

뇌졸중 환자에서 전두엽부 경두개직류전기자극에 따른 대뇌피질 흥분도의 변화 — 증례 보고 —

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 재활의학교실, 뇌졸중센터

장원혁 · 박지영 · 유지성 · 김연희

Changes of Cortical Excitability by Prefrontal tDCS in Patients with Stroke — A case report —

Won Hyuk Chang, M.D., Ji-Young Park, Ph.D., Ji Sung Yoo, M.D. and Yun-Hee Kim, M.D.

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

In this case study with 2 chronic stroke patients, we investigated the nature of modulation of neural activities during the working memory (WM) task by transcranial direct current stimulation (tDCS) over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) using functional MRI (fMRI). Two patients with chronic right hemispheric stroke participated. Patients performed the 2-back WM task within the fMRI scanner before and after tDCS application while the response data were recorded. An anodal tDCS of 1 mA over the left DLPFC was applied for 20 min within fMRI scanner. The accuracy and the recognition accuracy of WM task were improved after applying tDCS. In fMRI images, activation was decreased in the left superior temporal areas in both cases which represent increased efficiency of neural resources after applying the tDCS. The results of this study showed that the effective modulation of cortical activity by tDCS might be a determinant for behavioral changes of enhancing WM function in patients with stroke. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2010; 4: 137-143)

Key Words: functional MRI, stroke, transcranial direct current stimulation, working memory

서 론

뇌졸중은 성인에서 여러 장애를 일으킬 수 있는 심각한 질환으로, 특히 인지기능 장애는 뇌졸중 발병 5년 후 약 22.5%의 생존자에서 나타난다고 보고되고 있다.¹ 인지장애는 일상생활 동작 수행에도 영향을 미치며 뇌졸중 환자의 독립성을 낮추고 전반적 예후에도 부정적인 영향을 끼친다.² 인지기능 중 기억은 여러 가지 독립적인 인지 과정의 조합으로 이루어지는데 이 중 짧은 시간 동안 입력된 정보를 유지하는 기능을 작업기억이라 하며, 이는 장기기억, 언어 학습 및 실행 기능에 기초가 되는 인지 과정이다.³ 작업기억은 배외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal

cortex), 두정엽-측두엽 연결부위, 피이랑(cingulate gyrus), 둘레엽(limbic area), 시상 및 기저핵 등이 함께 광범위한 신경망을 이루어 관여하는 것으로 알려져 있으며, 이중 전전두엽이 가장 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다.^{4,5} 또한 언어 작업기억은 좌뇌, 시공간 작업기억은 우뇌가 주로 담당하는 것으로 알려져 있다.⁴

작업기억 기능을 향상시키기 위해 여러 방법이 보고되고 있으며, 최근 반복 경두개자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS), 경두개직류전기자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)과 같은 비침습적 뇌자극술을 이용한 방법이 보고되고 있다.^{6,8} 이 중 tDCS은 양극 자극(anodal stimulation)은 대뇌 피질의 활성도를 증가시키고, 음극 자극(cathodal stimulation)은 대뇌 피질의 흥분성을 억제시키는 것으로 알려져 있다.⁹ 최근 정상인에서 좌측 전전두엽에 1 mA의 양극 tDCS을 20분간 시행한 후 언어 작업기억의 향상이 30분간 지속되었음을 보고되었으며,¹⁰ 우뇌 반구 뇌졸중 환자에서 30분간 좌측 전전두엽에 2 mA의 양극 tDCS을 적용한 후 언어 작업기억이 향상됨을 보고되었다.¹¹

손상된 뇌기능의 회복은 뇌의 가소성(plasticity)에 의하여 뇌신경이 기능적 재조직(functional reorganization)이

접수일: 2011년 2월 11일, 1차 심사일: 2011년 3월 18일
2차 심사일: 2011년 5월 4일, 게재승인일: 2011년 5월 11일
교신저자: 김연희, 서울시 강남구 일원동 50번지
☎ 135-710, 삼성서울병원 재활의학과
Tel: 02-3410-2824, Fax: 02-3410-0388

E-mail: yunkim@skku.edu, yun1225.kim@samsung.com

본 논문은 2006년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원(과제번호 M10644000022-06N4400-02 210)을 받아 수행된 연구임.

Table 1. Characteristics of Subjects

	Case 1	Case 2
Age (yrs)	42	55
Sex	M	F
Postonset duration (ms)	7.5	16.4
Lesion	Rt. MCA infarction	Rt. SC infarction
MMSE	26	26
SCNT Forward digit span test	34	34
(score) Backward digit span test	38	34
Verbal learning test	27	47

Rt: Right, MCA: Middle cerebral artery, SC: Striatocapsular, SCNT: Seoul Computerized Neuropsychologic Test.

일어남으로써 달성되므로, 뇌의 가소성 연구는 뇌신경재활치료의 기전 파악에 기초적 배경이 된다.¹² 이에 경두개직류자극에 따른 작업기억 기능의 향상에 따른 대뇌피질 활성의 변화에 대한 연구는 경두개직류자극 치료의 기전을 파악하는데 있어 중요하며, 새로운 자극 방법의 개발에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 아직까지 작업기억 기능 향상을 위한 경두개직류자극에 의한 대뇌피질의 활성화에 대한 보고는 없는 상태이다.

이에 본 저자들은 3명의 만성 뇌졸중 환자에서 작업기억 향상을 위한 경두개직류자극을 적용하였을 때 나타나는 대뇌 피질의 활성 변화를 분석하여 보고하는 바이다.

중 례

1) 연구 대상

발병 6개월 이상 경과된 만성 우뇌 반구 뇌졸중 환자 2명을 대상으로 하였다. 대상자는 모두 우측 손이 우세 손이었고, 서울 전산화신경심리 검사실험 검사(Seoul Computerized Neuropsychologic Tests, CNT),¹³ 상 인지기능 저하를 보였으나, 실험에 대해 이해할 수 있었다. 이전에 뇌졸중 병력이 있거나 간질 발작의 과거력이 있는 경우, 두개강 내 금속 물질의 삽입, 인공 심박동기가 있는 경우, 정상측 상지에 구축 및 변형으로 인하여 버튼 조작이 불가능한 경우는 제외하였다. 대상환자의 특성은 Table 1과 같다.

2) 연구 방법

(1) 경두개직류전기자극

tDCS은 MRI실 밖에서 Eldith DC-STIMULATOR MR (Neuroconn GmbH, Ilmenau, Germany)를 이용하였으며, 5×7 cm (면적 25 cm^2) 크기의 자기장 내에서 호환되는

스펀지 전극(EL508, Biopac System Inc., US)과 전선 (LEAD108, Biopac System Inc., US)을 이용하여 대상자에게 적용하였다. 좌측 전전두엽을 자극하기 위해 국제 10/20 EEG 기록법에 의거하여 F3 지점에 양극의 중양을 위치하게 하였으며, 음극은 우측 안와상부에 위치하도록 하였다. 이전 연구¹⁴에서 안정성이 입증된 1 mA의 강도로 20분간 자극하였다.

(2) 기능자기공명영상(Functional Magnetic Resonance Imaging) 데이터 획득 및 분석

모든 대상 환자는 tDCS 전, 후에 각각 기능자기공명영상 데이터를 획득하였다. 기능자기공명영상 데이터는 3T Philips Achieva 자기공명 스캐너(Philips Medical Systems, Andover, MA, USA)를 이용하여 EPI (echo planar imaging) 기법으로 얻었다. 반복 시간(TR, repetition time) 3,000 msec, 에코 시간(TE, echo time) 35 msec의 설정을 적용하여 작업기억 과제 중 100장의 뇌영상을 획득하였다. 각 뇌영상은 $1.719 \text{ mm} \times 1.719 \text{ mm}$ 의 해상도를 갖고 시야 범위(field of view, FOV) $220 \text{ mm} \times 220 \text{ mm}$, 두께 4 mm인 슬라이스 30장으로 구성되었다. 작업기억 과제는 IFIS[®] system (Invivo Corporation, Orlando, FL, USA) and e-prime[®] software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA, USA)을 이용하여 자기공명 스캐너 내의 모니터를 통해 제공하였다. 작업기억 과제는 28개의 1음절 한글 단어를 사용한 2-back 언어성 작업기억 과제를 사용하였으며 각 자극은 1,000 msec동안 모니터에 제시되며 자극 사이는 200 msec의 검은 화면으로 구별될 수 있게 하였다. 또한 2-back 언어성 작업기억 과제 전에 0-back 언어성 작업기억 과제를 시행하여 뇌활성의 기준치로 하였다. 대상자는 2 자극 전의 단어를 기억하여 버튼을 누르도록 하였으며, 정확도, 재인 정확도, 반응시간을 이용하여 언어성 작업기억 능력을 평가하였다. 대상자는 기능자기공명영상 촬영 전 충분한 연습을 통해 작업기억 과제에 적응할 수 있게 하였다.

획득한 기능자기공명영상 데이터는 SPM5 프로그램 (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, London, UK)을 사용하여 분석하였다. 기능자기공명영상 데이터 획득 중의 환자의 움직임 보정해주기 위해 모든 영상을 평균 영상을 기준으로 재정렬하고 환자의 뇌를 Talairach 좌표에 맞추어 표준화하며 가로, 세로, 높이가 각각 8 mm인 정규 분포 커널을 사용하여 데이터 값을 평탄화하는 일련의 과정을 통해 영상 데이터를 전처리하였다. 데이터의 통계 분석은 일반 선형 모형(general linear model)을 사용하여 데이터를 모형화하고 모수를 추정하여 통계 검정을 수행하는 과정을 거쳤다. 경두개직류자극 전후의 데이터의

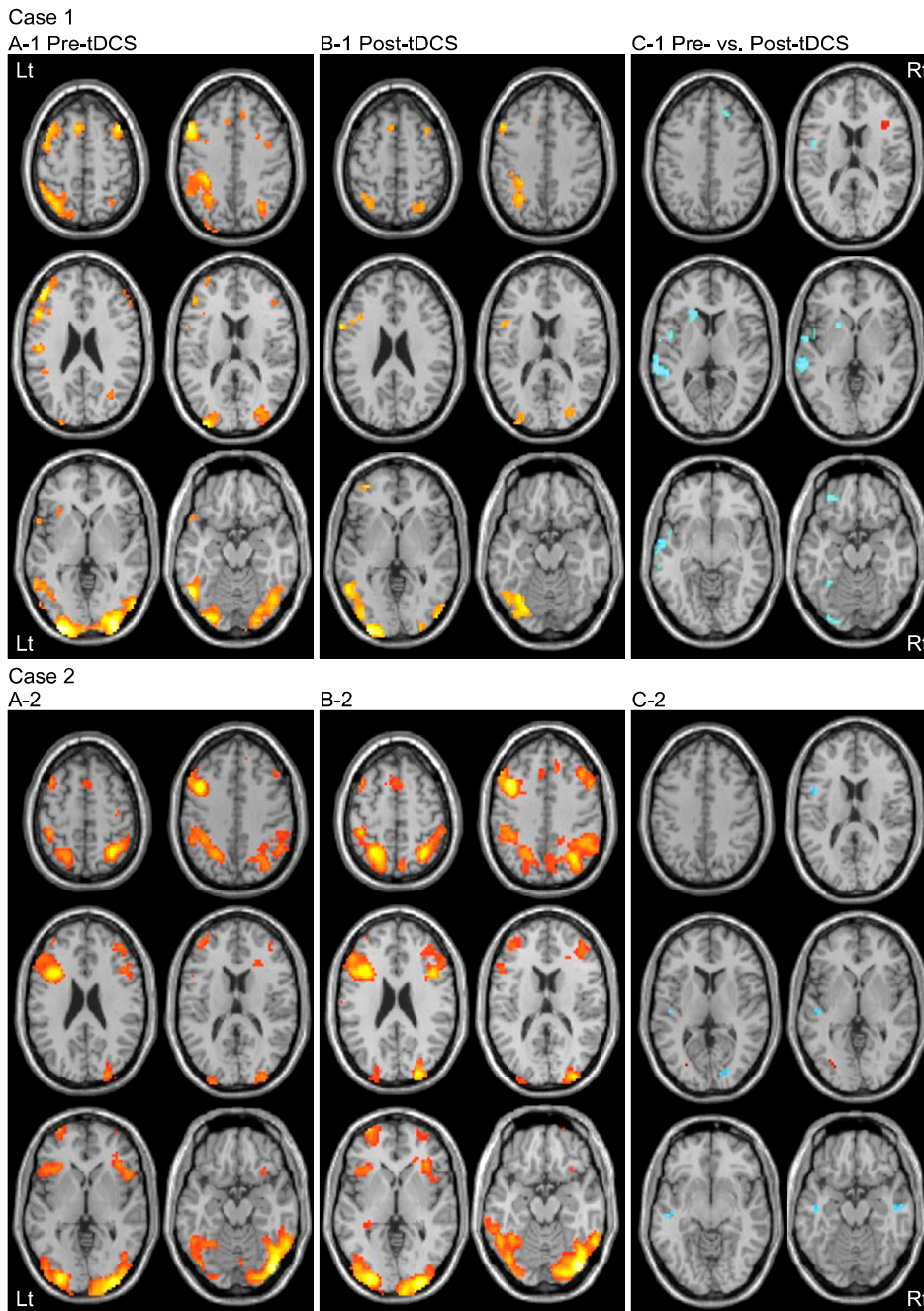


Fig. 1. fMRI results for verbal working memory task at pre-tDCS (A-1, A-2) and post-tDCS (B-1, B-2) in case 1 and 2. Comparison between pre- and post-tDCS fMRI results are presented in C-1 (case 1) and C-2 (case 2) ($p < 0.005$, uncorrected). Red spots represent increased activation and blue spots represent decreased activation after tDCS.

비교 분석은 Paired t-test 통계 검정을 통해 비보정 p 값 0.005 이하의 10개 이상 voxels을 대뇌 피질의 활성화 영역으로 규정하여 분석하였다.

3) 작업기억 과제의 변화

(1) 정확도(Accuracy rate)

대상자 1에서 tDCS 전 41%에서 자극 후 56%로, 대상자 2에서는 자극 전 53%에서 자극 후 72%로 각각 2-back 작업기억 정확도의 향상을 보였다.

(2) 재인 정확도(Recognition accuracy rate)

대상자 1에서 tDCS 전 34%에서 자극 후 50%로, 대상자 2에서는 자극 전 47%에서 자극 후 65%로 각각 2-back 작업기억 재인정확도의 향상을 보였다.

(3) 반응시간

대상자 1에서 tDCS 전 726 msec에서 자극 후 590 msec로 반응시간이 단축되었으나, 대상자 2에서는 자극 전 735 msec에서 자극 후 759 msec으로 반응시간이 다소 증가하였다.

Table 2. fMRI Activation Areas before and after tDCS over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients with Stroke

Brain region	Laterality	Brodmann area	Talairach coordinates			Z-score	p value
			x	y	z		
Case 1							
<i>Pre-tDCS</i>							
Middle frontal gyrus	Rt	6	39	13	56	5.13	<0.005
	Lt	9	−48	18	36	7.21	<0.005
Inferior frontal gyrus	Rt	8	42	19	50	6.01	<0.005
Superior parietal lobule	Lt	22	−56	11	−2	4.79	<0.005
Inferior parietal lobule	Lt	20	−39	−3	−37	4.20	<0.005
Middle occipital gyrus	Rt	39	33	−60	37	5.29	<0.005
	Lt	13	−50	−17	24	5.11	<0.005
<i>Post-tDCS</i>							
Middle frontal gyrus	Lt	6	−48	10	45	6.38	<0.005
Inferior frontal gyrus	Lt	9	−59	9	25	5.18	<0.005
Superior parietal lobule	Lt	7	−27	−54	42	4.22	<0.005
Inferior parietal lobule	Lt	40	−30	−40	39	4.02	<0.005
Middle occipital gyrus	Rt	19	45	−74	−3	5.03	<0.005
	Lt	18	−30	−97	6	6.46	<0.005
Case 2							
<i>Pre-tDCS</i>							
Superior frontal gyrus	Lt	10	−30	63	−2	5.33	<0.005
Middle frontal gyrus	Rt	10	36	60	−7	5.12	<0.005
	Lt	46	−56	27	27	6.00	<0.005
Inferior frontal gyrus	Rt	47	48	16	−5	5.74	<0.005
	Lt	47	−48	22	−3	5.9	<0.005
Inferior parietal lobule	Lt	40	−39	−37	44	6.28	<0.005
Precuneus	Lt	7	−21	−54	45	7.46	<0.005
Middle temporal gyrus	Lt	37	−42	−59	−4	5.76	<0.005
<i>Post-tDCS</i>							
Superior frontal gyrus	Lt	10	−30	63	−2	6.27	<0.005
Middle frontal gyrus	Rt	9	45	21	28	7.01	<0.005
	Lt	46	−50	21	28	7.45	<0.005
Inferior frontal gyrus	Rt	47	36	28	−3	6.24	<0.005
	Lt	47	−30	25	−3	5.47	<0.005
Superior parietal lobule	Lt	7	−21	−59	56	7.12	<0.005
Precuneus	Lt	7	−21	−51	48	7.57	<0.005
Inferior temporal gyrus	Lt	20	−50	−51	−12	5.86	<0.005

Lt: Left hemisphere, Rt: Right hemisphere.

4) 대뇌 피질 활성의 변화

대상자 1, 2에서 tDCS 시행 전, 후에 실시한 기능자기공명 영상의 뇌활성 증가 영역은 좌측 전두엽과 양측 두정엽 및 측두엽이 관찰되었으며, tDCS 자극 전에 비해 자극 후 뇌활성 정도의 감소가 관찰되었다(Fig. 1A, B, Table 2).

좌측 전두엽 tDCS 시행 전, 후에 실시한 기능자기공명 영상의 뇌활성 영역을 비교하여 각각 Talairach 좌표로 표기한 값은 Table 3과 같다. tDCS 후 얻어진 기능자기공명 영상에서 tDCS 전에 비해 대상자 1 및 2에서 좌측 측두엽의 활성 감소가 공통적으로 관찰되었다. 대상자 1에서

는 좌측 측두엽의 활성 감소 외에 좌측 기저핵 및 우측 전두엽의 활성 감소도 관찰되었다. 또한 대상자 2에서는 좌측 측두엽의 활성 감소 외에 좌측 전두엽 및 우측 측두엽의 활성 감소도 관찰되었다(Fig. 1C, Table 3).

고 찰

만성 우뇌 반구 뇌졸중 환자 2명을 대상으로한 본 증례에서 자기공명 스캐너 내에서 시행한 좌측 전두엽 tDCS는 기존의 연구^{10,11}에서와 같이 작업기억 능력을 향상시키

Table 3. Increased or Decreased fMRI Activation Areas after tDCS over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients with Stroke

Brain region	Laterality	Brodmann area	Talairach coordinates			Z-score	p value
			x	y	z		
Case 1							
<i>Increased activation</i>							
Inferior frontal gyrus	Rt	13	36	20	14	3.57	<0.005
<i>Decreased activation</i>							
Superior frontal gyrus	Rt	9	21	36	35	3.06	<0.005
Insula	Lt	13	−45	0	12	3.4	<0.005
Caudate	Lt		−21	23	8	4.02	<0.005
Putamen	Lt		−21	14	3	2.97	<0.005
Superior temporal gyrus	Lt	42	−65	−27	8	3.96	<0.005
Middle temporal gyrus	Lt	21	−62	−7	−6	4.12	<0.005
		22	−59	−36	5	3.53	<0.005
Inferior temporal gyrus	Lt	20	−56	−14	−26	5.00	<0.005
		20	−36	−12	−41	4.19	<0.005
Case 2							
<i>Increased activation</i>							
Lingual gyrus	Lt		−30	−74	5	2.79	<0.005
<i>Decreased activation</i>							
Inferior frontal gyrus	Lt	44	−48	9	17	3.78	<0.005
Superior temporal gyrus		22	−45	−18	5	2.99	<0.005
Middle temporal gyrus	Rt	21	−45	−16	−11	3.37	<0.005
	Rt	21	53	−16	−13	2.93	<0.005
Cuneus	Rt	17	21	−79	13	3.36	<0.005

Lt: Left hemisphere, Rt: Right hemisphere.

는 것을 확인할 수 있었고, 2명 모두 특별한 불편감이나 부작용이 관찰되지 않아 안전한 방법임을 확인할 수 있었다. 또한, 작업기억 과제 수행력의향상에 동반하여 기능자기공명영상의 뇌활성은 오히려 감소되는 변화를 확인할 수 있었다.

재활치료와 연관된 뇌활성의 변화는 크게 활성 감소(activation decreases), 활성 증가(activation increases) 및 활성 재조직(reorganization of activation)으로 나누어 생각할 수 있다.¹⁵ 이 중 활성 증가는 지속적인 운동, 감각 연습을 시행한 후 과제를 수행하였을 때 나타난 것이 보고되어 있고,^{16,17} 활성 감소는 인지 연습을 수행한 후 과제를 수행하였을 때 전형적으로 나타나는 것으로 알려져 있다.¹⁸ 그러나 재활치료 후 뇌활성의 변화 양상은 뇌병소의 위치나 크기, 환자의 기능 수준, 재활치료의 강도 등에 따라 다양하게 나타날 수 있을 것으로 보이며 추후로도 이에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.¹⁵ Garavan 등¹⁸은 정상인에서 20분간의 작업기억 과제 연습 전후 작업기억 과제를 수행하면서 시행하는 기능자기공명영상을 통하여 과제 수행 정도가 증가하면서 전전두엽, 두정엽, 후두엽의 활성이 감소하는 것을 보고하였다. 이를 통하여 과제 수행 정도가 증가하면서 뇌활성이 감소하는 것은 신경

효율성(neural efficacy)의 증가로 해석하였다. 이러한 신경 효율성의 증가는 특정 과제 또는 자극에 대한 반응이 보다 적은 신경세포(neuron)의 활성화에 의해서 달성되는 것인데,¹⁹ 이는 보다 왕성한 효율적인 신경표상(neural representation)¹⁵ 또는 보다 정확한 기능적 회로(functional circuit)를 반영하는 현상으로 생각된다.¹⁸ 기존의 tDCS를 통한 뇌활성의 변화에 대한 연구로 Jang 등²⁰은 일차 운동 피질(primary motor cortex)에 20분간 tDCS를 적용하였을 때 위자극에 비해 운동 과제 수행 시 자극 부위의 활성이 증가함을 보고하였다. 이는 본 증례에서 나타난 활성 감소와는 다른 결과이다. 이러한 차이는 Jang 등²⁰의 연구가 운동 과제를 수행한 것으로, 인지 과제를 수행한 본 증례와 다르기 때문으로 생각되며, 또한 연습 과제 특성, 정상인과 뇌졸중환자라는 차이에 의해서도 뇌활성 변화 결과가 상이하게 나타난 것으로 판단된다.¹⁵⁻¹⁸

작업기억과 연관되어 활성을 보이는 뇌영역은 양측 배외측전전두엽, 좌측 복외측전전두엽(ventrolateral prefrontal cortex), 좌측 전운동 영역(premotor cortex), 우측 전두극(frontal pole), 양측 하두정소엽(inferior parietal lobule) 등이 알려져 있고,^{21,22} 휴식상태에 비하여 작업기억과제 수행 시 활성의 감소를 보이는 뇌영역은 중간전두이랑

(middle frontal gyrus), 전피이랑(anterior cingulate cortex), 후피이랑(posterior cingulate cortex) 등이 알려져 있다.²² 또한 신경발달(neurodevelopment)에 따라 작업기억과 연관된 뇌영역도 차이가 있는 것으로 알려져 있어, 아동기에는 양측 미상핵(caudate nucleus), 시상(thalamus)과 앞섬엽(anterior insula)의 활성이 증가하고, 청소년기에는 우측 배외측전두엽의 활성이 증가하며, 성인에서는 좌측 배외측전두엽과 양측 후두정엽의 활성의 증가가 명확하다고 보고되고 있다.²³ 본 2명의 증례에서 모두 tDCS 후 얻어진 기능자기공명영상에서 자극 전에 비해 좌측 측두엽의 활성 감소가 관찰되었으며, 그 외에도 좌측 기저핵, 양측 전두엽 및 우측 측두엽의 활성 감소도 관찰되었다. 본 증례는 2인 모두 만성 우뇌 뇌졸중 환자였는데, 이 환자들에서 언어성 작업기억 과제를 수행하는데 있어 정상인과는 다르게^{21,22} 측두엽의 활성이 증가되는 형태로 재조직이 이루어졌으며 tDCS를 적용함에 따라 신경 효율성이 증가되어, 이 영역의 뇌활성이 감소되어진 것으로 추정할 수 있다.¹⁵

본 증례는 2명의 뇌졸중 환자를 대상으로 시행한 것이기 때문에 이러한 결과를 일반화하는 데는 무리가 있을 것으로 생각되며 보다 많은 환자를 통한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다. 그러나 2명의 대상 모두 우뇌 뇌졸중 환자로서 좌측 대뇌반구의 활성 양상과 tDCS에 따른 변화양상을 보여주는 증례로서 인지 신경망의 가소성을 보여주는 의미있는 예로 생각된다. 본 증례의 대상자에서 작업기억 과제 연습을 충분히 하여 더 이상 향상되지 않는 단계에 이르렀기 때문에 실제 검사하는 동안에 학습 효과는 배제되었을 것으로 판단되며, 따라서 나타난 변화는 tDCS의 효과로 파악하는데 무리가 없을 것으로 사료된다. 그러나, 위자극을 시행한 대조군이 없는 상태이기 때문에 보다 명확한 결과를 얻기 위해서는 환자 대조군 연구 설계를 통한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, Senior H, Lawes CM, Ratnasabapathy Y, Glen E. Auckland stroke outcomes study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*. 2010;75:1597-1607
- 2) Heinemann AW, Linacre JM, Wright BD, Hamilton BB, Granger C. Prediction of rehabilitation outcomes with disability measures. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:133-143
- 3) Baddeley A. Working memory. *Science*. 1992;255:556-559
- 4) Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*. 1999;283:1657-1661
- 5) Constantinidis C, Procyk E. The primate working memory networks. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2004;4:444-465
- 6) Vines BW, Nair DG, Schlaug G. Contralateral and ipsilateral motor effects after transcranial direct current stimulation. *Neuroreport*. 2006;17:671-674
- 7) Ragert P, Vandermeeren Y, Camus M, Cohen LG. Improvement of spatial tactile acuity by transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:805-811
- 8) Ohn SH, Park CI, Lee BH, Kim YH. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on the enhancement of working memory. *J Korean Acad Rehabil Med*. 2008;32:501-505
- 9) 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
- 10) Ohn SH, Park CI, Yoo WK, Ko MH, Choi KP, 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
- 11) Jo JM, Kim YH, Ko MH, Ohn SH, Joen B, Lee KH. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88:404-409
- 12) Kim YH. Application of functional mri in the field of rehabilitation medicine. *J Korean Acad Rehabil Med*. 2000;24:349-363
- 13) Kim YH, Shin SH, Park SH, Ko MH. Cognitive assessment for patient with brain injury by computerized neuropsychological test. *J Korean Acad Rehabil Med*. 2001;25:209-216
- 14) Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal dc brain polarization in healthy individuals. *Neurology*. 2005;64:872-875
- 15) Kelly C, Foxe JJ, Garavan H. Patterns of normal human brain plasticity after practice and their implications for neurorehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:S20-29
- 16) Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*. 1995;270:305-307
- 17) Hund-Georgiadis M, von Cramon DY. Motor-learning-related changes in piano players and non-musicians revealed by functional magnetic-resonance signals. *Exp Brain Res*. 1999;125:417-425
- 18) Garavan H, Kelley D, Rosen A, Rao SM, Stein EA. Practice-related functional activation changes in a working memory task. *Microsc Res Tech*. 2000;51:54-63
- 19) Poldrack RA. Imaging brain plasticity: Conceptual and methodological issues--a theoretical review. *Neuroimage*. 2000;12:1-13
- 20) Jang SH, Ahn SH, Byun WM, Kim CS, Lee MY, Kwon YH. The effect of transcranial direct current stimulation on the cortical activation by motor task in the human brain: an fmri study. *Neurosci Lett*. 2009;460:117-120
- 21) Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative

- functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2005; 25:46-59
- 22) Hampson M, Driesen NR, Skudlarski P, Gore JC, Constable RT. Brain connectivity related to working memory performance. *J Neurosci.* 2006;26:13338-13343
- 23) Bunge SA, Wright SB. Neurodevelopmental changes in working memory and cognitive control. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17:243-250