

뇌졸중 환자의 상지기능에 대한 경두개 직류자극술 효과 : 체계적 고찰 및 메타분석

원경아*, 양민아**, 박혜연***, 박지혁***

*연세대학교 일반대학원 작업치료학과 석사 과정 학생

**연세대학교 보건과학대학 작업치료학과 석·박 통합 과정 학생

***연세대학교 보건과학대학 작업치료학과 교수

국문초록

목적 : 본 연구는 뇌졸중 환자의 상지기능 회복에 대한 경두개 직류자극(transcranial Direct Current Stimulation; tDCS)의 효과를 살펴본 연구를 분석하는 데 목적이 있다.

연구 방법 : 2009년부터 2018년 현재까지 국내외 학술지에 게재된 논문들을 NDSL과 RISS를 통해 검색하였다. 선정기준과 배제기준을 통해 총 14개의 실험연구 논문이 선정되었다. 이를 PEDro 척도를 사용하여 질적 평가를 시행하고, 이 중 12개 논문에 대해서 Comprehensive Meta Analysis 3.0 프로그램을 사용하여 메타분석을 실시하였다.

결과 : 본 연구에서 고찰한 문헌 14편은 모두 국외 학술지에 게재된 문헌들이었다. 메타분석을 실시한 결과 효과 크기는 상지 근력 0.19로 '작은 효과크기', 상지 움직임 0.49로 '보통 효과크기'를 보였다. 상지 움직임의 효과크기는 통계적으로 유의한 변화가 있던 것으로 분석되었다($p < 0.05$). 또한 양극(anode) 모드는 '큰 효과크기'를, 음극(cathode) 모드는 '보통 효과크기'를 보였으며, 양극 모드의 효과크기만 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$).

결론 : 본 연구 결과를 통하여 상지기능이 제한된 뇌졸중 환자에게 tDCS는 유용한 재활 기법이 될 수 있다는 것을 확인하였다. 이는 국내 임상가들에게 뇌졸중 환자를 위한 새로운 재활 기법의 기초자료를 제시하고, 효과적인 중재를 계획하는 데 도움이 될 것이다.

주제어 : 경두개직류자극, 뇌졸중, 비 침습적 뇌 자극, 상지기능

I. 서론

상지기능 손상은 뇌졸중 후 가장 흔하게 나타나는 후유증 중 하나이다. 뇌졸중 발병 후 몇 개월간의 작업 치료와 물리치료를 받았음에도 불구하고, 많은 뇌졸중 환자들은 일상생활 속에서 그들의 환측 상지를 기능적으로 사용할 수 없다고 보고되어 진다(Thrasher, Zivanovic, McIlroy, & Popovic, 2008). 뇌졸중 발병 1년 후, 상지기능의 결함이 높은 수준의 불안과 낮은 건강관련 삶의 질을 동반한다는 점을 고려해 봤을 때 뇌졸중 환자의 재활에 있어서 상지기능 회복을 치료적 목적으로 하는 재활과정은 반드시 필요한 부분이다 (Veerbeek, Langbroek-Amersfoort, Van Wegen, Meskers, & Kwakkel, 2017).

많은 연구들을 통해, 뇌졸중 후 상지 기능 회복에 있어 전통적 재활치료 및 부가적 치료 접근법(additional therapeutic approach)의 필요성 및 효과에 대해 밝혀져 왔다. 최근에는 다양한 신경촬영법(neuroimaging)을 통해 뇌졸중으로 인한 대뇌피질 신경네트워크망 장애의 기전과 신경조절(neuromodulation)을 기반으로 하는 중재법들에 대한 이해도가 높아지면서, 비 침습적 뇌 자극 기술(Non-invasive Brain Stimulation; NIBS)이 대안적(add-on) 중재법으로 부각되고 있다(Sattler et al., 2015). NIBS 기술은 뇌졸중 환자의 마비된 상지에 대한 대안적인 신경재활 접근법으로 발전되어 왔는데, NIBS 기술 중에서도 경두개 직류자극(transcranial Direct Current Stimulation; tDCS)은 안전하고 통증이 없는 치료법으로 알려져 있으며(Sattler et al., 2015), 두피에 부착된 전극으로 미세한 전류를 흘려주어 피질의 신경세포 흥분성을 조절해준다(Llorens et al., 2017). 경두개 직류자극술은 뇌졸중이 발병된 대뇌 영역의 흥분성을 활성화(up-regulate excitability)시키거나, 비손상 측 대뇌 반구의 흥분성을 억제(down-regulate excitability)시켜 뇌를 직접적으로 변화시켜줌으로써 양측 반구 흥분성의 균형을 맞춰준다는 'Interhemispheric Imbalance Model'에 기반 한다(McCambridge,

Stinear, & Byblow, 2018).

1980년대 이전까지 뇌에 전기자극을 주기 위해서는 개두술(craniotomy)을 통한 외과적 처치가 필수적이었기 때문에, 뇌에 대한 전기자극 적용이 제한적이였다. Merton과 Morton(1980)이 인간에게 처음으로 비 침습적 뇌 자극기술을 적용하였으며, Priori, Berardelli, Rona, Accornero과 Manfredi(1998)이 미세한 직류 전기자극을 비 침습적으로 적용하여 대뇌 피질의 흥분성을 조절할 수 있는 tDCS 방법을 제안하였다. 뇌졸중 환자의 상지 기능에 대한 tDCS의 효과는 Hummel 등(2005)에 의해서 처음 보고되기 시작하였고, 이후 많은 연구들을 통하여 뇌졸중 환자에게 tDCS를 사용하여 안전하게 뇌 기능을 단기 및 장기적으로 향상시킬 수 있다고 보고되고 있다. tDCS를 포함한 비침습적 자극기술이 뇌 질환을 위한 신경 재활에서 새로운 치료방법으로 많이 연구되고 있으나, 뇌졸중 환자의 상지 기능 중 어느 영역에 가장 효과적인지 또는 tDCS의 모드 중 더 효과적인 모드는 어떤 것인지 등에 대한 분석은 아직 부족하다.

따라서 본 연구는 tDCS의 적용 방법과 연구 디자인 등에서 다양한 형태를 띤 연구들의 결과를 체계적으로 분석 및 통합하여 연구 동향을 파악하고자 하였다. 또한, 메타분석을 통해 뇌졸중 환자를 대상으로 tDCS 중재가 시행된 연구들의 결과를 통합하여 뇌졸중 환자의 '상지 근력과 움직임'에 대한 효과 비교 및 'tDCS의 양극모드와 음극모드'의 효과 비교를 실시해보고자 한다. 이는 국내 뇌졸중 환자의 상지기능 회복을 위한 중재 계획 또는 연구 계획 시 도움이 될 수 있는 정보 및 근거를 제공해 줄 수 있을 것이다.

II. 연구 방법

1. 연구설계

본 연구는 경두개 직류자극(transcranial Direct

current stimulation: tDCS)을 이용한 뇌졸중 환자의 상지기능 회복에 관한 연구들을 체계적 문헌고찰을 통해 분석하고 메타 분석을 통해 결과를 통합하였다.

2. 문헌검색전략

1) 논문 검색 및 데이터 수집 방법

2009년 1월에서 2018년 5월 사이에 국내외 학술지에 게재된 논문들을 국가과학기술정보센터(National Digit Science Library; NDSL)와 RISS를 통해 검색하였다. 검색어는 동일 하게 ‘transcranial Direct current stimulation’, ‘tDCS’, ‘경두개 직류자극’, ‘stroke’, ‘뇌졸중’을 사용하였다.

2) 포함기준 및 배제기준

경두개 직류자극술을 사용하여 뇌졸중 환자의 상지 기능 회복에 대한 효과를 보고한 연구, 한국어 및 영어로 쓰인 논문, 학술지에 게재된 논문(peer-reviewed paper), 전문보기가 가능한 연구, 실험연구, 표준화된 평가 도구로 상지 기능을 측정한 연구를 포함기준으로 정하였다. 반면 외과적 또는 의학적 처치가 사용된 연구, 중재 프로그램 또는 평가 도구 개발에 관한 연구, 문헌고찰 또는 메타분석 논문과 동물을 대상으로 한 연구는 제외하였다.

3. 문헌선택과정

문헌의 수집과 선별 과정은 PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 흐름도를 이용하여 문헌 검색, 중복 제거, 제목 및 초록 검토, 전문 검토의 순서로 진행하였다(Liberati et al., 2009)(Figure 1).

4. 연구 질적 수준

최종 선정된 논문들에 대한 질적 수준 평가를 위해

5단계 전통적 단일계층 근거 모형을 사용하였다(Arbesman, Scheer, & Lieberman, 2008).

5. 근거 제시 방법

경두개 직류자극의 효과를 알아보기 위해 각 문헌의 특성을 P.I.C.O. 형식에 맞춰 분석하여 제시하고자 하였다. P.I.C.O.는 대상자(patient), 중재법(Intervention), 대조법(Comparison), 결과(Outcome) 형식으로 각 문헌들의 임상적 질문에 대한 근거들을 체계적으로 제시하는 방법이다(Law & McDermid, 2008).

6. 분석 방법

선정된 논문은 Comprehensive Meta-Analysis 3.0(Biostat, Englewood, NJ, USA)을 사용하여 메타분석을 수행하였다. 메타분석(Meta-Analysis)은 동일하거나 비슷한 주제에 관한 다양한 연구를 체계적이고 계량적으로 분석한 후 효과크기(effect size)라는 수치로 나타내어 상이한 연구결과를 통합하는 과정을 말한다. 본 연구는 각 개별연구의 이질성 검증과 누적 효과 크기를 분석한 후, 출판 편의를 확인하는 순서로 진행되었다.

1) 통계적 이질성

메타분석에서 이질성은 통합하고자 하는 개별 연구들이 동질하지 않음을 의미하며, 본 연구에서는 ‘상지 근력(strength)과 상지움직임(motion)’과 ‘양극 모드(anodal tDCS; a-tDCS)와 음극 모드(cathodal tDCS; c-tDCS)’로 구분되어진 여러 요인들이 통계적으로 다른지를 확인하기 위해 통계적 이질성 검정이 수행되었다. 통계적 이질성의 평가는 카이제곱 검정을 통해 진행되었고, 동질성 척도는 Cochran’s Q 통계량을 사용하였다(Lee & Sohn, 2016).

2) 효과크기

효과크기는 차이의 정도 또는 관련성의 정도를 측정해주는 표준화된 지표라고 할 수 있다. 효과크기는 분석하고자 하는 개별연구가 이질적이라고 전제하는 확률효과 모형(random-effects)과 동질적이라고 가정하는 고정효과 모델(fixed-effects)을 이용하여 구할 수 있다. 본 연구에서는 결과변수를 '상지 근력과 상지 움직임' 그리고 'a-tDCS와 c-tDCS' 두 가지로 분류하여 각각의 효과크기를 계산하였다. Cohen(1998)은 효과크기를 직관적으로 이해할 수 있도록 임의로 small, medium, large로 구분하였는데, tDCS 중재프로그램의 효과크기는 절대값 0.2 이하는 작은(small) 효과크기, 0.5~0.8이면 보통(medium) 효과크기, 0.8 이상은 큰(large) 효과크기라고 나누어 해석할 수 있다.

3) 출판편의

출판편의는 통계적으로 유의한 결과를 도출한 연구가 더 쉽게 출간되는 경향을 말하며, 이는 실제 효과를 대표하지 못할 수 있다(Simes, 1987). 깔대기 점도표는 분석에 사용되는 연구의 수가 10편 이상일 때 가능한 방법으로 알려져 있다(Borenstein et al., 2011). 본 연구에서는 메타분석을 위해 선정된 개별 연구는 10편 이상으로, 개별 연구 간 편향(bias)이 있는지를 Egger's Regression과 깔대기 점도표법(Funnel plot)을 사용하여 출판편의를 검토하였다.

III. 연구 결과

1. 분석 대상 논문 도출

문헌 검색을 통해 얻은 373편의 논문에서 중복문헌 144건을 제거하고, 연구 제목과 초록 검토를 통하여 각각 145편과 45편을 제외하였다. 남은 29편의 전문을 검토하여 포함기준을 만족하는 14편의 문헌을 최종적으로 선별하였다(Figure 1).

2. 분석 대상 연구의 특성

1) 연구의 질

선정된 14개 연구의 질적 수준을 평가한 결과, 2편의 연구(Au-Yeung, Wang, Chen, & Chua, 2014; Ochi, Oda, Matsushima, & Hachisuka, 2013)는 근거수준 II에 해당하였고, 나머지 12개의 연구는 근거수준 I에 해당하였다(Table 3).

2) 연구 대상자에 대한 일반적 특성

경두개 직류자극의 효과를 알아보기 위해, 14편의 연구에서 총 430의 뇌졸중 환자가 모집되었고, 대상자들의 평균 연령은 53.6세에서 70.3세의 범위를 나타냈다. 연구 대상자에 대한 일반적 특성은 Table 1에 제시되어 있다.

3) 대상 연구의 중재 형태 및 중재 결과

경두개 직류자극을 단독으로 사용한 연구는 14개 중 4개(Au-Yeung et al., 2014; Kim et al., 2009; Marquez et al., 2017; Rossi et al., 2013)였다. 그 외 10개의 연구는 경두개 직류자극술과 상지 기능향상을 위한 활동을 결합한 복합중재를 사용하였다. 각 개별연구에서 시행된 중재프로그램의 형태는 Table 3에 제시되어 있다. 상지기능 회복에 대한 효과를 비교한 결과 그룹 간 차이에 대해서는 연구별로 상이하게 나타났으나, 경두개 직류자극 치료를 받은 모든 실험군은 적어도 한 가지 이상의 평가에서 유의미한 향상을 보였다고 보고되었다(Table 3).

4) 경두개 직류자극

14편 연구 모두에서 직류자극 강도는 소전류의 표시에 이용되는 mA로 제시되어 있으며, 각 연구별 경두개 직류자극 전극의 크기, 부착 위치, 부착 형태는 Table 2에 제시되어 있다.

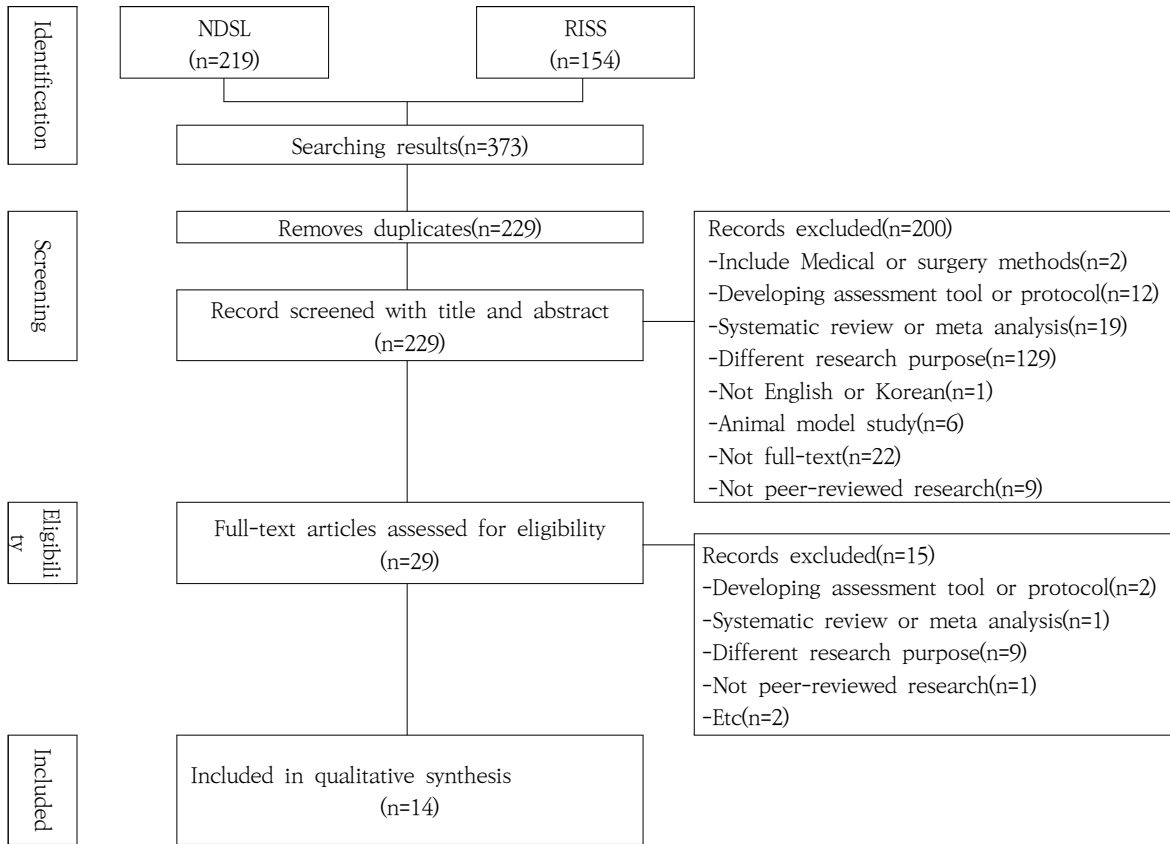


Figure 1. Flow Diagram for Study Selection

Table 1. General Characteristics of the Studies Subjects

Study	Subject(N)			Age			Stage
	Exp.	Contr.		Exp.	Contr.		
Au-Yeung et al.(2014)	10			62.6±5.7			Chronic
Cha et al.(2014)	10	10		59.8±11.4	57.8±9.9		Chronic
Cho et al.(2015)	14	13		58.29±10.67	60.38±10.19		Chronic
Dehem et al.(2018)	11	10		60.5±9.5			Chronic
Figleswki et al.(2017)	22	22		60±11	61±10		Chronic
Fusco et al.(2014)	8	8		60.4±14.9			Subacute
Hesse et al.(2011)	32	32	32	63.9±10.5	65.4±8.6	65.6±10.3	Subacute
Kim et al.(2009)	10			62.8			Subacute
Kim et al.(2010)	6	5	7	55.3±16.4	53.6±14.9	62.9±9.2	Subacute
Lee et al.(2014)	20	19	20	63.1±10.3	60.3±11.3	60.6±14.1	Subacute
Marquez et al.(2017)	25			62.28±2.2			Chronic
Ochi et al.(2013)	18			61.1±10.0			Chronic
Rabadi et al.(2017)	8	8		62±11	63±6		Acute
Rossi et al.(2013)	25	25		66.1±14.3	70.3±13.5		Acute

Exp:Experiment group, Contr:Control group

Table 2. Characteristics of Transcranial Direct Current Stimulation

Study	Active tDCS Mode (Target cortical area)	Intensity (mA)	Duration (mins)	Electrode size(cm ²)
Au-Yeung et al.(2014)	Anode(M1lesioned) vs Cathode(M1unlesioned)	1	20	35
Cha et al.(2014)	Anode(M1lesioned)	1	20	35
Cho et al.(2015)	Anode(M1lesioned)	2	20	35
Dehem et al.(2018)	Dual(M1lesioned, M1unlesioned)	1	20	35
Figleswki et al.(2017)	Anode(M1lesioned)	1.5	30	35
Fusco et al.(2014)	Anode(M1lesioned)	1.5	15	35
Hesse et al.(2011)	Anode(M1lesioned) vs Cathode(M1unlesioned)	2	20	35
Kim et al.(2009)	Anode(FDIlesioned)	1	20	25
Kim et al.(2010)	Anode(FDIlesioned) vs Cathode(FDIunlesioned)	2	20	25
Lee et al.(2014)	Cathode(M1unlesioned)	2	20	25
Marquez et al.(2017)	Anode(M1lesioned)	1	20	35
Ochi et al.(2013)	Anode(M1lesioned) vs Cathode(M1unlesioned)	1	10	35
Rabadi et al.(2017)	Cathode(M1unlesioned)	1	30	35
Rossi et al.(2013)	Anode(M1lesioned)	2	20	35
<i>Mean</i>		<i>1.43</i>	<i>19</i>	<i>32.86</i>

FDI: Hot spot of the first dorsal interosseus; M1: primary motor area; tDCS: transcranial direct current stimulation

3. 메타분석의 결과

1) 통계적 이질성 검정

‘상지근력과 상지움직임’에 대한 메타분석을 위해 12개의 논문이 선정되었고, Q통계량 검정을 통해 각 개별 연구들이 동질적인 것으로 분석되어 고정효과 모형을 사용하여 각 개별 연구들의 결과를 통합하였다.

‘a-tDCS와 c-tDCS’에 대한 메타분석을 위해서는 11개의 논문이 선정되었고 Q통계량 검정을 실시한 결과, 각 개별 연구들 간의 이질성이 중간 크기로 유의하다고 판단되어 확률효과 모형을 사용하여 결과를 통합하였다.

2) 효과크기 산출

tDCS를 뇌졸중 환자를 대상으로 적용한 결과 상지근력은 0.19(95% 신뢰구간: -0.10~0.47)으로 작은 (small) 효과크기, 상지 움직임은 0.49(95% 신뢰구간: 0.17~0.81)으로 보통 (medium) 효과크기로 확인되었

다. 상지움직임에 대해서만 *p*값 통계적으로 유의미하였다($p < 0.05$)(Figure 2, 3).

a-tDCS는 0.71(95% 신뢰구간: 0.197~1.225)으로 큰 (large) 효과크기, c-tDCS는 0.41(95% 신뢰구간: 0.198~0.921)으로 보통 효과크기로 확인되었다. a-tDCS에 대해서만 *p*값 통계적으로 유의미하였다 ($p < 0.05$)(Figure 4, 5).

3) 출판편의 검정

‘상지근력과 상지움직임’에 대한 메타분석에 이용된 12개의 값들은 모두 영역 내에 분포하였으나 우측에 편향되는 비대칭적인 경향을 보이면서 출판편의가 있는 것으로 확인되었다(Figure 6). ‘a-tDCS와 c-tDCS’에 대한 메타분석에 사용된 11개의 값들 또한 비대칭적인 경향을 보이면서 출판편의가 있는 것으로 나타났다 (Figure 7).

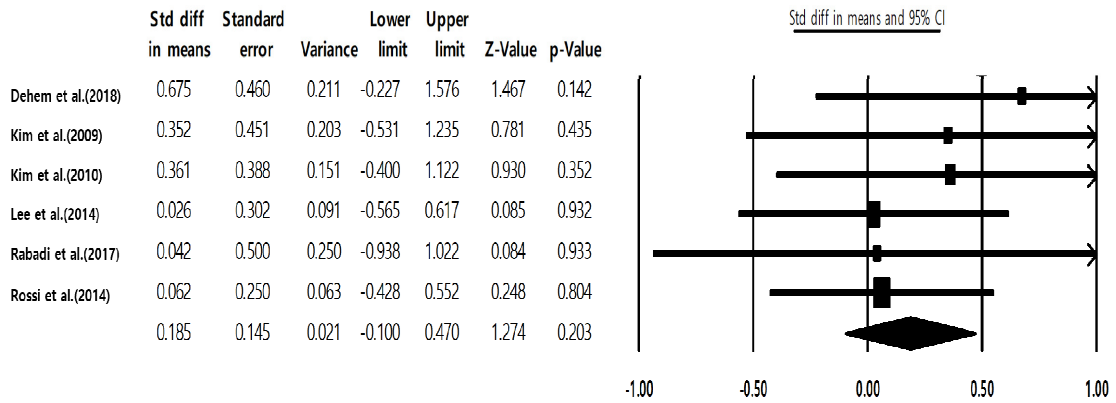


Figure 2. Forest Plot Showing Upper Extremity(U/EX) Strength

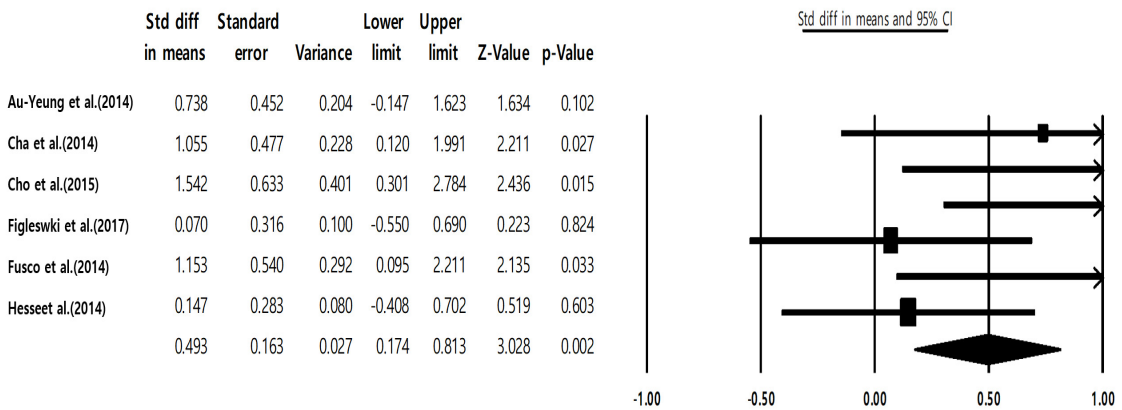


Figure 3. Forest Plot Showing Upper Extremity Motion

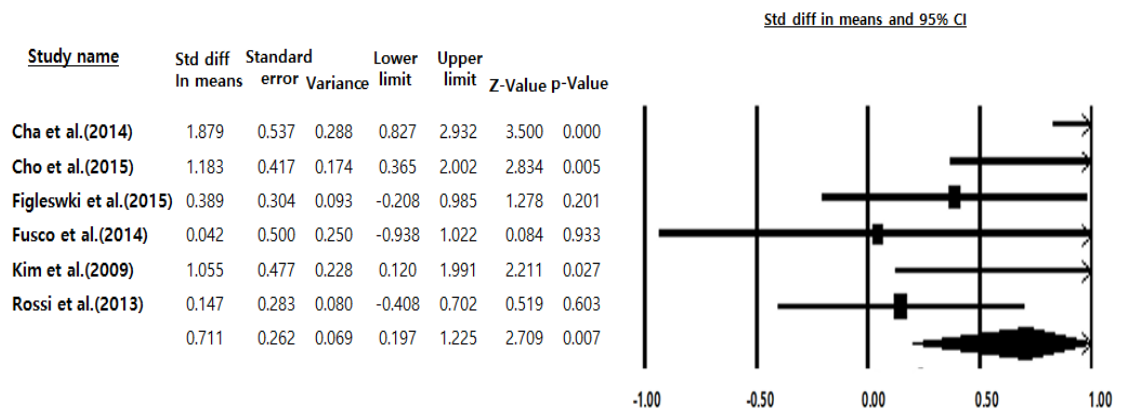


Figure 4. Forest Plot Showing a-tDCS

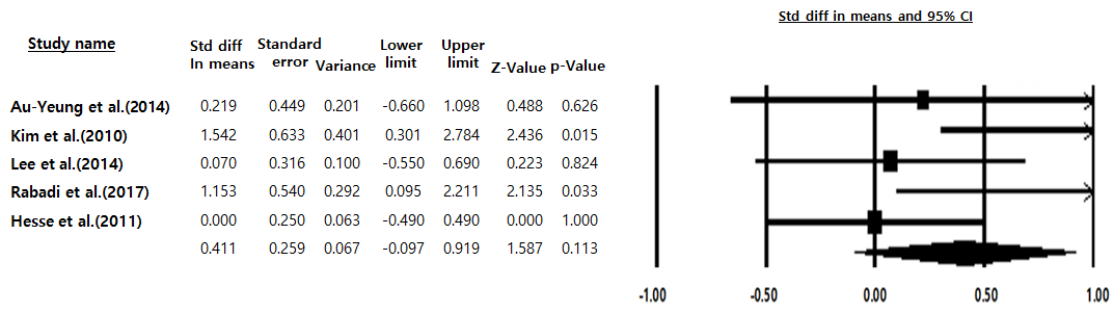


Figure 5. Forest Plot Showing c-tDCS

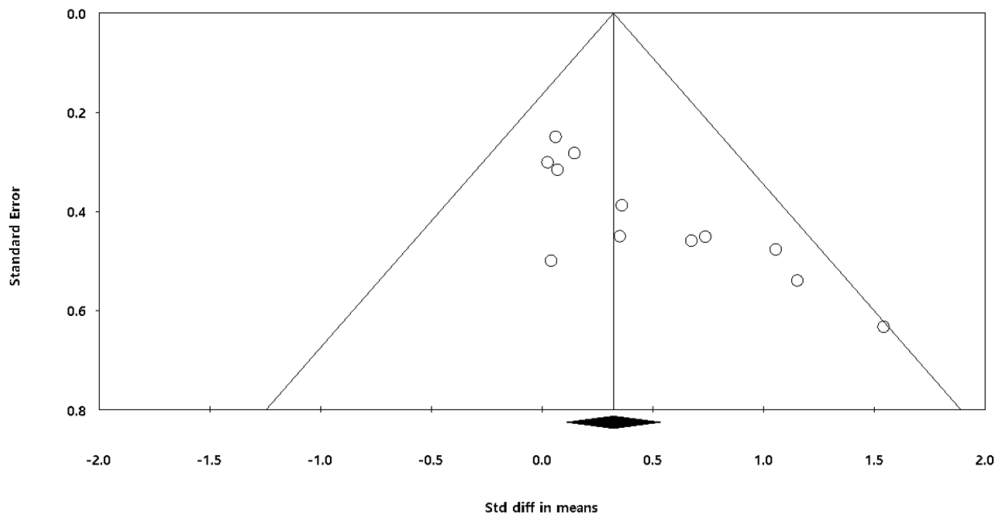


Figure 6. Funnel plot of U/EX Strength and Motion

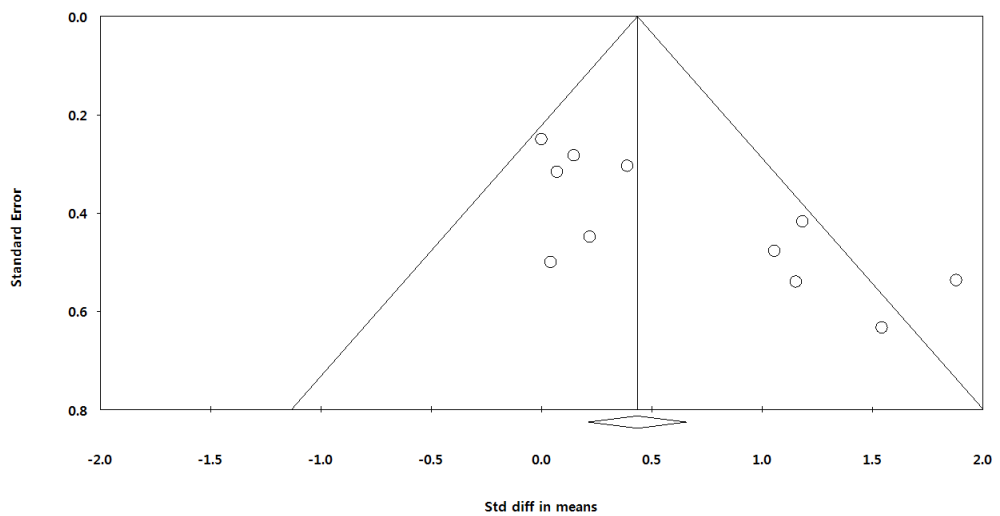


Figure 7. Funnel plot of a-tDCS and c-tDCS

IV. 고찰

본 연구는 뇌졸중 환자에게 경두개 직류자극(transcranial Direct Current Stimulation; tDCS)을 적용한 연구를 고찰하여 뇌졸중 환자의 상지기능 회복과 관련된 결과를 체계적으로 분석하였다. 또한 '상지 근력과 상지움직임' 및 '양극(anode) 모드와 음극(cathode) 모드'로 결과변수로 설정한 후, 메타분석을 시행하였다.

많은 연구자들은 경두개 직류자극술을 비용-효과적이고, 안전한 치료법이라고 평가하고 있다(Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007). Russo 등(2017)은 tDCS의 적용에 있어, 안정성을 위해서는 주로 전류크기(intensity), 전류밀도(current density), 적용시간(tDCS duration)과 같은 변수들을 고려해야 한다고 보고하였다. 또한, tDCS의 안정성을 위해 65개의 문헌을 고찰한 연구 결과에 의하면, tDCS 연구들의 평균 전류 크기는 1~2mA, 전류밀도는 0.04 mA/cm², 적용 시간은 평균 20분 정도인 것으로 나타났다(Russo et al., 2017). 본 연구에서 뇌졸중 환자의 상지 기능 회복을 위해 tDCS를 적용한 14편의 연구들을 고찰한 결과, 평균 전류 크기는 1.43mA, 전류밀도는 0.046mA/cm² 그리고 적용 시간은 19분으로 비교적 안전한 범위 내에서 tDCS가 제공되었음을 알 수 있다.

tDCS는 기본적으로 양극(anodal) 모드, 음극(cathodal) 모드 그리고 듀얼(dual 또는 bilateral) 모드의 3가지 자극 방식 중 치료사가 한 가지를 선택하여 환자에게 적용된다. 많은 연구들을 통해, 3가지 자극 모드 모두 운동기능의 향상에 효과가 있음이 보고되어져 왔으나, 뇌졸중 환자의 상지기능 회복을 위해서 어떤 모드가 가장 효과적인지에 대해서는 아직 명확하지 않은 실정이다(Mahmoudi et al., 2011). 이에 본 연구에서 tDCS 모드를 결과변수로 설정하여 메타분석을 시행한 결과, 양극 모드(a-tDCS)는 큰 효과크기로, 음극 모드(c-tDCS)는 보통 효과크기로 분석되었으며, 양극 모드의 결과만 통계적으로 유의하였다. 이는 tDCS

의 양극 모드는 뇌 국소 부분 신경세포의 흥분성을 증가시킴으로써 신경세포 간 장기강화작용(long-term potentiation) 과정을 촉진하여 실행능력을 향상 시킨다는 선행 연구 결과와 연관될 수 있다. tDCS를 통한 양극 자극으로 뇌 신경세포의 흥분성이 증가 되면 새로운 기술의 습득 및 학습 능력이 향상될 수 있는 생리적 상태가 유도될 수 있다(Floel & Cohen, 2010). 즉, 본 연구의 결과는 뇌졸중 환자의 상지기능 회복을 위해서는 tDCS의 양극 자극이 근 긴장이상 또는 뇌전증 환자의 과다활동 피질 영역을 억제하여 증상을 감소시키고자 적용되는 음극 모드보다 적절할 수 있다는 선행 연구와 일치한다(Floel, 2014; Kang, 2017). 그러나 이러한 결과에도 불구하고 향후 tDCS의 유효성에 대한 확실한 증거를 확보하기 위해서는 전류 강도, 일일 자극 빈도, 총 자극 횟수 등 자극 프로토콜의 최적화가 필요한 실정이다.

tDCS에 대한 연구는 단순히 전기자극만 단독으로 제공하는 단일중재부터 tDCS를 작업치료, 로봇장치를 이용한 상지 훈련, 가상현실 중재 등과 결합한 복합중재까지 다양한 형태로 이루어졌다. 각 연구들은 다양한 중재 형태로 실시되었으나, tDCS 치료를 받은 모든 참가자들은 적어도 한 가지 이상의 상지기능 평가에서 유의미한 향상을 보였다. 본 연구에서 tDCS 중재가 상지근력에는 작은 효과크기, 상지움직임에는 보통 효과크기로 뇌졸중 환자의 상지기능에 긍정적인 효과가 있는 것으로 분석되었다. tDCS 중재가 상지움직임에 통계적으로 유의하게 더 효과적인 것으로 증명되었는데, 이러한 결과는 메타분석에 선정된 대부분의 개별연구에서 근력 증진을 위한 활동보다는 뻗기, 굽힘 등 상지의 운동조절을 훈련하는 활동으로 구성된 재활치료가 tDCS와 함께 복합적으로 시행된 것에 영향을 받았을 수 있다.

Nirsche과 Paulus(2001)는 tDCS만 단독으로 적용한 결과를 경두개 자기자극기(Transcranial Magnetic Stimulation; TMS)로 측정했을 때 tDCS로 인한 대뇌 피질 흥분성의 변화가 최대90분까지 유지되었다고 보

고하였는데, Lefebvre 등(2017)은 tDCS와 다른 중재 프로그램(예. 작업치료, 가상현실중재)을 함께 적용하게 되면 일주일 이상 효과가 지속되었다고 보고하였다. 따라서 뇌졸중 환자의 상지기능 회복을 위해서는 tDCS와 운동기술 학습(motor skill learning)을 위한 재활 프로그램이 결합된 복합중재를 적용하면 그 효과를 더 오래 유지할 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구에서 tDCS 중재 프로그램이 상지 움직임에 중간 효과크기, 상지 근력에 작은 효과크기를 보여 긍정적인 영향을 보임을 확인하였고, 이 중에서 상지 움직임에서만 유의하게 더 효과적임을 알 수 있었다. 이는 뇌졸중 환자의 상지기능 향상을 위해 임상현장에서 tDCS와 함께 재활 치료를 복합적으로 시행하고자 할 때 상지 뻗기, 굽힘 등 상지 움직임을 촉진시킬 수 있는 활동을 적용하는 것이 유용함을 시사한다.

본 연구에서 메타분석을 시행하기 위해 선정된 연구들은 출판편의가 존재하여 tDCS의 효과에 대한 확실적인 결과를 얻는 것은 어려울 수 있다. 또한 tDCS와 함께 제공되는 중재의 형태가 상이한 연구들을 따로 분류하지 않고 메타분석을 시행하였고 급성기부터 만성기까지 뇌졸중 환자를 구분하지 않고 결과 값을 산출하였는데, 이는 본 연구의 결과를 일반화시키는데 영향을 줄 수 있다.

본 문헌고찰에서 분석된 14편의 연구는 실험군에서 상지기능을 평가하는 여러 평가도구 중 적어도 한 가지 이상의 영역에서 유의미한 향상을 보였다. 뇌졸중 환자를 대상으로 한 tDCS 적용의 효과를 보고하고 있는 본 연구는 향후 뇌졸중 환자의 상지기능 회복을 위한 재활 중재 계획 또는 연구 계획 시 근거가 될 수 있을 것이다.

V. 결론

본 연구에서는 상지기능이 손상된 뇌졸중 환자를 대상으로 한 tDCS 적용과 관련하여 최근 10년 이내에 국내외에서 진행된 연구들을 고찰한 후, 메타분석을 시행하였다. 분석된 연구들을 통하여 tDCS를 사용한 중재 프로그램의 치료 효과의 가능성을 확인하였다.

tDCS에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으나, 뇌졸중 후 운동재활 영역에서 가장 일관적이고 도움이 되는 결과가 제시되고 있다. tDCS가 안정하다고 여겨지고 뇌졸중 후 운동기능 회복에 효과적이라고 제시하는 다양한 증거가 있지만, 전극 위치, 자극 강도, 적용 시간 등 아직 불확실성이 있다. 따라서 더 많은 연구가 실시되어야 하며, tDCS의 안정성과 효과성을 담보하기 위해서는 신경과학과 신경계 질환에 대한 지식을 갖춘 전문가에 의해 시행될 필요가 있다.

본 연구 결과, tDCS 중재의 효과 중에서도 상지근력 보다는 상지움직임에 더 큰 효과가 있는 것으로 확인되었고, 음극 모드보다는 양극 모드가 더 효과적인 것으로 확인되었다. 이는 임상가들이 뇌졸중 환자의 상지기능 증진을 위한 중재법을 선정할 때 임상적 추론 과정에 도움이 될 만한 근거가 될 수 있을 뿐만 아니라, tDCS 자극 프로토콜 개발 등 연구 분야에서도 활용 가능하다.

Table 3. Characteristics of Analyzed Studies

Study	Patients		Intervention		Outcome		
	Sample size	Duration(weeks)	EG	CG	Assessment	Result	Evidence level
Au-Yeung et al.(2014)	10	398.4±110.4	a-tDCS - single session - 20min per session	c-tDCS s-tDCS	PPT, Pinch strength	- PPT(+++)	II
Cha et al.(2014)	20	55.2 ±18.4	a-tDCS+FT - Total: 5times/wk, 4wks. - tDCS(20mins), FT(30mins) per session	FT	BBT, FMA-U, Grip strength	- BBT, FMA : (+++) - Grip strength : (++)	I
Cho et al.(2015)	27	52.8 ±20.4	a-tDCS+MT - Total: 3times/wk, 6wks - tDCS(20mins), MT(20mins) per session	a-tDCS + same as EG, but no mirror	BBT, FMA, Grip strength, JTHFT	- BBT, grip strength : (+++) - FMA, JTHFT : (++)	I
Dehem et al.(2018)	21	154.4±228.0	d-tDCS+RT - single session - 20mins per session	s-tDCS+RT	BBT, PPT, Robotic test	-BBT, Robotic test : (++)	II

a-tDCS: anode mode transcranial direct current stimulation; BBT: box and block test; CG: control group; c-tDCS: cathode mode transcranial direct current stimulation; d-tDCS: dual mode transcranial direct current stimulation; EG: experimental group; FMA-U: fugal meyer assessment-upper limb; FT: functional training; JTHFT: Jebsen Taylor Hand Function Test; MT: mirror therapy; PPT: perdue pegboard test; RT: robotic therapy; s-tDCS: sham mode transcranial direct current stimulation; wk: week(+); improve but not significantly in EG(+); improve significantly in EG(+); improve significantly in EG(+); improve significantly in EG and between group difference occur

Table 3. Characteristics of Analyzed Studies(continued)

Study	Patients		Intervention		Outcome		Evidence level
	Sample size	Duration(weeks)	EG	CG	Assessment	Result	
Figleswki et al.(2017)	44	36	a-tDCS&CIMT	s-tDCS&CIMT	Arm strength, Grip strength, WMFT	- Arm, Grip strength : (++) - WMFT(FA) : (+++)	I
			- Total: 9consecutive days - tDCS(15mins), CIMT(60 min) daily				
Fusco et al.(2014)	16	7.27±2.89	a-tDCS&FT	s-tDCS&FT	9HPT, VASs, Grip strength, pinch strength,	- 9HPT velocity : (+++)	I
			- Total: 2consecutive days - tDCS(15mins), FT(60mins) per session				
Hesse et al.(2011)	96	3.4 ±1.8	a-tDCS+RT	c-tDCS+RT	BBT, BI, FMA, MAS, MRC	- FMA, MRC, MAS, BI : (++)	I
			- Total: 5days/wk, for 4wks - 20 mins/session,	s-tDCS+RT			

9HPT: 9-hole peg test; a-tDCS: anode mode transcranial direct current stimulation; BBT: box and block test; CG: control group; CIMT: constraint-induced movement therapy; FA: functional ability; FT: functional training; EG: experimental group; MAS: modified ashworth scale; MRC: medical research council sum scale; PPT: purdue pegboard Test; RT: robotic therapy; s-tDCS: sham mode transcranial direct current stimulation; WMFT: wolf motor function test; VASs: visual analog scales(+); improve but not significantly in EG;(++): improve significantly in EG but no between group difference(+++); improve significantly in EG and between group difference occur

Table 3. Characteristics of Analyzed Studies(continued)

Study	Patients		Intervention		Outcome		
	Sampl e size	Duration(weeks)	EG	CG	Assessment	Result	Evidence level
Kim et al.(2009)	10	6.4	a-tDCS	s-tDCS	BBT, Finger Acceleration measurement	- BBT : (++++) - Finger acceleration : (++)	I
			- single session - 20mins per session.				
Kim et al.(2010)	18	2.77 ±1.33	a-tDCS+OT	c-tDCS+OT	BI, FMA	- FMA : (++++) - BI : (++)	I
			- Total: 5times/wk, 2wks - OT(30mins), tDCS(20mins) per session	s-tDCS+OT			
Lee et al.(2014)	59	2.41 ±0.79	c-tDCS+VR	c-tDCS	BBT, FMA, BI MAS, MFT, MMT	- MFT, FMA : (++++)	I
			- Total: 5times/wk, 3wks - 30mins per session	VR			
Marquez et al.(2017)	25	321.6±34.8	a-tDCS	c-tDCS	Pinch & grip strength, JTHFT	- JTHFT, pinch grip : (+)	I
			- single session - 20mins per session	s-tDCS			

a-tDCS: anode mode transcranial direct current stimulation; BBT: box and block test; BI: barthel index; CG: control group; c-tDCS: cathode mode transcranial direct current stimulation; EG: experimental group; FMA: fugl meyer assessment; JTHFT: jebsen Taylor Hand Function Test; MAL: motor activity log; MAS: modified ashworth scale; MFT: manual function test; OT: occupational therapy; s-tDCS: sham mode transcranial direct current stimulation; VR : virtual reality; wk: week;(+: improve but not significantly in EG;(+: improve significantly in EG but no between group difference;(++++): improve significantly in EG and between group difference occur

Table 3. Characteristics of Analyzed Studies(continued)

Study	Patients		Intervention		Outcome		Evidence level
	Sample size	Duration(weeks)	EG	CG	Assessment	Result	
Ochi et al.(2013)	18	211.2±163.2	a-tDCS+RT	c-tDCS+RT	FMA, MAS, MAL	- FMA, MAS : (++)	II
			- Total: 1times/day, 5days - tDCS: the first 10mins during RT - RT: 500 forearm cycles and 500 wrist cycles				
Rabadi et al.(2017)	16	0.99 ±0.53	c-tDCS+OT	s-tDCS+OT	ARAT, TFIM	- ARAT : (+++)	I
			- Total: 5days/wk, 2wks - tDCS+OT: 30mins per day - OT: 3hours per day				
Rossi et al.(2013)	50	as soon as 48 hours after stroke	a-tDCS	s-tDCS	FMA, NIHSS	- FMA, NIHSS : (++)	I

ARAT: action research arm test; a-tDCS: anode mode transcranial direct current stimulation; CG: control group; c-tDCS: cathode mode transcranial direct current stimulation; EG: experimental group; FMA: fugl meyer assessment; NIHSS: national institute of Health stroke scale; OT: occupational therapy; MAL: motor activity log; MAS: modified ashworth scale; RT: robotic therapy; s-tDCS: sham mode transcranial direct current stimulation; TFIM: total functional independence measurement; wk: week;(±): improve but not significantly in EG;(++) improve significantly in EG but no between group difference;(+++): improve significantly in EG and between group difference occur

References

- Au-Yeung, S. S., Wang, J., Chen, Y., & Chua, E. (2014). Transcranial direct current stimulation to primary motor area improves hand dexterity and selective attention in chronic stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *93*(12), 1057-1064. doi:10.1097/PHM.000000000000127
- Arbesman, M., Scheer, J., & Lieberman, D. (2008). Using AOTA's Critically Appraised Topic(CAT) and Critically Appraised Paper(CAP) series to link evidence to practice. *OT Practice*, *13*(5), 18-22.
- Cha, H. K., Ji, S. G., Kim, M. K., & Chang, J. S. (2014). Effect of transcranial direct current stimulation of function in patients with stroke. *Journal of Physical Therapy Science*, *26*(3), 363-365. doi:10.1589/jpts.26.363
- Cho, H. S., & Cha, H. G. (2015). Effect of mirror therapy with tDCS on functional recovery of the upper extremity of stroke patients. *Journal of Physical Therapy Science*, *27*(4), 1045-1047. doi:10.1589/jpts.27.1045
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*(2nd ed.). New York: Lawrence Erlbaum Associates.
- Dehem, S., Gilliaux, M., Lejeune, T., Delaunois, E., Mbonda, P., Vandermeeren, Y., ... Stoquart, G. (2018). Effectiveness of a single session of dual-transcranial direct current stimulation in combination with upper limb robotic-assisted rehabilitation in chronic stroke patients: A randomized, double-blind, cross-over study. *International Journal of Rehabilitation Research*, *41*(2), 138-145. doi:10.1097/MRR.000000000000274
- Figlewski, K., Blicher, J. U., Mortensen, J., Severinsen, K. E., Nielsen, J. F., & Andersen, H. (2017). Transcranial direct current stimulation potentiates improvements in functional ability in patients with chronic stroke receiving constraint-induced movement therapy. *Stroke*, *48*(1), 229-232. doi:10.1161/S.TROKEAHA.116.014988
- Floel, A. (2014). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage*, *85*(3), 934-947. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.098
- Floel, A., & Cohen, L. G. (2010). Recovery of function in humans: Cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiology of Disease*, *37*(2), 243-251. doi:10.1016/j.nbd.2009.05.027
- Fusco, A., Iosa, M., Venturiero, V., De Angelis, D., Morone, G., Maglione, L., ... Paolucci, S. (2014). After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *32*(2), 301-312. doi:10.3233/RNN-130349
- Hesse, S., Waldner, A., Mehrholz, J., Tomelleri, C., Pohl, M., & Werner, C. (2011). Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: An exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *25*(9), 838-846. doi:10.1177/1545968311413906
- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, *128*(3), 490-499. doi:10.1093/brain/awh369
- Kang, S. Y. (2017). Clinical applications of transcranial direct current stimulation in neurological disorders. *Journal of the Korean Neurological Association*, *35*(2), 63-71. doi:10.17340/jkna.2017.2.1
- Kim, D. Y., Ohn, S. H., Yang, E. J., Park, C. I., & Jung, K. J. (2009). Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *88*(10), 829-836. doi:10.1097/phm.0b013e3181b811e3
- Kim, D. Y., Lim, J. Y., Kang, E. K., You, D. S., Oh, M. K., Oh, B. M., & Paik, N. J. (2010). Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *89*(11), 879-886. doi:10.1097/PHM.0b013e3181f70aa7
- Law, M., & MacDermid, J. (2008). *Evidence-based rehabilitation: A guide to practice*. NJ: Slack Inc.
- Lee, B. K., & Sohn, Y. K. (2016). The effects of statistical artifacts on outcomes in meta-analysis: The comparative analysis of hedges-olkin and hunter-schmidt meta-analytic approaches. *Health Communication Research*, *15*, 47-97.
- Lee, S. J., & Chun, M. H. (2014). Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *95*(3), 431-438. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.027

- Lefebvre, S., Dricot, L., Laloux, P., Desfontaines, P., Evrard, F., Peeters, A., ... Vandermeeren, Y. (2017). Increased functional connectivity one week after motor learning and tDCS in stroke patients. *Neuroscience*, *340*(6), 424-435. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.10.066
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, *6*(7), e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100
- Llorens, R., Borrego, A., Latorre, J., Alcaniz, M., Colomer, C., & Noe, E. (2017). A combined transcranial direct current stimulation and virtual reality-based intervention on upper limb function in chronic stroke survivors with severe hemiparesis. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?arnumber=8007486>
- Mahmoudi, H., Haghighi, A. B., Petramfar, P., Jahanshahi, S., Salehi, Z., & Fregni, F. (2011). Transcranial direct current stimulation: Electrode montage in stroke. *Disability and Rehabilitation*, *33*(15-16), 1383-1388. doi:10.3109/09638288.2010.532283
- Marquez, J. L., Conley, A. C., Karayanidis, F., Miller, J., Lagopoulos, J., & Parsons, M. W. (2017). Determining the benefits of transcranial direct current stimulation on functional upper limb movement in chronic stroke. *International Journal of Rehabilitation Research*, *40*(2), 138-145. doi:10.1097/MRR.0000000000000220
- McCambridge, A. B., Stinear, J. W., & Byblow, W. D. (2018). Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study. *Clinical Neurophysiology*, *129*(1), 42-50. doi:10.1016/j.clinph.2017.10.016
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, *285*(5762), 227. doi:10.1038/285227a0
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901. doi:10.1212/WNL.57.10.1899
- Ochi, M., Saeki, S., Oda, T., Matsushima, Y., & Hachisuka, K. (2013). Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *45*(2), 137-140. doi:10.2340/16501977-1099
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, *72*(4-6), 208-214. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.01.004
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, *9*(10), 2257-2260. doi:10.1097/00001756-199807130-00020
- Rabadi, M. H., & Aston, C. E. (2017). Effect of transcranial direct current stimulation on severely affected arm-hand motor function in patients after an acute ischemic stroke: A pilot randomized control trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *96*(10), 178-184. doi:10.1097/PHM.0000000000000823
- Rossi, C., Sallustio, F., Di Legge, S., Stanzione, P., & Koch, G. (2013). Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *European Journal of Neurology*, *26*(1), 202-204. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03703.x
- Russo, C., Souza Carneiro, M. I., Bolognini, N., & Fregni, F. (2017). Safety review of transcranial direct current stimulation in stroke. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *20*(3), 215-222. doi:10.1111/ner.12574
- Sattler, V., Acket, B., Raposo, N., Albuher, J. F., Thalamos, C., Loubinoux, I., ... Simonetta-Moreau, M. (2015). Anodal tDCS combined with radial nerve stimulation promotes hand motor recovery in the acute phase after ischemic stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *29*(8), 743-754. doi:10.1177/1545968314565465
- Simes, R. J. (1987). Confronting publication bias: A cohort design for metaanalysis. *Statistics in Medicine*, *6*(1), 11-29. doi:10.1002/sim.4780060104
- Thrasher, T. A., Zivanovic, V., McLroy, W., & Popovic, M. R. (2008). Rehabilitation of reaching and grasping function in severe hemiplegic patients using functional electrical stimulation therapy. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *22*(6), 706-714. doi:10.1177/1545968308317436
- Veerbeek, J. M., Langbroek-Amersfoort, A. C., Van Wegen, E. E., Meskers, C. G., & Kwakkel, G. (2017). Effects of robot-assisted therapy for the upper limb after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *31*(2), 107-121. doi:10.1177/1545968316666957

Effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation(tDCS) on Upper Extremity Function in Stroke Patients : A Systematic Review and Meta-Analysis

Won, Kyung-A*, B.H.Sc., O.T., Yang, Min Ah**, B.H.Sc., O.T.,
Park, Hae Yean***, Ph.D., O.T, Park, Ji-Hyuk**, Ph.D., O.T.

*Dept. of Occupational Therapy, Graduate School of Yonsei University. Master's Course, Student

**Dept. of Occupational Therapy, Graduate School of Yonsei University. Joint(MS & Ph.D) Course, Student

***Dept. of Occupational Therapy, College of Health Science, Yonsei University, Professor

Objective : The purpose of this article was to analyze the effects of tDCS on the recovery of upper limb function in stroke patients.

Methods : We searched for papers published in journals between 2009 to 2018, using NDSL and RISS. A total 14 experimental research papers were selected for analysis. The quality of the 14 articles was evaluated using the PEDro scale and 12 articles were analyzed through the Comprehensive Meta Analysis 3.0 program.

Results : All of the 14 articles that were systematically reviewed in this study were published in foreign journals. The effect sizes for upper extremity(U/Ex) strength and U/Ex motion were 0.19(small size effect) and 0.49(medium size effect) respectively. Furthermore, the effect sizes of anode mode and cathode mode were 0.71(large size effect) and 0.41(medium size effect), respectively. The effect size of U/Ex motion and the anode mode were statistically significant($p < 0.05$).

Conclusion : We identified that tDCS can be a useful rehabilitation technique for stroke patients with limited upper body function. These findings are expected to help with suggestions for basic data on new rehabilitation techniques for stroke patients and the planning of effective interventions.

Key words : Non-invasive brain stimulation(NIBS), Stroke, Transcranial Direct Current Stimulation(tDCS), Upper extremity function