

신경조절과 뇌가소성

서울대학교 의과대학 재활의학교실, 분당서울대학교병원 재활의학과

백 남 종

Neuromodulation and Brain Plasticity

Nam-Jong Paik, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital

Recently neuromodulation therapies such as peripheral nerve stimulation, non-invasive cortical stimulation that could potentially regulate the excitability of the brain are being actively applied to enhance neural recovery in the neurorehabilitation with promising results. Brain plasticity refers the property of the central nervous system to reorganize and remodel following new environmental requirements or injury. In this review, cortical plastic changes after neuromodulation therapies will be described. (**Brain & NeuroRehabilitation 2008; 1: 12-19**)

Key Words: neuromodulation, plasticity, transcranial magnetic stimulation, transcranial DC stimulation, stroke

신경가소성이란 중추신경계의 손상 후 뇌가 재구성(reorganize) 혹은 재배치(remodel)하는 능력을 일컫는 것으로 주위 환경이나 병변에 맞도록 대뇌피질의 기능과 형태가 변하는 신경계의 적응(neural adaptation) 과정이라 할 수 있다.¹⁻⁴ 뇌의 가소성은 뇌병변 이후 학습 및 기억 등 대뇌 기능의 회복에 중요한 역할을 한다.⁵ 가소적 변화는 주로 대뇌에 광범위하게 분포하고 있는 시냅스에서 일어나며, 이를 통해 뇌 안의 네트워크가 새로이 구성되게 된다.⁶

재활치료의 측면에서는 이러한 뇌가소성으로 인하여 궁극적으로 행동학적 변화, 즉 기능 회복이 일어나는 것이 바람직하지만 뇌가소성의 변화는 기능 회복에 적응적(adaptive)일 수도, 비적응적(maladaptive)일 수도, 혹은 기능회복과 아무런 상관이 없을 수도 있다. 또한 뇌가소성은 연습(practice)과 치료(intervention)에 의해 촉진될 수 있으므로 재활 치료의 주된 요점은 뇌가소성이 바람직한 방향으로 일어나도록 하는 것이다.

최근 뇌의 기능을 조절하는 방법으로 유전자 치료, 줄기 세포 치료 등이 연구되고 있지만 아직 실용화되기에는 많은 시간을 기다려야 하며, 약물 요법을 적용하기도 하지만

약물은 뇌의 활성을 원하는 방향으로 조절하는 데 제한이 있어 신경조절(neuromodulation)이 뇌가소성을 증진시키는 재활치료의 보조수단으로 주목을 받고 있다.⁷ 신경조절은 공간적, 시간적 특이성이 있고, 흥분성 혹은 억제성 자극을 조절하여 가할 수 있으므로 경쟁적인 부위는 억제시키고 뇌의 특정 부위를 향진시킬 수 있으며, 약물과 상호작용이 있고, 무엇보다도 후-효과(after-effect)를 이용하여 행동학적 회복과 뇌가소성의 변화를 일으킬 수 있다.⁸⁻²⁰ 본 중설에서는 최근에 운동, 감각, 인지 영역 등에서 임상적 적용이 확대되고 있는 신경조절 치료법 중 비침습적 뇌자극을 중심으로 알아보려고 한다.

연습(practice)과 훈련(training)

뇌는 수동적이지도 또한 중립적이지도 않다. 따라서 가소성이 일어나려면 집중(attention)을 통한 연습이 반복되어야 하며, 이를 사용자 의존성 가소성(use-dependent plasticity, UDP)이라고 한다. 경두개자극으로 근육이 수축(twitch)하는 방향의 반대 방향으로 지속적으로 연습을 시킨 후, 다시 경두개자극을 가하면 이전의 근육이 수축하는 방향과는 반대 방향인 연습한 방향으로 근육이 수축하는 것을 관찰할 수 있는데 이는 사용자 의존성 가소성을 보여주는 한 예라 할 수 있겠다.²¹⁻²³

물론 신경학적 회복 자체로도 가소성이 일어나지만 운동 습득과 회복 모두 연습이 반복되어야 가소성이 효과적

교신저자: 백남종, 경기도 성남시 분당구 구미로 166
 ☎ 463-707, 분당서울대학교병원 재활의학과
 Tel: 031-787-7731, Fax: 031-712-3913
 E-mail: njpaik@snu.ac.kr

으로 일어나게 된다.^{24,25} 또한 최근에는 뇌손상 후 회복과 운동 습득의 가소성 변화가 비슷한 기전으로 일어나는 것이 알려지면서 이에 대한 중요성이 더욱 강조되게 되었다.^{5,23,26-29}

따라서 아래에 소개되는 신경조절 치료도 단순한 적용으로서는 효과를 기대하기 어려우며 사용자의 집중을 통한 연습이 전제되어야 한다. 최근에 적용이 늘고 있는 구속 치료법^{30,31}이나 체중부하 지지 보행치료법,^{32,33} 신경근육자극 치료법,³⁴⁻³⁶ 로봇트를 이용한 치료법,^{37,38} 가상현실을 이용한 치료법³⁹ 등은 모두 이러한 사용자 의존성 가소성을 극대화하기 위한 시도라고 이해되어야 한다.

이러한 사용자 의존성 가소성은 아드레날린 혹은 콜린계통의 기전을 통하여 강화되며 이는 약물 보조 치료의 이론적 근거가 될 수 있다.⁴⁰

그 외에 자신이나 남의 동작을 관찰하거나(action observation) 움직임을 상상(mental imagery)함으로써 운동기능의 회복을 촉진할 수 있는데, 이는 전운동영역(pre-motor cortex)과 하두정엽(infra-parietal lobe)에 있는 것으로 알려진 거울 뉴런(mirror neuron)의 역할이라고 생각되고 있다.⁴¹⁻⁴⁷ 즉 동작을 관찰하거나 움직임을 상상할 때 활성화되는 뇌의 영역이 운동 습득(motor learning) 때 활성화되는 뇌의 영역과 많이 겹치는 것이 알려지면서 이러한 치료법도 운동기능의 회복을 촉진할 가능성이 제시되었는바, 특히 발병 초기에 환자의 근력이 없어 다른 방법의 적용이 불가능할 때 유용할 것으로 여겨진다.^{48,49}

체성감각자극(somatosensory stimulation)

체성감각자극은 운동기능 및 운동의 습득, 섬세 운동 및 운동기능의 재배치에 영향을 미친다. 이는 감각피질과 운동피질이 해부학적, 기능적으로 밀접한 관계에 있기 때문이다,⁵⁰ 말초감각신경의 장애가 있을 때 운동기능이 저하되는 것으로도 쉽게 알 수 있다.⁵¹

체성감각자극으로 피질의 흥분도를 조절할 수 있는데, 90 Hz 이상의 고빈도 자극에서는 대뇌피질의 흥분도를 억제하고 10 Hz 이하의 저빈도 자극에서는 대뇌피질의 흥분도를 향진시킨다.⁵²⁻⁵⁶

체성감각자극은 자극을 준 부위의 감각신경과 연관된 운동신경 영역의 흥분도만을 변화시키는 위치적인 특이도(topographical specificity)가 있으며 보통 약한 근육 수축을 유발하는 강도의 자극으로 2시간 정도 자극을 가하면 2시간 이내의 후-효과를 나타낸다. 그 기전으로는 경두개자극(transcranial magnetic stimulation, TMS)으로 측정된 피질 내 억제(intracortical inhibition, ICI)가 감소

되는 것으로 미루어 GABA가 매개하는 대뇌 피질의 탈억제(disinhibition)가 언급되고 있다. 약물 작용으로는 GABA 수용체의 agonist인 lorazepam에 의해 체성감각자극의 후-효과가 차단되지만 NMDA 수용체의 길항체인 dextromethorphan에 의하여는 영향을 받지 않는다.⁵⁷⁻⁶¹

체성감각자극은 주로 운동신경의 기능을 향상시키기 위해 적용하는데, 뇌졸중환자에서 수부에 체성감각자극 후 파악력이 증가되고 일상생활동작과 연관이 있는 Jebesen-Taylor 수부기능검사의 수행시간이 단축되는 것이 알려져 있으며,^{55,62,63} 인두부에 자극하였을 때는 연하기능이 향상된다는 것이 보고된 바 있다.⁶⁴

연구를 위해 가짜 자극(sham stimulation)이 필요할 때에는 전극만 붙이고 자극을 가하지 않거나, 위치적으로 관련이 없는 부위를 자극하거나 혹은 대뇌피질에 영향을 미치지 않는 빈도로 자극하는 방법을 고려할 수 있다.⁵⁷

경막외자극(epidural stimulation) 및 뇌심부자극(deep brain stimulation)

경막외자극은 경막의 공간에 침습적으로 수술을 통해 전극을 삽어 전기자극을 가하는 것으로 만성뇌졸중 환자에서 운동기능을 향상시키는 것이 적은 환자를 대상으로 한 연구에서 일부 보고되었다.⁶⁵ Brown 등⁶⁵은 자극의 위치를 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)으로 정한 후, 250 ms 지속시간의 50 Hz 전기자극을 3초간 움직임을 일어나는 세기 혹은 15 mA로 자극하는 변수를 이용하였다. 보다 큰 규모의 환자를 대상으로 이에 대한 지속적인 임상시험이 현재 진행 중이므로 그 효과는 조금 더 기다려봐야 한다.

뇌심부자극은 주로 파킨슨씨병에 임상적으로 적용이 확대되고 있으나, 아직 신경재활 영역에서의 적용은 없다. 현재 사경 등의 운동장애와 우울증, 강박장애, Tourette 증후군, 정신분열증 등의 신경정신과적 영역, 통증, 간질, 심지어 고혈압, 섭식장애 등에도 그 적용이 확대되고 있으므로 곧 신경재활 영역에서도 그 적용이 이루어지기를 기대한다.^{15,66}

반복적 경두개자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)

반복적 경두개자극은 빈도수에 따라 뇌피질의 흥분도를 조절한다. 1 Hz 이하의 저빈도에서는 흥분도를 억제하고 5 Hz 이상의 고빈도에서는 흥분도를 향진시킨다. 지속시간은 대개 30분 이내로 생각되며, 작용기전은 운동

습득에 중요한 long-term potentiation (LTP)과 long-term depression (LTD)에 의한 것으로 알려져 있다.^{8,67-72}

반복적 경두개자기자극을 가하게 되면 자극을 가한 부위 뇌피질의 흥분도만을 변화시키는 것이 아니라, 이와 연관된 네트워크 전체에 걸쳐 영향을 미치게 된다.⁷³

최근에는 반복적 경두개자기자극의 자극빈도를 변형한 theta burst 자극(theta burst stimulation, TBS)이 활발히 연구되고 있다. Theta burst 자극은 통상적인 반복적 경두개자기자극에 비해 짧은 시간의 자극으로도 보다 길고 강력한 효과를 얻는다고 한다. 뇌피질 흥분도의 효과는 지속적 theta burst 자극은 억제성, 간헐적 theta burst 자극은 흥분성 효과를 나타내며, 그 기전은 경두개자기자극과 동일하다고 생각된다.⁷⁴

연구를 위해 가짜 자극이 필요할 때에는 자극 코일을 수직으로 하여 자극이 대뇌피질에 영향을 미치지 않도록 하거나,⁷⁵ 가짜 자극을 위해 고안된 코일을 사용할 수 있다.⁷⁶

경두개직류자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)

경두개직류자극은 극성에 따라 뇌피질의 흥분도를 조절한다. 음극자극(cathodal stimulation)은 신경세포의 막전위를 과분극(hyperpolarization) 시킴으로써 흥분도를 억제하고, 양극자극(anodal stimulation)은 막전위를 탈분극(depolarization) 시킴으로써 흥분도를 향진시킨다. 그러나 경두개직류자극은 반복적 경두개자기자극과는 달리 휴식기의 신경을 자발적으로 발사(firing)시키지는 못하므로 경두개직류극화(transcranial direct current polarization)라고 하기도 한다. 보통 1~2 mA의 세기로 10~20분 정도 자극하며, 이 경우 후-효과는 90분 정도 지속된다고 알려져 있다.⁷⁷⁻⁸⁵ 작용기전은 NMDA 수용체의 활성화에 의한 기전과 세포막에 작용하는 기전이 동시에 작용한다고 알려져 있다. 이는 나트륨 통로 차단제인 carbamazepine이나 칼슘통로 차단제인 flunarizine, 그리고 NMDA 수용체 길항제인 dextromethorphan에 의해 후-효과가 차단되는 것으로 알 수 있다.^{81,82,86-88}

경두개직류자극 역시 반복적 경두개자기자극과 마찬가지로 자극을 가한 부위보다 넓은 네트워크에 걸쳐 흥분도의 변화를 일으킨다.⁸⁰⁻⁸³

경두개직류자극은 경두개자기자극에 비해, 장비가 가격 면에서 저렴하고 적용하기가 쉬우며 물리치료, 작업치료 등 운동 습득이 진행되는 동안에 동시에 적용할 수 있는 장점이 있어, 신경재활 영역에서의 적용 확대가 기대된

다. 또한 연구적인 측면에서는 자극시 감각이 미약하고 불편감이 적어 눈가림 적용이 용이한 장점이 있다.⁸⁹ 눈가림 적용을 위하여 가짜 자극을 가하는 경우는 일정시간(30초~1분)이 지난 후 자극을 멈춘다. 이 경우에도 피험자는 진짜와 가짜 여부를 잘 구별하지 못한다.⁸⁹

짝지은 연관 자극(paired associative stimulation, PAS)

짝지은 연관 자극은 말초의 전기자극이 대뇌 피질에 도달할 무렵 경두개자기자극을 가함으로써 뇌피질의 흥분도를 조절하는 자극법으로 말초전기자극과 경두개자기자극간의 시간간격(interstimulus interval)에 의해 흥분도가 좌우된다. 상지 자극의 경우 자극간 시간간격이 25 ms 정도이면 흥분이 향진되지만 이보다 짧은 10 ms 정도의 자극간 시간간격에서는 흥분도가 억제된다.⁹⁰ 일반적으로 0.05 Hz의 빈도로 90쌍의 자극을 가했을 경우 60분 정도의 가소성 변화가 지속된다고 알려져 있다. 또한 대상자가 주의(attention)를 기울여야 가소성 변화가 나타나며 가소성은 체성감각자극과 마찬가지로 자극을 준 부위의 흥분도만 변하는 특이도(topographical specificity)가 있다. 작용기전은 역시 운동습득에 중요한 long-term potentiation 와 long-term depression에 의한 것으로 알려져 있다.⁹¹ 뇌졸중 환자에서 하지에 짝지은 연관 자극을 적용하고 보행 기능이 향상되었다는 보고가 있다.⁹²

최근에는 theta burst 자극과 비슷한 개념으로 5 Hz의 운동역치 이하의 말초신경의 전기자극과 5 Hz의 반복적 경두개자기자극을 짝지음으로써 지속기간을 연장하였다는 보고가 있다. 이를 반복적 짝지은 연관 자극(repetitive paired associative stimulation, rPAS)이라고 하는데 2분의 자극으로 6시간 이상의 지속적인 뇌가소성 변화 효과를 얻을 수 있다고 한다.⁹³

신경조절기법에 의한 뇌가소성의 변화

최근의 연구에 의하면 정상적인 대뇌는 뇌량(corpus callosum)을 통한 경로(transcallosal fiber)를 통해 양측 대뇌가 서로 억제를 하고 있어 균형을 이루고 있는데, 뇌졸중 등 한쪽 대뇌에 병변이 발생하면 이환측에서 건측으로 가하는 억제가 약해져 건측에서 이환측으로 가하는 억제가 상대적으로 증가하는 것이 관찰되었다.^{29,94-100} 따라서 이론적으로는 대뇌 자극을 통하여 이환측 대뇌의 활성도를 증가시키거나, 혹은 건측의 대뇌의 활성도를 감소시켜 건측에서 이환측으로 가하는 억제를 감소시킴으로써 기

능의 회복을 증가시킬 수 있다.^{11,96,101}

이러한 이론을 바탕으로 최근에는 반복적 경두개자극 자극이나 경두개직류자극과 같은 비침습적 대뇌자극을 통하여 이러한 양측대뇌의 균형상태를 복원함으로써 운동기능의 회복을 촉진시키려는 시도가 이루어지고 있다 (이환측 대뇌자극: 경막외자극,⁶⁵ 반복적 경두개자극 자극,^{102,103} 경두개직류자극^{101,104,105}; 건측 대뇌자극: 반복적 경두개자극 자극,^{106,107} 경두개직류자극¹⁰⁵).

대부분의 연구 보고에 의하면 만성뇌졸중 환자에게 이러한 신경조절기법을 적용하였을 경우 5~10%의 운동기능이 향상되었다고 한다. 최근에는 이러한 제한점을 극복하기 위하여 지속적인 자극이 누적효과 혹은 보다 오랜 지속효과가 있는 가에 관심을 기울이고 있다.¹⁰⁸

이러한 개념은 실어증이나 편측 무시의 회복을 위한 신경조절에도 적용되는데, 특히 직간접적인 신경손상에 의하여 오히려 기능이 증진되는 것을 역설적 기능향진(paradoxical functional facilitation)¹⁰⁹이라 하고, 실어증¹¹⁰이나 편측무시의 병변을 유발한 반대측 대뇌의 대응부위를 신경조절기법으로 가상 병변(virtual lesion)을 유발시킴으로써 이환측의 기능이 향상되었다는 것이 보고되고 있다.¹¹¹⁻¹¹³ 한편, 중추신경계는 네트워크의 활성도를 일정하게 유지하려는 성질이 있어 신경 네트워크의 활동이 많아져 활성도가 증가되면 시냅스는 억제되려는 방향으로 작용하고(long-term depression), 반대로 네트워크의 활성도가 감소하면 시냅스의 기능은 향진(long-term potentiation)되는 경향을 보인다. 이를 뇌의 항상적 가소성(homeostatic plasticity)이라고 한다.^{114,115} 이를 이용하여 전체적인 시냅스의 강도는 일정 수준에서 유지하면서 선택적으로 시냅스의 활성 방향을 선택적으로 원하는 방향으로 유도할 수 있는데, 예를 들어 운동 연습(motor practice) 등으로 뇌의 활성도가 증진된 전-조건(pre-conditioning) 상태에서는 이후의 향진성 신경조절이 오히려 억제성 효과를 나타내고, 억제성 신경조절은 전-조건이 없는 상태보다 더욱 억제되는 효과를 유발한다.¹¹⁶ 신경조절 치료에서는 미리 전-조건 조작을 가하여 인위적으로 신경조절에 대한 대뇌의 반응을 증폭하여 향진하거나 억제시키는데 응용할 수 있다.¹¹⁶⁻¹¹⁹

결론적으로 최근의 신경조절기법은 재활 훈련의 효과를 증대시키기 위한 보조적 수단으로 그 적용이 확대되고 있으며, 특히 운동기능 영역과 인지기능의 회복^{12,120-123}을 촉진하기 위하여 많이 적용되고 있다. 운동기능 영역의 회복을 위하여 운동기능이 전혀 없을 때에는 운동 상상기법(mental imagery)이나 운동관찰(action observation)을 시행하고, 운동기능이 불완전할 때에는 반복적인 연습으로

Table 1. Intervention strategies for Improvement of Motor Function in Neurorehabilitation

Mental imagery & Action observation
Passive and assisted motion
Manual, Robots
Motor training
Electrical stimulation
NMES (EMG triggered > passive)
Nerve (pure sensory, mixed) vs. Muscle
Low vs. High frequency
Below vs. Above motor threshold
Cortical stimulation
Brain polarization (tDCS, anodal vs. cathodal)
rTMS (Low vs. high frequency)
Theta Burst Stimulation
Epidural stimulation (invasive)
Paired associative stimulation
Pharmacotherapy

운동 습득을 진행하고, 이 과정에서 보조적으로 각종 말초 혹은 대뇌피질 자극, 혹은 약물 요법을 병행함으로써 운동기능을 보다 빠르게, 보다 많이 회복할 수 있을 것이라고 기대한다(Table 1).

참 고 문 헌

- 1) Chen R, Cohen LG, Hallett M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience*. 2002;111:761-773
- 2) Cohen LG, Ziemann U, Chen R. Mechanisms, functional relevance and modulation of plasticity in the human central nervous system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;51:174-182
- 3) Cohen LG, Brasil-Neto JP, Pascual-Leone A, Hallett M. Plasticity of cortical motor output organization following deafferentation, cerebral lesions, and skill acquisition. *Adv Neurol*. 1993;63:187-200
- 4) Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:377-401
- 5) Krakauer JW. Motor learning: Its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:84-90
- 6) Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006;129:1659-1673
- 7) Walsh V, Desmond JE, Pascual-Leone A. Manipulating brains. *Behav Neurol*. 2006;17:131-134
- 8) Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: Noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rtms and tdc. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3: 383-393
- 9) Alonso-Alonso M, Fregni F, Pascual-Leone A. Brain stimulation in poststroke rehabilitation. *Cerebrovasc Dis*. 2007;

- 24 Suppl 1:157-166
- 10) Pascual-Leone A. Disrupting the brain to guide plasticity and improve behavior. *Prog Brain Res.* 2006;157:315-329
 - 11) Harris-Love ML, Cohen LG. Noninvasive cortical stimulation in neurorehabilitation: A review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:S84-93
 - 12) Floel A, Cohen LG. Contribution of noninvasive cortical stimulation to the study of memory functions. *Brain Res Rev.* 2007;53:250-259
 - 13) Floel A, Cohen LG. Translational studies in neurorehabilitation: From bench to bedside. *Cogn Behav Neurol.* 2006;19:1-10
 - 14) Hummel FC, Cohen LG. Drivers of brain plasticity. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:667-674
 - 15) George MS. Stimulating the brain. *Sci Am.* 2003;289:66-73
 - 16) Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms). *Neurophysiol Clin.* 2006;36:105-115
 - 17) Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 2006;5:708-712
 - 18) Talelli P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol.* 2006;19:543-550
 - 19) Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1367-1377
 - 20) Butefisch CM, Khurana V, Kopylev L, Cohen LG. Enhancing encoding of a motor memory in the primary motor cortex by cortical stimulation. *J Neurophysiol.* 2004;91:2110-2116
 - 21) Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol.* 1998;79:1117-1123
 - 22) Lotze M, Cohen LG. Volition and imagery in neurorehabilitation. *Cogn Behav Neurol.* 2006;19:135-140
 - 23) 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
 - 24) Platz T, van Kaick S, Moller L, Freund S, Winter T, Kim IH. Impairment-oriented training and adaptive motor cortex reorganisation after stroke: A fTMS study. *J Neurol.* 2005;252:1363-1371
 - 25) Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve.* 2001;24:1000-1019.
 - 26) Ward NS. The neural substrates of motor recovery after focal damage to the central nervous system. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:S30-35
 - 27) Butefisch CM, Kleiser R, Seitz RJ. Post-lesional cerebral reorganisation: Evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J Physiol Paris.* 2006;99:437-454
 - 28) Koski L, Mernar TJ, Dobkin BH. Immediate and long-term changes in corticomotor output in response to rehabilitation: Correlation with functional improvements in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2004;18:230-249
 - 29) Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: Lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist.* 2004;10:163-173
 - 30) Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: The excite randomized clinical trial. *JAMA.* 2006;296:2095-2104
 - 31) Taub E, Uswatte G, King DK, Morris D, Crago JE, Chatterjee A. A placebo-controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke.* 2006;37:1045-1049
 - 32) Husemann B, Muller F, Krewer C, Heller S, Koenig E. Effects of locomotion training with assistance of a robot-driven gait orthosis in hemiparetic patients after stroke: A randomized controlled pilot study. *Stroke.* 2007;38:349-354
 - 33) Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Stroke.* 2003;34:3006
 - 34) Cauraugh J, Light K, Kim S, Thigpen M, Behrman A. Chronic motor dysfunction after stroke: Recovering wrist and finger extension by electromyography-triggered neuromuscular stimulation. *Stroke.* 2000;31:1360-1364
 - 35) Church C, Price C, Pandyan AD, Huntley S, Curless R, Rodgers H. Randomized controlled trial to evaluate the effect of surface neuromuscular electrical stimulation to the shoulder after acute stroke. *Stroke.* 2006;37:2995-3001
 - 36) Daly JJ, Roenigk K, Holcomb J, Rogers JM, Butler K, Gansen J, McCabe J, Fredrickson E, Marsolais EB, Ruff RL. A randomized controlled trial of functional neuromuscular stimulation in chronic stroke subjects. *Stroke.* 2006;37:172-178
 - 37) Hesse S, Werner C, Pohl M, Rueckriem S, Mehrholz J, Lingnau ML. Computerized arm training improves the motor control of the severely affected arm after stroke: a single-blinded randomized trial in two centers. *Stroke.* 2005;36:1960-1966
 - 38) O'Malley MK, Ro T, Levin HS. Assessing and inducing neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation and robotics for motor function. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:S59-66
 - 39) You SH, 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;36:1166-1171
 - 40) Floel A, Breitenstein C, Hummel F, Celnik P, Gingert C, Sawaki L, Knecht S, Cohen LG. Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Ann Neurol.* 2005;58:121-130
 - 41) Braun SM, Beurskens AJ, Borm PJ, Schack T, Wade DT. The effects of mental practice in stroke rehabilitation: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:842-852
 - 42) Buccino G, Solodkin A, Small SL. Functions of the mirror neuron system: Implications for neurorehabilitation. *Cogn Behav Neurol.* 2006;19:55-63

- 43) Mattar AA, Gribble PL. Motor learning by observing. *Neuron*. 2005;46:153-160
- 44) Stefan K, Classen J, Celnik P, Cohen LG. Concurrent action observation modulates practice-induced motor memory formation. *Eur J Neurosci*. 2008;27:730-738
- 45) Stefan K, Cohen LG, Duque J, Mazzocchio R, Celnik P, Sawaki L, Ungerleider L, Classen J. Formation of a motor memory by action observation. *J Neurosci*. 2005;25:9339-9346
- 46) Liu KP, Chan CC, Lee TM, Hui-Chan CW. Mental imagery for promoting relearning for people after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1403-1408
- 47) Butler AJ, Page SJ. Mental practice with motor imagery: Evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:S2-11
- 48) Sharma N, Pomeroy VM, Baron JC. Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? *Stroke*. 2006;37:1941-1952
- 49) Pomeroy VM, Clark CA, Miller JS, Baron JC, Markus HS, Tallis RC. The potential for utilizing the "Mirror neurone system" To enhance recovery of the severely affected upper limb early after stroke: a review and hypothesis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19:4-13
- 50) Pavlides C, Miyashita E, Asanuma H. Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *J Neurophysiol*. 1993;70:733-741
- 51) Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Marsden CD. Manual motor performance in a deafferented man. *Brain*. 1982;105(Pt 3):515-542
- 52) Ellrich J, Schorr A. Low-frequency stimulation of trigeminal afferents induces long-term depression of human sensory processing. *Brain Res*. 2004;996:255-258
- 53) Charlton CS, Ridding MC, Thompson PD, Miles TS. Prolonged peripheral nerve stimulation induces persistent changes in excitability of human motor cortex. *J Neurol Sci*. 2003;208:79-85
- 54) Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey LL, Lojovich JM, Carey JR. Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke. *Exp Brain Res*. 2004;154:450-460
- 55) Wu CW, Seo HJ, Cohen LG. Influence of electric somatosensory stimulation on paretic-hand function in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:351-357
- 56) Ridding MC, McKay DR, Thompson PD, Miles TS. Changes in corticomotor representations induced by prolonged peripheral nerve stimulation in humans. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1461-1469
- 57) Kaelin-Lang A, Luft AR, Sawaki L, Burstein AH, Sohn YH, Cohen LG. Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. *J Physiol*. 2002;540:623-633
- 58) Chen R, Corwell B, Hallett M. Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res*. 1999;129:77-86
- 59) Kobayashi M, Ng J, Theoret H, Pascual-Leone A. Modulation of intracortical neuronal circuits in human hand motor area by digit stimulation. *Exp Brain Res*. 2003;149:1-8
- 60) Sailer A, Molnar GF, Cunic DI, Chen R. Effects of peripheral sensory input on cortical inhibition in humans. *J Physiol*. 2002;544:617-629.
- 61) Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res*. 2000;131:135-143
- 62) Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Ann Neurol*. 2002;51:122-125
- 63) Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Wolk R, Cohen LG. Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:1369-1376
- 64) Fraser C, Power M, Hamdy S, Rothwell J, Hobday D, Hollander I, Tyrell P, Hobson A, Williams S, Thompson D. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury. *Neuron*. 2002;34:831-840.
- 65) Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: A prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery*. 2006;58:464-473
- 66) Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, Fritz B, Eisenberg B, O'Connor J, Kobylarz EJ, Farris S, Machado A, McCagg C, Plum F, Fins JJ, Rezai AR. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature*. 2007;448:600-603
- 67) Di Lazzaro V, Dileone M, Profice P, Pilato F, Cioni B, Meglio M, Capone F, Tonali PA, Rothwell JC. Direct demonstration that repetitive transcranial magnetic stimulation can enhance corticospinal excitability in stroke. *Stroke*. 2006;37:2850-2853
- 68) Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003;2:145-156
- 69) George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, Mishory A, Foust MJ, Bohning DE. Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J Ect*. 2002;18:170-181.
- 70) George MS. New methods of minimally invasive brain modulation as therapies in psychiatry: Tms, mst, vns and dbs. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002;65:349-360.
- 71) Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:324-340.
- 72) Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1367-1377.
- 73) Siebner HR, Peller M, Willoch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A, Conrad B, Bartenstein P. Lasting cortical activation after repetitive tms of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology*. 2000;54:956-963.
- 74) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC.

- Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45:201-206
- 75) Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham tms: Intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry*. 2001;49:460-463
 - 76) Rossi S, Ferro M, Cincotta M, Olivelli M, Bartalini S, Miniussi C, Giovannelli F, Passero S. A real electro-magnetic placebo (remp) device for sham transcranial magnetic stimulation (tms). *Clin Neurophysiol*. 2007;118:709-716
 - 77) Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol*. 1965;28:166-185
 - 78) Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:589-595
 - 79) Wassermann EM, Grafman J. Recharging cognition with dc brain polarization. *Trends Cogn Sci*. 2005;9:503-505
 - 80) 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
 - 81) Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, Lang N, Henning S, Paulus W, Tergau F. Gabaergic modulation of dc stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci*. 2004;19:2720-2726
 - 82) Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal dc polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:600-604
 - 83) Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial dc motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57:1899-1901
 - 84) Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res*. 2004;156:439-443
 - 85) Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, Fricke K, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Paulus W, Tergau F. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*. 2005;568:291-303
 - 86) 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
 - 87) Liebetanz D, Fregni F, Monte-Silva KK, Oliveira MB, Amancio-dos-Santos A, Nitsche MA, Guedes RC. After-effects of transcranial direct current stimulation (tdcs) on cortical spreading depression. *Neurosci Lett*. 2006;398:85-90
 - 88) Nitsche MA, Lampe C, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*. 2006;23:1651-1657
 - 89) Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial dc stimulation (tdcs): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:845-850
 - 90) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000;123 Pt 3:572-584.
 - 91) Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*. 2002;543:699-708.
 - 92) Uy J, Ridding MC, Hillier S, Thompson PD, Miles TS. Does induction of plastic change in motor cortex improve leg function after stroke? *Neurology*. 2003;61:982-984
 - 93) Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Girlanda P, Siebner HR. Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans. *J Physiol*. 2006;575:657-670
 - 94) Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 2004;55:400-409
 - 95) Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Longitudinal changes in cerebral response to proprioceptive input in individual patients after stroke: An fmri study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006;20:398-405
 - 96) Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol*. 2004;61:1844-1848
 - 97) Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*. 2008;586:325-351
 - 98) Butefisch CM, Netz J, Wessling M, Seitz RJ, Homberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain*. 2003;126:470-481
 - 99) Butefisch CM, Wessling M, Netz J, Seitz RJ, Homberg V. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22:4-21
 - 100) Fregni F, Pascual-Leone A. Hand motor recovery after stroke: Tuning the orchestra to improve hand motor function. *Cogn Behav Neurol*. 2006;19:21-33
 - 101) Hummel FC, Voller B, Celnik P, Floel A, Giraux P, Gerloff C, Cohen LG. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci*. 2006;7:73
 - 102) Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005;65:466-468
 - 103) Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, Yoo WK, Hallett M. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor

- skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*. 2006;37:1471-1476
- 104) 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
- 105) 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
- 106) Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, Wagner T, Rigonatti SP, Marcolin MA, Pascual-Leone A. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*. 2005;64:1802-1804
- 107) Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*. 2006;37:2115-2122
- 108) 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
- 109) Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research. A critical review. *Brain*. 1996;119(Pt 5):1775-1790
- 110) Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Maria-Tormos J, Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A. Improved picture naming in chronic aphasia after tms to part of right broca's area: An open-protocol study. *Brain Lang*. 2005;93:95-105
- 111) Shindo K, Sugiyama K, Huabao L, Nishijima K, Kondo T, Izumi S. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. *J Rehabil Med*. 2006;38:65-67
- 112) Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, Fierro B. 1 hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett*. 2003;336:131-133
- 113) Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, Fierro B. Rtms of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology*. 2001;57:1338-1340
- 114) Turrigiano GG, Nelson SB. Hebb and homeostasis in neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10:358-364
- 115) Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:97-107
- 116) Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*. 2004;24:1666-1672
- 117) Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: Evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*. 2004;24:3379-3385
- 118) Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, Rothwell JC. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry*. 2004;56:634-639
- 119) Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Romano M, Crupi D, Girlanda P, Rothwell JC, Siebner HR. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain*. 2005;128:1943-1950
- 120) Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;249:31-38
- 121) Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MT, Paulus W, Pascual-Leone A. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 2005;166:23-30
- 122) Osaka N, Otsuka Y, Hirose N, Ikeda T, Mima T, Fukuyama H, Osaka M. Transcranial magnetic stimulation (tms) applied to left dorsolateral prefrontal cortex disrupts verbal working memory performance in humans. *Neurosci Lett*. 2007;418:232-235
- 123) Marshall L, Molle M, Siebner HR, Born J. Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task. *BMC Neurosci*. 2005;6:23