

재활치료에서 치료강도와 반복 훈련의 역할

건국대학교 의학전문대학원 재활의학교실

이종민 · 김보람

Role of Intensity and Repetition in Rehabilitation Therapy

Jongmin Lee, M.D., Ph.D. and Bo-Ram Kim, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Konkuk University School of Medicine

To apply rehabilitation program for stroke patients' functional improvement, various factors such as timing for initiation of rehabilitation, intensity of therapy, and individual compliances should be considered. Both animal and neuroimaging studies suggested that greater intensity of therapy is associated with increased cortical reorganization and subsequent functional recovery, and repetition also may play a major role in inducing and maintaining brain plasticity. However, the proper intensity of rehabilitation therapy has not been well established yet. In this review, we examined the previous studies assessing the effect of intensity and repetition of therapy on functional recovery. From the randomized controlled trials and meta-analysis, increased intensities of treatment and repetitions are shown to be effective in improving activities of daily living and gait function, but limited evidences in functional outcomes of upper extremities. It is difficult to provide standardized optimal intensities and repetitions in clinical practice because of the variability in components of rehabilitation therapies, patients' motivation and participation, the degree of therapists' involvement, and reimbursement and healthcare system. Clinical practice guidelines of US, Europe and Korea recommended that intensive rehabilitation and repetitive task training should be provided to post stroke patients in rehabilitation unit. Further studies are needed to investigate the effective delivery system of rehabilitation program in terms of repetition and intensity. (**Brain & NeuroRehabilitation 2012; 5: 6-11**)

Key Words: functional recovery, intensity, rehabilitation therapy, repetition

서 론

뇌졸중 환자의 기능 회복을 증진시키기 위한 재활치료는 치료시기, 치료의 구성, 치료강도(intensity), 환자의 순응도 등 여러 가지 요인들을 고려하여 시행하여야 한다. 재활치료의 적절한 치료 강도의 설정에 대한 논란은 끊임 없이 제기되어 왔는데 최근 동물실험연구와 뇌 영상연구를 통해 치료 강도를 증가시키는 것이 기능 회복을 증진시킨다는 것이 밝혀지고 있다. 또한 재활치료에서 반복 훈련(repetition)은 운동 학습(motor learning)에서 운동 기술 습득을 위한 반복 연습의 중요성을 미루어 볼 때 재활 치료의 중요한 요소이다. 그러나 재활치료의 치료 강도와 반복 훈련에 대한 연구들은 치료 강도와 반복 훈련의 정의, 치료 구성의 다양성, 결과 평가의 다양성 등 여러 가지 제

한 점 때문에 아직까지 근거가 부족한 상황이다.¹ 본 종설에서는 뇌졸중 환자의 재활치료에서 치료 강도와 반복 훈련의 역할을 제시할 목적으로 치료 강도와 기능회복의 관련성 및 반복 훈련의 효과에 대한 연구들을 살펴보고 실제 임상 적용에서의 문제점과 표준 진료 지침에서의 권고사항을 알아보려고 하였다.

본 론

1) 재활치료의 강도

(1) 치료강도의 정의

생물학적으로 치료의 효과를 검증할 경우에는 치료의 용량-반응 관계(dose-response relationship)를 확인하여야 한다.¹ 재활치료에 있어서도 기능회복에 대한 효과를 검증하기 위해서는 이러한 용량-반응 관계를 조사하여야 하는데 재활치료의 경우에는 용량 또는 치료강도를 어떻게 정의할 것인가가 문제가 된다.^{1,2} 재활치료에서 치료강도의 예로는 자전거 에르고미터(cycle ergometer)나 레그 프레스 운동기구(leg press machine)에서 사용하는 외력 일(external

교신저자: 이종민, 서울시 광진구 화양동 4-12번지
 ☎ 147-701, 건국대학교병원 재활의학과
 Tel: 02-2030-5345, Fax: 02-2030-5379
 E-mail: leej@kku.ac.kr

work)의 양과 에너지 소모량, 시키고자 하는 운동의 반복 횟수, 일당 또는 주당 몇 분과 같이 시키고자 하는 운동에 소요된 시간 등이 사용될 수 있으나 아직까지 보편적으로 받아들여지고 있는 치료강도의 정의는 없다.¹ 재활치료에서 치료에 소요된 에너지 소모량이나 특정한 일상생활 동작의 습득에 필요한 치료 용량을 정량적으로 측정하기가 어려우므로 치료강도를 간접적으로 반영하는 작업의 반복 횟수나 소요된 시간을 사용하는 것이 일반적이다.

(2) 치료강도와 기능회복: 동물실험연구

뇌졸중 후 재활치료는 운동 피질의 배열을 증가시키고 치료를 하지 않으면 감소시키는 것으로 알려져 있다. Nudo와 Miliken³은 원숭이를 이용하여 일차 운동 피질의 손 영역에 뇌경색을 만들고 재활치료를 4주간 시행하였을 때 재활치료를 받지 않은 군은 일차 운동피질의 손 영역이 감소하는데 비해 재활치료를 받은 군은 증가하였다고 보고하였다. 반면에 Feeney 등⁴은 중대뇌동맥 경색 동물모델을 이용하여 화학적 또는 신체적 제한을 가하여 팔다리를 사용하지 못하도록 하였을 때 재활치료를 시행하였던 군에 비해 회복이 지연되는 것을 발견하였다. 따라서 재활치료가 운동피질의 영역 배열을 증가시키고 재활치료를 하지 않았을 경우에는 감소시키기 때문에 치료강도를 증가시킬 경우에는 운동피질의 영역 배열이 더 증가할 것으로 유추해볼 수 있다.

Biernaskie와 Corbett⁵은 뇌경색 동물모델을 이용하여 뇌졸중 후 자극이 많은 환경에서 높은 강도의 작업 지향 재활치료를 같이 시행한 경우에 운동 기능 회복을 증진시키고 신경세포의 수상돌기 가치를 증가시키는 등 신경가소성 변화가 증가한다고 보고하였다. 또한 MacLellan 등⁶은 운동기능의 회복에 필요한 치료강도의 역치가 있으며 BDNF (brain-derived neurotrophic factor)와 같은 신경영양인자의 수준과 관련이 있다고 하여 재활치료의 적절한 치료강도의 중요성을 제시하였다.

Taub⁷은 원숭이를 이용하여 뇌졸중 후 건측 상지의 사용을 제한하면 마비측 상지의 회복이 증진된다고 하였으며 Nudo 등⁸도 건측 상지의 사용을 제한하면 마비측 상지의 운동피질의 영역 배열이 증가한다고 보고하였는데 이러한 상지 운동제한 치료는 치료강도가 높은 재활치료의 예이다. DeBow 등⁹은 뇌출혈 동물모델에서 운동제한과 집중된 재활 운동치료를 같이 시행하였을 경우에 운동회복이 증진되고 뇌손상의 크기도 감소하였다고 보고하였고 Zhao 등¹⁰은 운동제한치료가 기능회복과 함께 신경재생도 증진시킨다고 보고하였다.

그러나 뇌졸중 후 너무 빠른 시기에 강도가 높은 재활치료를 시행한 경우에는 뇌손상의 크기가 증가하고 운동 기

능 회복이 저해되었다는 보고가 있다.^{11,12} 따라서 재활 치료강도가 높을수록 운동피질 영역 배열이 증가하고 기능회복이 증진되지만 높은 강도의 재활치료는 뇌졸중 후 기능회복에 해로울 수도 있어 치료시작 시기에 따라 치료강도의 조절이 필요하다.

(3) 치료강도와 기능회복: 임상연구

재활치료의 치료강도에 따른 기능 회복에 대한 임상연구는 치료강도의 정의, 뇌손상의 정도, 환자의 순응도, 인지 기능 수준 등 다양한 요인에 의해 영향을 받을 수 있다.

치료강도와 기능회복의 관계는 재활유니트의 집중 치료와 일반병동의 치료를 비교하여 치료강도의 효과를 비교할 수 있는데, Karla¹³는 146명의 중간 정도의 중증도를 가진 뇌졸중 환자를 재활유니트 치료군과 일반병동 치료군으로 나누어 2주간 치료 후 기능 회복을 비교하여 재활유니트 치료군에서 기능 호전이 유의하게 증가하였고 재원일수도 짧아졌다고 보고하였다. 반복 횟수를 이용하여 직접적인 용량-반응 관계를 보고자 한 연구로 Nugent 등¹⁴은 체중지지훈련의 반복 횟수를 치료강도로 하여 반복 횟수의 증가와 보행 호전 정도 사이에 용량-반응 관계가 있다고 보고하였다.

대부분의 치료강도와 기능회복에 대한 연구는 기본적인 재활치료에 상지 운동이나 하지 운동 또는 전반적인 운동 시간을 추가하여 증가된 치료시간의 기능회복에 대한 효과를 분석하였다. Kwakkel 등¹⁵은 101명의 중뇌동맥 뇌졸중 환자를 대상으로 기본적인 재활 치료만을 시행한 군, 기본적인 재활치료에 상지 훈련을 하루 30분씩 주 5일간 추가하여 시행한 군, 기본적인 재활치료에 하지 훈련을 하루 30분씩 주 5일간 추가하여 시행한 군으로 나누어 20주간 치료 후 비교하였는데, 하지 훈련을 추가한 군에서는 대조군에 비해 일상생활동작의 수행 능력, 보행 능력 및 민첩성(dexterity)에서 더 높은 점수를 보였고 상지 훈련을 추가한 군에서는 대조군에 비해 민첩성에서만 의미 있는 차이를 보였다고 하였다. 따라서 높은 치료강도의 하지 재활치료는 기능 회복을 호전시키고 건강과 관련된 기능 상태를 호전시키는 데 비해 높은 치료강도의 상지 재활치료는 민첩성을 일부 호전시키는 결과만을 보였다. 그리고 이 환자들을 장기간 추적 관찰 해 보았을 때 대부분의 환자에서 20주간의 재활치료 후 얻은 기능적 호전 정도가 12개월 후까지 유지되고 있었으나 세 군 간의 일상생활동작 수행 능력, 보행 능력, 민첩성 등에서는 유의한 차이를 보이지 않아 치료강도의 증가는 추가적인 기능 회복을 제공하기 보다는 기능 회복의 속도를 높여주는 것으로 생각된다고 하였다.¹⁶ Galvin 등¹⁷은 뇌졸중 후 일반적인 치료와 더불어 상지 및 하지의 운동을 강조하여 추가로 시행하

였을 때의 각각의 기능 회복 정도가 대조군에 비하여 더 호전을 보였으나 일반적인 운동치료 만을 추가로 시행 하였을 때는 대조군과 기능 회복에서 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

대부분의 연구들에서 치료강도가 높을수록 더 나은 기능 회복을 보였다고 보고한 반면 뇌졸중 초기에는 치료강도를 크게 하는 것이 기능 회복에 도움이 되지 않을 수도 있다. Sterr 등¹⁸은 만성 편마비 환자 15명을 대상으로 건측 상지 운동제한 치료를 하루 3시간씩 적용한 군과 하루 6시간씩 적용한 군으로 나누어 비교하였을 때 두 군 모두에서 기능적인 회복이 나타났으며 하루 6시간씩 적용한 군에서 3시간씩 적용한 군보다 더 유의한 효과를 보였다고 보고하였다. 그러나 Dromerick 등¹⁹은 52명의 초기의 뇌졸중 환자(평균 9.65일)에서 건측 상지 운동제한 치료를 시행하였을 때 치료강도가 높을수록 낮은 기능회복을 나타냈다고 보고하였다. 따라서 치료시작 시기가 빠르면 치료강도가 기능호전에 부정적인 영향을 줄 수 있으며 치료시작 시기나 늦으면 치료강도가 긍정적인 영향을 주는 관계가 있다고 할 수 있다.

반면에 Cumming 등²⁰은 71명의 뇌졸중 후 24시간 이내의 초급성기 환자들에게 집중적인 보행 치료를 시행하였을 때 대조군에 비해서 보행 시작 시기가 유의하게 빨랐고, 3개월 후의 일상생활 동작 수행 능력이나 운동 기능도 더 좋았다고 보고하여 치료시작시기와 치료강도의 관계는 아직 논란이 있다.

(4) 메타분석 연구

치료강도와 기능 회복의 관계에 대한 메타분석 연구로 Langhorne와 Partridge²¹는 7개의 연구(597명)를 분석하여 일상생활 수행 능력 및 장애 정도가 운동 치료의 강도가 높을수록 더 호전되는 결과를 보였다고 하여 치료강도가 기능 회복에 유의한 효과를 보인다고 하였다. 또한 Kwakkel 등²²도 8개의 무작위 대조군 임상연구를 분석하여 일상생활동작 수행 능력 및 기능 회복 변수들에서 작지만 통계적으로 유의한 치료강도-효과를 보였다고 보고하였다. 그러나 Cifu와 Stewart²³는 3개의 연구와 1개의 메타분석 결과를 분석하여 뇌졸중 후 기능적인 측면의 호전에 재활 서비스의 치료강도가 미치는 영향은 적다고 보고하였다. Kwakkel 등²⁴이 20개의 연구(2,686명)를 분석하여 보고한 메타분석에서는 치료 강도가 높을수록 일상생활 동작 수행 능력에서 작지만 통계적으로 유의한 향상을 보였으며 이는 특히 발병 첫 6개월 내에 적어도 일주일에 16시간 이상 추가적인 치료가 시행되었을 때 두드러졌고 도구적 일상생활동작 수행 능력 및 보행 속도 등에서도 호전을 보였다고 하였다.

그러나 최근 Cooke 등²⁵이 7개의 연구를 분석하여 보고한 바에 의하면 같은 종류의 운동 치료를 최대 20주간 14시간에서 92시간의 치료를 받은 실험군과 9시간에서 28시간의 치료를 받은 대조군을 비교하였을 때 같은 종류의 운동 치료를 받았을 때 강도가 높아질수록 운동 능력의 회복이 더 좋아진다는 가설에 대해서는 아직은 제한된 근거만 있다고 하였다.

2) 반복 훈련

(1) 반복 훈련의 역할

뇌졸중 환자의 재활치료에서 반복 훈련은 뇌의 가소성을 유도하고 유지하는데 필수적이다.²⁶ 운동 학습에서 운동 기술을 습득하기 위해서는 반복된 연습이 필요한 것과 같이 재활치료에서도 새로운 행동을 습득하거나 과거의 행동을 재 습득하기 위해서는 반복 훈련이 필요하다. 신경생리학적 연구에서 개별 동작의 반복은 운동 피질의 흥분성을 증가시키는 것으로 알려져 있는데, Renner 등²⁷은 뇌졸중 환자에서 경두개자기자극을 이용하여 상지의 반복 운동시 협동근의 일차 운동 피질 흥분성이 증가되어 있다고 보고하였다. 이러한 반복 훈련에 의한 흥분성의 증가는 반복 훈련에 의한 운동 피질 영역의 재조직화와 관련이 있다.

반복 훈련은 뇌의 변화를 유지하는데도 중요한데, Pascual-Leone 등²⁸은 6명의 숙련된 점자 판독 맹인에서 손의 첫째 등쪽뼈사이근의 운동 피질 영역을 조사한 결과 하루 6시간씩의 근무 일에 운동 피질 영역이 2일간 근무를 하지 않은 휴일보다 증가되어 있는 것을 보고하였다. 즉 증가된 운동 피질 영역이 손을 사용하지 않을 때는 유지되지 않는 것을 나타내며 재활치료로 호전된 기능이 유지되기 위해서는 지속적인 반복 훈련이 필요함을 시사한다.

재활치료에서 반복 훈련의 효과는 다양하게 보고되고 있는데, 개별 운동의 반복 훈련뿐 아니라 반복 작업 훈련(repetitive task training)의 효과를 비교한 경우가 있어 작업-지향 훈련의 요소와 반복에 의한 치료강도 증가 요소가 모두 포함되어 있기 때문으로 생각된다. Butefisch 등²⁹은 27명의 편마비 환자에서 마비측 수지의 굴곡과 신전 운동의 반복 훈련이 일반적인 Bobath치료보다 악력 등 수지 기능 회복에 효과적이었다고 보고하였고, Kawahira 등³⁰은 하지의 5가지 동작을 하루 100회 이상 반복하는 높은 강도의 반복 훈련을 시행하여 편마비 환자의 하지의 운동 기능 회복에 효과적이었다고 보고하였다. 반면에 Pohl 등³¹은 아 급성기 뇌졸중 환자 155명을 대상으로 반복 보행 훈련을 시행하여 일반적인 물리치료를 시행한 군보다 반복 보행 훈련을 같이 시행한 군에서 보행 기능의 향상을 보였다고 하였고, Woldag 등³²은 상지의 단순 운동 대신 일상생활에

사용하는 복잡한 운동 동작의 반복 훈련을 시행하여 운동 기능 회복에 효과적이었다고 보고하였다. French 등³³은 14개 연구(659명)를 분석한 메타분석에서 뇌졸중 후 반복 작업 훈련은 보행 거리, 보행 속도, 일어서기 및 일상생활 동작 등의 기능에서 통계적으로 유의한 향상을 보였고, 보행 능력, 전체적인 운동 기능에서는 경계선상의 유의성을 보였다고 하였다. 따라서 반복 작업 훈련은 하지의 기능 회복에는 어느 정도의 효과를 보이나 상지 기능의 호전에는 아직 근거가 부족한 것으로 생각된다.

(2) 치료강도, 반복 훈련, 작업-지향성

상지 운동제한 치료의 효과에 치료 강도의 증가가 영향을 미치는 것처럼 일반적으로 재활치료의 치료 강도를 증가시켜야 더 효과적인 것으로 알려져 있다. 그러나 단순한 치료강도의 조절이 운동 재활 치료를 효과적으로 만들지는 않는다. 대부분의 전통적인 재활 치료 내용은 비특이적이고 환자의 기능 회복과 관계가 없다. 반복 훈련이 뇌의 변화를 유발시키고 또 유지하는데 중요한 역할을 하지만³⁴ 새로운 의미 있는 숙련된 기능 학습이 없이 단순 반복만 된다면 의미 있는 대뇌피질의 변화를 유도해 내지는 못한다.²⁶ 따라서 트레이닝과 로봇치료와 같이 반복 훈련만이 주 기전인 치료는 기능 호전에 덜 효과적일 수 있다. 작업-지향 훈련이 운동 학습을 일으키는데 필수적이라는 것은 잘 알려져 있어, Page³⁵는 재활치료에서 치료강도가 너무 과도하게 강조되고 있으며 오히려 저강도의 작업-지향 훈련이 운동 피질의 재조직화를 유도하여 의미 있는 기능 향상을 일으킬 수 있다고 하였다. 시각 그리고 촉각 편측 무시 같은 시각 문제에서도 작업-지향 훈련은 인지와 시각 능력을 향상 시킨다.³⁶ 따라서 좀 더 집중적이고 작업-지향적인 재활치료가 기능 회복에 효과적이다.

3) 임상 적용에서 재활 치료강도와 반복 훈련의 실제

가능한 한 재활치료 시간을 늘려서 치료강도를 증가시키고 반복 훈련을 시행하는 것이 환자의 기능 회복에 도움이 되지만 환자의 순응도, 치료사의 수, 치료사의 관심, 의료체계 및 보험급여체계 등의 문제로 실제 임상 적용에는 제한이 있다.^{17,24,25} Bernhardt 등³⁷이 뇌졸중 유니트의 급성기 뇌졸중 환자를 2주간 관찰하여 신체 활동 및 재활치료 시간을 조사하였는데, 낮 시간의 53%를 침상에 누워 있고 28%는 앉아 있으며 13%는 체위 변경 등 합병증 예방을 위한 활동에 사용한다고 보고하였다. 그리고 실제로 치료사가 접촉하는 시간은 5.2%에 불과하여 뇌졸중 유니트에서 치료를 하여도 실제 치료시간은 제한이 있음을 알 수 있다. 또한 Bagley 등³⁸은 치료사가 보고한 치료시간과 비디오로 기록한 실제 치료시간을 비교하여 실제 환자가

치료를 받는 시간이 부족하여 적절한 치료 강도의 재활치료가 이루어지지 않는다고 하였다. 따라서 이러한 제한점을 극복하고 적절한 치료시간과 치료 강도가 제공될 수 있도록 그룹치료, 순환훈련 프로그램, 로봇 치료의 도입 등 여러 가지 프로그램을 추가하는 것이 필요하며 보험급여 등 제도적 개선도 필요하다.

4) 표준 진료 지침에서 재활 치료강도와 반복 훈련

뇌졸중 환자의 재활에 대한 최근의 외국 표준 진료 지침을 살펴 보면, 미국의 경우 재활치료를 최소 하루 3시간 시행 해야 된다고 권고하고 있으며 견딜 수 있는 한 최대의 치료를 받아야 하며 운동 회복 프로그램에는 다양한 치료를 포함하고 점진적인 난이도의 증가를 강조하며, 반복 훈련과 기능적 과제 수행 등을 포함해야 한다고 권고하고 있다.³⁹ 한편 스코틀랜드의 표준 진료 지침의 경우에는 재활치료에 보행 속도, 보행 거리, 기능적인 보행 등의 향상을 위해 반복적인 과제 훈련이 포함되어야 하지만 상지 기능의 호전을 위해서는 반복 과제 훈련이 일상적으로 필요하지는 않다고 권고하고 있다.⁴⁰ 우리나라의 뇌졸중 재활치료를 위한 한국형 표준 진료 지침에서는 치료강도에 대해 재활치료 시간의 증가는 기능 회복을 증진시키는 효과를 가져오며, 뇌졸중 발병 6개월 이내의 환자에서 치료 시간의 차이는 의미 있는 기능회복의 차이를 일으킨다고 하였다. 그리고 기능적 훈련을 반복할 수 있는 기회가 주어지도록 해야 한다고 권고하고 있다.⁴¹

결 론

뇌졸중 환자의 재활치료에서 최대한의 기능 회복을 위해서는 적절한 치료강도와 반복 훈련이 필요하다. 재활치료의 치료강도가 증가할수록 뇌의 가소성의 변화와 대뇌피질 배열의 재조직화가 촉진된다. 반복 훈련은 치료강도의 증가 효과와 함께 뇌의 상태를 유도하고 운동 학습을 촉진하며 변화된 뇌의 상태를 유지하는데 중요하다. 재활치료의 치료강도 및 반복 훈련의 기능 회복 관련 효과에 대한 연구들은 치료강도 및 반복 훈련의 정의의 다양성, 치료 대상 및 치료 내용의 다양성, 환자의 순응도 차이, 결과 평가의 다양성 등으로 제한이 있다. 무작위 대조군 연구들과 메타분석 연구들을 통해 치료강도의 증가는 일상생활동작 수행 능력과 보행 능력의 호전에 어느 정도 효과적이며 반복 훈련도 일상생활동작 수행 능력과 보행 능력 등 기능 회복에 효과적인 것으로 알려져 있으나, 상지의 기능 회복에 대해서는 아직까지 근거가 부족하다. 또한 실제 임상 적용에서는 재활 치료의 내용, 환자의 순응

도, 치료사의 수나 관심 등과 같은 치료사와 관련된 요인, 보험급여와 같은 의료체계의 문제 등으로 적절한 치료강도와 반복 훈련을 포함하는 재활치료를 시행하는데 어려움이 있다. 그러나 미국, 유럽 및 국내의 주요 표준 진료 지침에서도 높은 근거 수준으로 충분한 치료강도와 반복 훈련 및 기능 과제 수행을 내용으로 하는 재활치료를 시행할 것을 권고하고 있어 보다 적절한 치료강도와 반복 훈련을 포함한 재활치료가 제공되도록 노력하여야 할 것이다. 그리고 치료강도와 반복 훈련의 기능 회복 효과에 대해 밝혀져 있지 않은 부분에 대한 연구가 앞으로 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disabil Rehabil.* 2006;28:823-830
- 2) Keith R. Treatment strength in rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78:1298-1304
- 3) Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol.* 1996;75:2144-2149
- 4) Feeney DM, Gonzalez A, Law WA. Amphetamine, haloperidol, and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science.* 1982;217:855-857
- 5) Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci.* 2001;21:5272-5280
- 6) MacLellan CL, Keough MB, Granter-Button S, Chernenko GA, Butt S, Corbett D. A critical threshold of rehabilitation involving brain-derived neurotrophic factor is required for poststroke recovery. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25:740-748
- 7) Taub E. Somatosensory deafferentation research with monkeys: implications for rehabilitation medicine. In: Ince LP, ed. *Behavioral Psychology in Rehabilitation Medicine: Clinical Applications.* New York: Williams & Wilkins; 1980:371-401
- 8) 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
- 9) DeBow SB, Davies ML, Clarke HL, Colbourne F. Constraint-induced movement therapy and rehabilitation exercises lessen motor deficits and volume of brain injury after striatal hemorrhagic stroke in rats. *Stroke.* 2003;34:1021-1026
- 10) Zhao C, Wang J, Zhao S, Nie Y. Constraint-induced movement therapy enhanced neurogenesis and behavioral recovery after stroke in adult rats. *Tohoku J Exp Med.* 2009;218:301-308
- 11) Bland ST, Schallert T, Strong R, Aronowski J, Grotta JC, Feeney DM. Early exclusive use of the affected forelimb after moderate transient focal ischemia in rats: functional and anatomic outcome. *Stroke.* 2000;31:1144-1152
- 12) Risedal A, Zeng J, Johansson BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19:997-1003
- 13) Karlra L. The influence of stroke unit rehabilitation on functional recovery from stroke. *Stroke.* 1994;25:821-825
- 14) Nugent JA, Schurr KA, Adams RD. A dose-response relationship between amount of weight-bearing exercise and walking outcome following cerebrovascular accident. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75:399-402
- 15) Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354:191-196
- 16) Kwakkel G, Kollen BJ, Wagenaar RC. Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:473-479
- 17) Galvin R, Murphy B, Cusack T, Stokes E. The impact of increased duration of exercise therapy on functional recovery following stroke--what is the evidence? *Topics in Stroke Rehabilitation.* 2008;15:365-377
- 18) Sterr AET, Berthold I, Kölbl S, Rockstroh B, Taub E. Longer versus shorter daily constraint-induced movement therapy of chronic hemiparesis: an exploratory study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:1374-1377
- 19) Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, Wagner JM, Miller JP, Videen TO, Powers WJ, Wolf SL, Edwards DF. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS): A single-center RCT. *Neurology.* 2009;73:195-201
- 20) Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, Churilov L, Dewey HM, Donnan GA, Bernhardt J. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial. *Stroke.* 2011;42:153-158
- 21) Langhorne PWR, Partridge C. Physiotherapy after stroke: more is better? *Physiother Res Int.* 1996;1:75-88
- 22) Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. *Stroke.* 1997;28:1550-1556
- 23) Cifu DX, Stewart DG. Factors affecting functional outcome after stroke: a critical review of rehabilitation interventions. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:S35-S39
- 24) Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2004;35:2529-2539
- 25) Cooke EV, Mares K, Clark A, Tallis RC, Pomeroy VM. The effects of increased dose of exercise-based therapies to enhance motor recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine.* 2010;8:60
- 26) Bayona NA, Bitensky J, Salter K, Teasell R. The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Top Stroke Rehabil.* 2005;12:58-65

- 27) Renner CI, Schubert M, Jahn M, Hummelsheim H. Intra-cortical excitability after repetitive hand movements is differentially affected in cortical versus subcortical strokes. *J Clin Neurophysiol.* 2009;26:348-357
- 28) Pascual-Leone A, Wassermann EM, Sadato N, Hallett M. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann Neurol.* 1995;38:910-915
- 29) Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. *J Neurol Sci.* 1995;130:59-68
- 30) Kawahira K, Shimodozono M, Etoh S, Kamada K, Noma T, Tanaka N. Effects of intensive repetition of a new facilitation technique on motor functional recovery of the hemiplegic upper limb and hand. *Brain Inj.* 2010;24:1202-1213
- 31) Pohl MWC, Holzgraefe M, Kroczeck G, Mehrholz J, Wingendorf I, Hoellig G, Koch R, Hesse S. Repetitive locomotor training and physiotherapy improve walking and basic activities of daily living after stroke: a single-blind, randomized multicentre trial (DEutsche GAngtrainerStudie, DEGAS). *Clin Rehabil.* 2007;21:17-27
- 32) Woldag H, Stupka K, Hummelsheim H. Repetitive training of complex hand and arm movements with shaping is beneficial for motor improvement in patients after stroke. *J Rehabil Med.* 2010;42:582-587
- 33) French B, Thomas L, Leathley M, Sutton C, McAdam J, Forster A, Langhorne P, Price C, Walker A, Watkins C. Does repetitive task training improve functional activity after stroke? A Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Medicine.* 2010;42:9-14
- 34) Kilgard MP, Merzenish MM. Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science.* 1998;279:1714-1718
- 35) Page SJ. Intensity versus task-specificity after stroke: how important is intensity? *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82:730-732
- 36) Ma HI, Trombly CA. A synthesis of the effects of occupational therapy for persons with stroke, Part II: Remediation of impairments. *Am J Occup Ther.* 2003;56:260-274
- 37) Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke.* 2004;35:1005-1009
- 38) Bagley P, Hudson M, Green J, Forster A, Young J. Do physiotherapy staff record treatment time accurately? An observational study. *Clin Rehabil.* 2009;23:841-845
- 39) MoSRW. VA/DOD Clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. *J Rehabil Res Dev.* 2010;47:1-43
- 40) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. Edinburgh: SIGN; 2010:17-18
- 41) Kim YH, Han TR, Jung HY, Chun MH, Lee J, Kim DY, Paik NJ, Park SW, Kim MW, Pyun SB, Yoo WK, Shin YI, Kim IS, Han SJ, Kim DY, Ohn SH, Chang WH, Lee KH, Kwon SU, Yoon BW. Clinical practice guideline for stroke rehabilitation in Korea. *Brain Neurorehabil.* 2009;2:1-38