었음이 관찰되었다.

경두개 직류 전류 자극은 경두개 자기 자극과 함께 비교적 최근 많이 시행되고 있는 비침습적 대뇌 자극법의 하나로써 그 기전은 NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 수용체를 통한 대뇌 피질 활성도 증가와 GABA (gamma-aminobutyric acid) 수용체를 통한 대뇌 피질 내 억제성의 조절로 알려져 있다.⁹ Hummel과 Cohen은 뇌졸중 환자에서 양측 대뇌 반구간의 불균형이 존재함을 보고하였고, 이를 토대로 양극 자극법과 음극 자극법이 시행되고 있다. 양극 자극법은 병변측에 적용하여 환측 대뇌 흥분성을 증가시키고, 음극 자극법은 병변 반대측에 적용하여 건측 대뇌 흥분성을 억제하는 방법이다. 뇌졸중 환자에서 양극과 음극 자극법이 모두 유의한 운동 기능의 호전을 가져온다고 보고하였고,¹⁰ Hummel 등은 만성 뇌졸중 환자에서 양극 자극법이 운동 기능의 호전을 가져온다고 보고하였다.⁷

이러한 대뇌 피질 활성도의 변화는 대부분 운동 기능과 관련된 영역에서 관찰되었지만 일부 운동 기능과 직접적인 관련이 없는 부분에서도 관찰된다.¹¹ 이를 통해 볼 때 경두개 직류 전류 자극은 운동 피질뿐만 아니라 다른 대뇌 피질과도 간접적인 상호작용을 일으켜 대뇌 흥분성을 증가시키는 것으로 생각된다. 이를 통해 볼 때, 현재까지 주로 운동 기능과 관련되어 시행된 경두개 직류 전류 자극에 대한 연구가 향후 인지, 언어, 편측 무시 등과 같은 다양한 영역에서도 적용이 가능할 것으로 보인다. 이처럼 경두개 직류 전류 자극은 뇌졸중 환자의 운동 기능 호전에 유용한 도구로 사용되고 있고, 적용이 편리하고, 통증이 없으며, 자극과 동시에 고식적인 작업치료를 시행할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 또한 무작위 대조군 실험을 시행하기도 용이하여 경두개 자기 자극법에 비해 여러 장점이 있다.²

본 연구 결과 나타난 경두개 직류 전류 자극 후 상지 기능의 호전은 기존의 연구들과 유사한 결과를 보인다. 하지만 Nitsche와 Paulus에 따르면 경두개 직류 전류 자극 치료 후 대뇌 흥분성의 증가가 유지되는 시간은 90분 가량이며,¹² 이의 누적 효과와 장기간 지속 효과에 관한 연구는 드문 실정이다. 이에 비해 본 연구는 기존의 연구들이 치료 후 주로 급성기 효과를 살펴본 것과 달리, 치료 후 3개월까지 운동 기능을 조사하였다. 본 연구 결과를 볼 때, 경두개 대뇌 직류 전류 자극의 치료 효과가 장기간 지속될 가능성이 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 최근 많이 이용되고 있는 비침습적 대뇌 자극법인 경두개 직류 전류 자극법의 효과를 임상적, 영상 의학적으로 평가하였다. 현재까지 상지 기능의 호전과 영상 기법을 통한 대뇌 활성도 변화를 함께 본 연구라는 점에서 본 연구의 의의가 있다. 양극 경두개 직류 전류 자극을 뇌졸중 환자의 환측 일차 운동 영역에 시행하였을 때, 환측 대뇌 피질의 일차 운동 영역의 활성도가 증가됨과 동시에 운동 기능이 회복되었다. 본 연구 결과를 설명할 기전으로서 경두개 직류 전류 자극을 통한 대뇌 피질의 혈류량 증가와 이로 인한 대뇌 피질의 활성도 증가를 생각해 볼 수 있다. 2001년 Baudewig 등은 음극 경두개 직류 전류 자극이 국소적으로 대뇌로의 혈류량을 감소시키는 반면, 양극 경두개 직류 전류 자극은 국소적인 대뇌 혈류량 증가를 일으키지 않는다고 보고하였다.¹³ 이에 반해 Lang 등은 양극과 음극 경두개 직류 전류 자극 모두 적용한 부위의 대뇌 혈류량을 증가시킨다고 보고하였고,¹⁴ 권 등은 양극 경두개 직류 전류 자극이 상지 기능과 관련된 일차 운동 영역 뿐만 아니라 운동 영역과 관련되지 않은 대뇌 피질의 혈류량을 증가시킨다고 보고하였다.¹¹ 이를 통해 볼 때, 양극 경두개 직류 전류 자극은 적용한 부위의

대뇌 혈류량을 증가시키고, 이는 대뇌 피질의 활성화 증가로 이어질 것으로 생각된다. 또한 대뇌 피질의 활성화 증가에 작업 치료의 효과가 더해져 결과 환측 상지 기능이 호전되었을 것으로 생각된다. 환측 대뇌의 일차 운동 영역을 자극하여 건측 측두엽의 대뇌 피질 활성화도가 증가한 보고는 현재까지 없는 상태이나 권 등의 연구 결과를 고려하였을 때 간접적인 상호 작용 효과가 그 원인일 가능성이 있다. 만성 뇌졸중 환자에서 경두개 직류 자극과 상지 작업 치료를 함께 시행하고, 그 효과를 임상적으로, 그리고 기능적 뇌 자기 공명 영상을 통해 대뇌 피질의 활성화도 변화를 영상으로 확인함으로써 상지 기능 호전의 기전을 연구해보았다는 점에서 본 연구에 의의가 있다.

하지만 본 연구는 환자 1인을 대상으로 하였고, 대조군을 설정하지 않아 경두개 직류 전류 자극의 효과를 명확히 판단하기 힘들었다는 제한점이 있다. 또한, 대뇌 피질의 활성화도 증가의 장기 지속 여부를 기능적 뇌 자기 공명 영상으로 확인하지 못했으며, 기존에 시행하던 작업 치료에 비해 연구 시작 후 치료 횟수를 증가하였기 때문에 본 환자에서 관찰된 변화들이 재활 치료 횟수의 증가로 인한 것인지, 경두개 직류 전류 자극으로 인한 것인지 판단하기 힘들다는 점이 제한점으로 남는다. 향후 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- Gresham GE, Fitzpatrick TE, Wolf PA, McNamara PM, Kannel WB, Dawber TR. Residual disability in survivors of stroke--the framingham study. *N Engl J Med.* 1975;293: 954-956
- Alonso-Alonso M, Fregni F, Pascual-Leone A. Brain stimulation in poststroke rehabilitation. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24 Suppl 1:157-166
- Macdonell RA, Jackson GD, Curatolo JM, Abbott DF, Berkovic SF, Carey LM, Syngeniotin A, Fabinyi GC, Scheffer IE. Motor cortex localization using functional mri and transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1999;53:1462-1467
- Rocca MA, Filippi M. Functional mri to study brain plasticity in clinical neurology. *Neurol Sci.* 2006;27 Suppl 1:S24-26
- Kimberley TJ, Khandekar G, Borich M. Fmri reliability in subjects with stroke. *Exp Brain Res.* 2008;186:183-190
- Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain dc stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25:123-129
- Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, Cohen LG. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain.* 2005;128: 490-499
- Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima MC, Rigonatti SP, Marcolin MA, Freedman SD, Nitsche MA, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport.* 2005;16:1551-1555
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial dc-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain.* 2002;125:2238-2247
- Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 2006;5:708-712
- Kwon YH, Ko MH, Ahn SH, Kim YH, Song JC, Lee CH, Chang MC, Jang SH. Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. *Neurosci Lett.* 2008;435:56-59
- Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial dc motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001;57:1899-1901
- Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J. Regional modulation of bold mri responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med.* 2001;45:196-201
- Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN, Frackowiak RS. How does transcranial dc stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci.* 2005;22:495-504