



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

회귀 및 분석트리를 이용한 뇌졸중
후 편마비 환자에서의
경두개직류전기자극의 기능적
결과의 예측 인자 분석

연세대학교 대학원

의 학 과

박 종 범

회귀 및 분석트리를 이용한 뇌졸중
후 편마비 환자에서의
경두개직류전기자극의 기능적
결과의 예측 인자 분석

지도교수 김 덕 용

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2016 년 6 월

연세대학교 대학원

의 학 과

박 종 범

박종범의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 김 덕 용 인

심사위원 남 정 모 인

심사위원 박 윤 길 인

연세대학교 대학원

2016 년 6 월

감사의 글

본 논문이 완성되기까지 길고 길었던 시간 동안, 세심한 지도와 가르침으로 연구자로서의 자세와 가르침을 주셨을 뿐만 아니라, 재활의학 그리고 환자에 대한 변함없는 열정과 사랑을 통해 본보기가 되어주신 김덕용 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 남정모 교수님의 아낌없는 지도와 도우심으로 어렵기만 하던 통계기법들을 주제로 한 논문이 완성될 수 있었고, 너무나 감사를 드립니다. 연구 과정과 수정 그리고 발표 과정을 통하여 아낌 없는 지도와 격려를 해 주신 박윤길 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 그리고 바쁜 가운데서도 기꺼이 의견을 나누고 많은 도움을 주신 이정현 선생님과 홍종수 선생님께도 진심으로 감사를 드립니다.

석사과정을 무사히 마칠 수 있도록 늘 곁에서 응원과 격려를 아끼지 않은 사랑하는 아내 상희와, 귀여운 두 아들 윤수, 준수의 모습이 제게 너무나 큰 힘이 되었습니다. 한결같은 마음으로 늘 기도하여 주시고 응원하여 주시는 아버지, 어머니, 장인어른,

장모님의 격려와 도움이 없었다면 이 작은 글이
끝맺음을 하지 못하였을 것입니다.

늦게나마 한 단락을 맺음 하게 되는 이 글을 통해
사랑하는 모든 가족들과 기쁨을 함께 나누며, 아직 작
은 시작이지만, 제 안에 착한 일을 시작하신 이가 그리
스도 예수의 날까지 이루실 줄을 확신하며, 이 글을
하나님께 올립니다.

저자 씬

<차례>

국문요약.....	1
I. 서론.....	3
II. 연구대상 및 방법.....	6
III. 결과	13
IV. 고찰	25
V. 결론	30
참고문헌	31
ABSTRACT	37

그림 차례

그림 1. Changes of FMA-UE before and after tDCS	13
그림 2. Improvement rate of FMA-UE after tDCS	14
그림 3. Decision-tree algorithm to determine the effective indications for tDCS to be responder.....	23

표 차례

표 1. General and clinical baseline characteristics	8
표 2. Changes of FMA-UE before and after tDCS	13
표 3. Comparison of subjects who achieved Minimal clinically important difference (Responder) or not (Non-responder)	15
표 4. Univariate analysis for predicting a responder	19
표 5. Relationship between clinical variables and FMA-UE improvement rate	20
표 6. Validation of CART algorithm by training and test set	24

국문요약

회귀 및 분석트리를 이용한 뇌졸중 후 편마비 환자에서의 경두개직류전기자극의 기능적 결과의 예측 인자 분석

뇌졸중 이후 손상된 운동기능의 회복은 뇌졸중 재활에 있어 핵심 목표 중 하나이다. 최근 비침습적 뇌자극 중 하나인 경두개직류전기자극은 자극부위의 신경흥분성을 조절하여 치료 효과를 나타내는데, 뇌졸중 환자의 운동기능향상에 있어 경두개직류전기자극치료의 효과를 예측할 수 있는 인자에 대한 연구는 부족한 실정으로, 보다 효율적인 경두개직류전기자극을 위해 치료에 대한 보다 좋은 반응을 보이는 환자군의 특성을 알아보려고 하였다.

신촌세브란스병원 재활의학과에 입원하여 2주간의 경두개직류전기자극 및 운동치료를 시행한 131명의 초발 뇌졸중 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, 인구학적 특성, 신경영상의학적 특성, 수행능력 평가 및 신경생리학적 특성을 포함하였다. 푸글-마이어 상지점수 (Fugl-Meyer assessment upper extremity)의 향상률을 측정하여 경두개직류전기자극치료에 의해 호전되는 정도를 측정하였으며, 푸글-마이어 상지점수 향상률의 임상적극소중요차이를 달성한 경우를 반응군으로 정의하여 회귀 및 분석 트리(Classification and Regression Trees, CART) 분석을 통해 반응군 달성

여부에 영향을 미치는 인자들을 규명하였다.

CART 분석에서 경두개직류전기자극에 대한 반응군 여부를 예측하는 데 유의한 인자는 초기 FMA-UE 점수, 15ms에서의 병변반대측 피질내측진, 잽슨-테일러 수지기능평가 (Jebson-Taylor hand function test, JHFT) 가운데 3번째 하위검사 항목인 ‘작은물건집기’에 대한 수행 시간, 일차운동영역의 손상 여부였으며, 초기 푸글 마이어 상지 점수가 20점 이상이며 병변반대측 피질내측진 값이 100%를 초과할 경우 가장 높은 확률로 반응군이 될 것으로 예측되었다.

본 연구를 통하여 회귀 및 분석트리가 경두개직류전기자극의 효과를 예측하는 데 사용될 수 있음을 확인하였으며, 보다 효과적인 치료대상의 선정에 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

핵심되는 말: 경두개직류전기자극, 회귀 및 분석트리, 뇌졸중

회귀 및 분석트리를 이용한 뇌졸중 후 편마비 환자에서의 경두개직류전기자극의 기능적 결과의 예측 인자 분석

<지도교수 김덕용>

연세대학교 대학원 의학과

박 종 범

I. 서론

뇌졸중 환자에서 상지의 운동기능장애는 급성기에 87%까지 발생하는 것으로 알려져 있으며, 지속적인 장애를 초래하는 경우가 많다.¹ 이러한 뇌졸중 후 상지 기능의 호전을 위해 물리치료와 작업치료 등의 전통적 재활치료 이외에 건축 상지 제한 운동법 (constraint-induced movement therapy, CIMT), robotic-assisted motor retraining, 신경근전기자극 (neuromuscular electrical stimulation, NMES) 등의 다양한 치료법들이 시도되고 있다.²⁻⁴ 하지만, 이러한 재활치료법들은 원인 병변인 뇌를 직접적으로 변화시키는 것은 아니며, 적절한 외부 자극과 환경의 변화를 통한 뇌가소성(neuroplasticity)의 증진을 통하여 기능적 수준의 향상을 도모하는 방법이 대부분이다.⁵

최근에는 비침습적으로 뇌를 직접 자극하여 대뇌 피질의 활성화 및 기능을 변화시킬 수 있다는 연구들이 보고되었는데,⁶⁻⁸

비침습적뇌자극(noninvasive brain stimulation)은 자기 또는 전기 등을 이용하여 비수술적 방법으로 뇌의 특정 부위를 자극하여 신경 조절(neuromodulation)을 구현하는 방법으로, 현재 자기를 이용한 반복경두개자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)과 직류 전기를 이용한 경두개직류전기자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)이 임상적으로 사용되고 있다.

일정 시간 동안 1-2 mA의 약한 직류 전기자극을 비침습적으로 두피에 적용하면 신경세포의 안정막 전압(resting membrane potential)을 조절하여 신경세포의 자발성 방전율(spontaneous discharge rate) 및 N-methyl-D-aspartic acid 수용체 활성화를 변화시키는 것으로 알려져 있다.⁹ 이러한 직류 자극에 대한 신경 조절 기전을 이용한 비침습적 뇌자극 방법이 경두개직류전기자극이다. 경두개직류전기자극에서 양극 자극(anodal stimulation)은 대뇌피질의 활성도를 증가시키고, 음극 자극(cathodal stimulation)은 대뇌피질의 흥분성을 억제시키는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 따라서 뇌질환 환자의 특성에 따라 신경 조절을 하고자 하는 대뇌피질 위치에 적절한 양극 혹은 음극의 표면전극을 부착함으로써 대뇌피질 신경의 활성도를 조절하여 치료적인 효과를 얻을 수 있다.

이러한 경두개직류전기자극은 기존의 뇌질환 재활치료방법과는 달리 기능장애가 있는 뇌신경의 가소성을 직접적으로 조절할 수 있는 새로운 치료방법으로 각광을 받고 있지만, 모든 뇌졸중 환자에서 동일한 효과를 보이는 것은 아니다. McCambridge 등은 초기 운동기능의 수준에 따라 경두개직류전기자극의 효과가 다를 수 있음을 보고한 바 있으며,^{11,12} 병변의 크기,¹³ 백질의 통합(integrity)여부,^{14,15} 뇌손상의 수준이나,^{16,17} 발병일로부터 치료 시작까지의 기간 등에 따라^{16,17} 치료 효과가 영향을 받을 수 있는

것으로 알려져 있고, 최근에는 유전자 특성에 따라서도 효과가 다르게 나타날 수 있음이 보고되는 등¹⁸ 다양한 변수들이 경두개직류전기자극의 치료 효과에 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되고 있다. 하지만, 여러 예후 예측 인자에 따른 치료 효과의 변동성(variability)으로 인해, 이들 인자 가운데 더 중요한 예측 인자는 무엇이며, 개별 환자에 경두개직류전기자극 치료를 시행하였을 때 과연 치료 효과를 기대할 수 있는지에 대한 연구는 미비한 상태이다.

최근 데이터 처리능력의 발전과, 통계에 대한 관심 및 중요성이 더욱 대두되면서 다양한 통계학적 분석방법의 발전이 이루어지고 있으며, 이 중 의사결정나무는 의사결정규칙(decision rule)을 도표화하여 관심대상이 되는 집단을 몇 개의 소집단으로 분류(classification) 혹은 예측(prediction)을 수행하는 분석방법이다. 분석과정이 나무구조에 의해서 표현되기 때문에 판별 분석(Discriminant Analysis), 회귀분석(Regression Analysis), 신경망(Neural Networks) 등과 같은 방법들에 비해 연구자가 분석과정을 쉽게 이해하고 설명할 수 있다는 장점이 있고,¹⁹ 다양한 변수를 포함하는 대상에 대하여 탐색적 절차에 유용하게 활용될 수 있다.

이에 본 연구에서는 의사결정나무의 대표적 모델 중 하나인 회귀 및 분석 트리(classification and Regression Tree, CART)를 이용하여 뇌졸중 후 편마비 환자의 상지운동기능 향상을 위한 경두개직류전기자극치료에 있어 보다 좋은 치료효과와 연관된 예측 인자들을 분석해 보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

초발 뇌졸중 편마비 환자로서 2006년 1월부터 2011년 11월까지 세브란스병원 재활의학과에 입원 치료를 받은 환자 중 2주간의 경두개직류전기자극 및 운동훈련을 수행한 환자 131명의 기록을 후향적으로 분석하였다. 이들은 모두 뇌 자기공명촬영을 통해 뇌졸중으로 진단받은 환자로 앉은 자세를 유지할 수 있으며, 이전에 뇌졸중 병력이 있거나 간질 발작의 과거력이나 가족력이 있는 경우, 두개강 내 금속 물질의 삽입, 인공 심박동기가 있는 경우, 과거나 현재 타 신경학적 질환이 있거나 병변 측 상지에 구축 및 변형이 있는 경우는 제외하였다.

모든 대상자에 대한 의무기록지를 검토하여 이들의 인구학적 특성 및 신경영상학적 특성, 운동기능평가 및 신경생리학적 평가를 시행하였다. 신경영상학적 특성에서 뇌자기공명영상 검사는 영상의학과 전문의에 의하여 이루어졌으며, 확산텐서영상 및 확산텐서 신경섬유로 영상(Diffusion tensor tractography)에 따른 뇌피질척수로의 손상여부를 확인하였다.²⁰

신경생리학적 특성은 운동유발전위(motor evoked potentials, MEP)는 최대한 긴장을 풀고 앉은 자세에서 우측 운동피질을 TMS로 자극할 때에는 왼손 소지외전근(abductor digiti minimi) 근육에서 측정하였고, 좌측 운동피질을 자극할 때에는 오른손 소지외전근 근육에서 표면전극을 이용하여 발생하는 반응을 측정하였다. 또한 피질내억제(intracortical inhibition, ICI)과 피질내촉진(intracortical facilitation, ICF)은 쌍자극(paired pulse)을 주어서 구하였는데 자극 사이의 시간을 ICI는 2~3 ms, ICF는 10~15 ms로 하였다.²¹

운동 기능 평가는 box and block test, 악력(grasp strength), Fugl-Meyer motor assessment(FMA), Jebsen-Taylor Hand Function Test(JHFT)로 하였다. Box and block test는 뇌졸중 후 높은 신뢰도를 가진 손의 민첩성(dexterity) 측정 도구로 60초간 블록을 옮긴 개수를 점수로 평가하며, 악력은 baseline® hydraulic hand dynamometer와 pinch gauge (SAMMONS Preston, Chicago, USA)을 이용하여 꼬집기 악력(pinch grasp), 외측 악력(lateral grasp), 수장 악력(palmar grasp)을 측정하였다. FMA는 뇌졸중 후 편마비 환자의 회복 정도를 측정하기 위해 개발된 것으로 우수한 검사자 내, 검사자 간 신뢰도와 타당도를 보여 뇌졸중 후 운동 능력을 평가하는데 가장 많이 이용되는 방법으로 상지 점수(FMA-Upper Extremity, FMA-UE) 최대 66점, 하지 점수(FMA-Lower Extremity, FMA-LE) 최대 34점으로 총점 100점으로 구성되며, JHFT는 일상 생활에서 흔히 사용되는 손 기능들을 포함하고 있으며 표준화된 일곱 가지 하위검사로 구성되어, 과제를 수행하는데 걸리는 시간을 측정하였다.²² 일상생활동작수행은 여러 연구에서 신뢰도와 타당도가 검증된 126점 만점의 독립 기능 점수(functional independence measure, FIM)를 이용하여 평가하였다.

총 131명의 환자 중 남성은 85명, 여성은 46명이었으며, 평균 연령은 56.7세였다. 뇌졸중 발병일로부터 38.4주가 경과하였으며, 뇌경색이 95명, 뇌출혈이 36명이었다. 간이정신상태검사 상, 24.3점의 소견을 보였으며, 초기 FIM 점수는 76.2점이었다. 초기 푸글-마이어 상지점수(FMA-UE)는 29.9점이었으며, 병변은 우측 및 좌측, 양측이 각각 55명, 66명, 10명이었다. 피질 및 피질하 뇌졸중은 각각 50명, 81명이었다. 일차운동영역이 손상된 경우는 36명, 피질척수로가 손상된 경우는 48명이었다(table 1).

Table 1. General and clinical baseline characteristics

	Patients
Male : Female (n, %)	85(64.9%) : 46(35.1%)
Mean age (years)	56.7±16.3 (13-83)
Onset duration (weeks)	38.4±112.8 (2-901)
Ischemic : Hemorrhagic (n, %)	95(72.5%) : 36(27.5%)
MMSE	24.3±5.7 (0-30)
FIM	76.2±28.8 (18-126)
FMA-UE at baseline	29.9±16.3 (0-64)
Box and Block test	11.4±16.0 (0-62)
MVPT	27.8±5.2 (12-36)
JHFT	
Writing	76.1±23.6 (9.5-90.0)
Card turning	67.7±33.5 (4.3-90.0)
Small common objects	73.7±29.4 (7.3-90.0)

Simulated feeding	67.6±32.7 (6.7-90.0)
Checkers	66.1±35.4 (3.5-90.0)
Large light objects	59.0±38.0 (3.2-90.0)
Large heavy objects	60.5±38.1 (3.7-90.0)
Lesion side	
Right: Left: Bilateral (n, %)	55(42.0):66(50.4):10(7.6)
Cortical: Subcortical (n, %)	50(38.2%) : 81(61.8%)
Involved structure (n, %)	
M1 involvement	36(27.5%)
Corticospinal tract involvement	48(36.6%)
Grasp power	
Tip pinch grasp	0.99±1.75 (0-8.0)
Lateral pinch grasp	1.60±2.34 (0-8.5)
Palmar grasp	1.11±1.85 (0-8.0)
Contralesional MEP	0.89±0.51 (0-4.02)

Contralesional ICI 3ms	0.35±0.22 (0.02-0.90)
Contralesional ICI 5ms	0.49±0.33 (0.02-1.84)
Contralesional ICF 10ms	0.86±0.43 (0.06-2.07)
Contralesional ICF 15ms	1.02±0.60 (0.03-5.30)
Lesional MEP	0.46±0.32 (0-1.48)
Lesional ICI 3ms	0.32±0.25 (0.02-1.30)
Lesional ICI 5ms	0.47±0.32 (0.02-1.91)
Lesional ICF 10ms	0.95±0.49 (0.09-2.09)
Lesional ICF 15ms	1.05±0.72 (0.10-3.65)

MMSE: Mini-Mental Status Examination

FIM: Functional Independence Measure

FMA-UE: Fugl-Meyer assessment upper extremity

MVPT: Motor-Free Visual Perception Test

JHFT: Jebsen-Taylor Hand Function Test

MEP: Motor evoked potentials

ICI: Intracortical inhibition

ICF: intracortical facilitation

values are mean±standard deviation, (range)

2. 경두개직류전기자극 및 운동 훈련

경두개직류전기자극을 20분간 시행한 직후 마비 측 상지에 대해 30분간 운동 훈련을 2주간 주 5회, 총 10회 시행하였다. 경두개직류전기자극은 Phoresor II Auto model PM 850 (IOMED, Salt Lake City, USA)를 이용하여 5×5 cm (면적 25 cm²) 크기의 스펀지 전극을 두피에 부착하여 1mA의 강도로 20분간 자극 하였다. 소지의외전근(abductor digiti minimi)의 운동 유발 전위(motor evoked potential, MEP)를 가장 쉽게 구할 수 있는 위치인 열점(hot spot)을 구하여 자극 위치로 정하였고 그 위치에 경두개직류전기자극기의 양극을 위치하게 하였고, 음극은 병변 반대측 안와 상부에 위치하도록 하였다. 병변 측에서 운동 유발 전위를 구할 수 없는 경우에는 병변 반대측 정상 반구에서 소지의외전근(abductor digiti minimi)의 열점을 구한 후 병변 측 반구의 상동 위치에 양극을 위치하게 하였다. 자극 위치는 자극 시마다 매번 새로 구하여 그 위치에 경두개직류전기자극을 시행하였다.

운동 훈련은 팔뻗기(reaching activity), 팔 뻗기와 쥐기(reaching and grasp activity), 양측 협응동작(bilateral motor coordination), 미세 협응동작(fine motor coordination)의 네 단계로 구성된 shaping exercise를 시행하였다.⁹

3. 연구 방법

본 연구에서 경두개직류전기자극 치료 효과를 규명하기 위한 일차 결과측정값(primary outcome measure)으로 FMA 상지 점수의 향상률(improvement rate)을 사용하였다. FMA 상지 점수에 있어 향상률은 경두개직류전기자극 치료 전후의 FMA-UE 점수차를 FMA-UE 최대값인 66과 치료 전의 FMA-UE 값의 차로 나눈 값으로 정의되며, 치료에 의해 얻어질 수 있는 호전의 정도를

시사한다.²³

경두개직류전기자극치료에 대한 치료 효과를 보인 경우(반응군)에 대한 정의는 FMA 향상률에 있어 임상적극소중요차이(minimal clinically important difference, MCID)를 달성한 경우로 정의되었다. 임상적극소중요차이는 분산에 기반한 방법(distribution-based methods)에 의하여 표준편차의 절반 이상을 보인 경우로 계산되었으며, 결과에 따라 대상자들은 반응군과 비반응군으로 구분되었다.^{24, 25}

통계학적 분석을 위해 SPSS software ver. 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 을 사용하였고, 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다. 기술 통계를 시행하였으며, 치료 전후의 푸글-마이어 상지점수 값의 비교는 대응표본 T검정을 시행하였다. 범주형 변수에 대하여는 카이제곱 검정을 통하여 반응군과 비반응군간의 차이를 비교하였으며, 연속형 변수에 대하여서는 Spearman 분석을 통하여 각각의 연속형 변수와 FMA 상지 점수의 향상률간에 유의한 상관관계를 보이는 항목을 규명하였다.

카이제곱과 Spearman 분석에서 통계적으로 유의하였던 변수들을 대상으로, 회귀 및 분석 트리(CART)를 이용하여 경두개직류전기자극 치료 후 FMA 상지점수의 향상률로 측정된 유의한 치료 효과(반응군) 달성에 영향을 미치는 변수들을 분석하였다. 전체 환자군 가운데 의사결정나무 모형 형성을 위한 훈련 표본(training set)과 모형의 정확도 검증을 위한 검정표본(test set)에 각각 75% 및 25%의 대상자를 할당하여 타당도(validation)를 확인하였다.

통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 결과

1. 경두개직류전기자극 전후의 푸글-마이어 상지점수(FMA-UE)의 변화

초기 푸글-마이어 상지점수는 29.9점이었으며, 2주간의 경두개직류전기자극 시행 후 시행한 푸글-마이어 상지점수는 36.3점으로 통계학적으로 유의한 호전을 보였다(Figure 1., table 2).

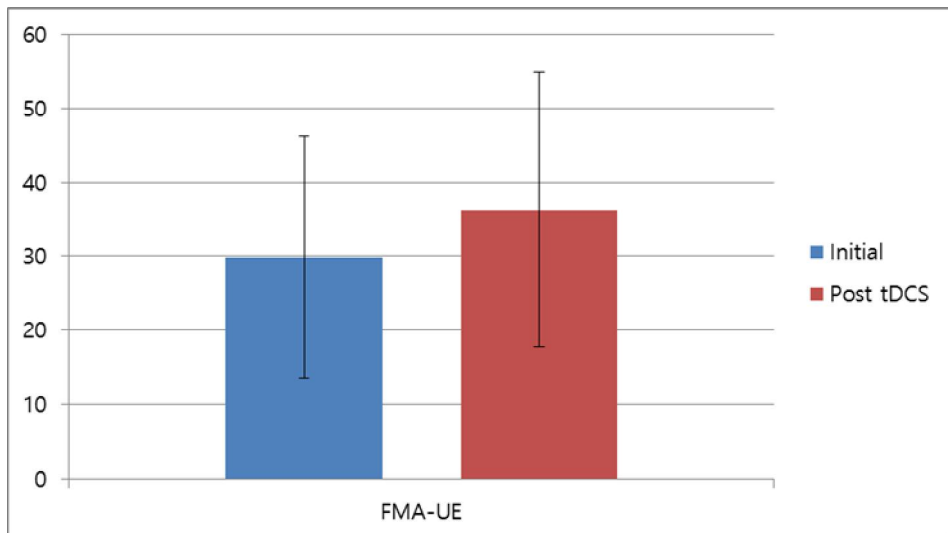


Figure 1. Changes of FMA-UE before and after tDCS

Table 2. Changes of FMA-UE before and after tDCS

	Initial	Post treatment	p-value
FMA-UE	29.9±16.3	36.3±18.5	<0.001

FMA-UE: Fugl-Meyer assessment upper extremity

values are mean±standard deviation

2. 경두개직류전기자극 치료 후 FMA-UE 향상률의 분포

경두개직류전기자극 치료 후 푸글-마이어 상지점수의 향상률의 평균값은 23.3(%), 표준편차는 23.9로 나타났다. 이에 따라 11.9% 이상의 FMA-UE 향상률을 보인 경우 임상적극소중요차이 이상의 치료 효과를 보인 반응군에 해당하였다. 치료 전후 전혀 변화가 없었던 군은 19.1%, 0-10%의 향상률을 보인 군이 21.4%, 11-20%의 향상률을 보인 군이 13.7%, 21-30%의 향상률을 보인 군이 14.5%, 30% 이상의 향상률을 보인 군이 31.3% 였다(Figure 2).

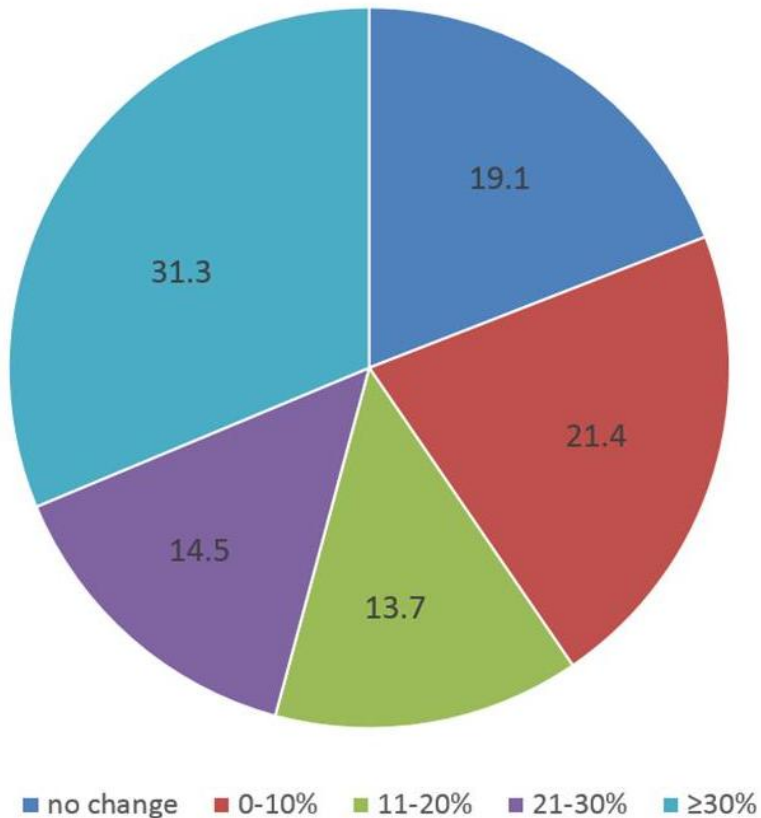


Figure 2. Improvement rate of FMA-UE after tDCS

3. 경두개직류전기자극 치료에 대한 반응군과 비반응군 간 비교

임상적극소중요차이 달성 여부에 따른 반응군과 비반응군을 비교하였을 때 76명(58.0%)의 환자가 반응군에, 55명(42.0%)의 환자가 비반응군에 속하였다. 양 군간에 연령 및 성별의 차이는 없었으며, 반응군에서 통계적으로 유의하게 높은 MMSE, FIM, 푸글마이어 상지점수의 초기값, Box and Block test, MVPT 점수, 악력을 보였다. 또한 반응군에서 비반응군에 비해 글쓰기를 제외한 JHFT의 2~7번째 하위검사 수행시간이 유의하게 짧은 소견을 보였다. 피질(cortical) 손상 및 일차운동영역의 손상은 비반응군에서 유의하게 높은 소견을 보였으나 피질척수로의 침범여부는 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 신경생리학적 변수에서는 10ms 와 15ms 병변반대측(contralesional)의 피질내촉진(intracortical facilitation, ICF)이 반응군에서 유의하게 높은 소견을 보였다(Table 3).

Table 3. Comparison of subjects who achieved Minimal clinically important difference (Responder) or not (Non-responder)

	Responder (n=76)	Non-responder (n=55)	p-value
Male (%)	44(57.8)	41(74.5)	0.064
Mean age (years)	54.8±16.0	59.3±16.5	0.120
Duration (weeks)	29.1±80.3	51.2±146.2	0.270

Ischemic stroke (%)	51(67.1)	44(80.0)	0.116
MMSE	25.5±4.3	22.7±6.9	0.011
FIM	84.1±26.3	65.4±28.8	<0.001
FMA-UE at baseline	37.2±13.6	19.8±14.4	<0.001
Box and Block test	15.4±16.7	5.8±13.1	<0.001
MVPT	28.8±4.9	26.4±5.2	0.007
JHFT			
Writing	72.9±24.0	80.4±22.6	0.070
Card turning	59.6±36.2	78.9±25.8	<0.001
Small common objects	65.2±33.6	85.5±16.6	<0.001
Simulated feeding	57.7±35.2	81.2±22.8	<0.001
Checkers	56.6±38.7	79.3±25.2	<0.001
Large light objects	46.7±38.5	76.1±30.1	<0.001
Large heavy objects	48.6±39.2	77.0±29.7	<0.001

Lesion side			
Right:Left:Bilateral (n)	30:44:2	25:22:8	0.066
Cortical stroke (%)	21(27.6)	29(52.7)	0.006
Involved structure (n, %)			
M1 involvement	11(14.4%)	25(45.5%)	<0.001
Corticospinal tract involvement	27(35.5%)	21(38.2%)	0.855
Grasp power			
Tip pinch grasp	1.44±2.01	0.35±1.02	<0.001
Lateral pinch grasp	2.20±2.46	0.78±1.89	<0.001
Palmar grasp	1.62±2.10	0.40±1.10	<0.001
Contralesional MEP	0.87±0.49	0.91±0.54	0.674
Contralesional ICI 3ms	0.38±0.23	0.32±0.21	0.151
Contralesional ICI 5ms	0.55±0.33	0.44±0.32	0.056

Contralesional 10ms	ICF	0.98±0.44	0.70±0.35	<0.001
Contralesional 15ms	ICF	1.21±0.68	0.77±0.35	<0.001
Lesional MEP		0.48±0.31	0.45±0.34	0.633
Lesional ICI 3ms		0.34±0.25	0.30±0.24	0.425
Lesional ICI 5ms		0.48±0.34	0.46±0.31	0.665
Lesional ICF 10ms		1.00±0.50	0.87±0.47	0.137
Lesional ICF 15ms		1.14±0.74	0.93±0.69	0.095

MMSE: Mini-Mental Status Examination

FIM: Functional Independence Measure

FMA-UE: Fugl-Meyer assessment upper extremity

MVPT: Motor-Free Visual Perception Test

JHFT: Jebsen-Taylor Hand Function Test

MEP: Motor evoked potentials

ICI: Intracortical inhibition

ICF: intracortical facilitation

values are mean±standard deviation

4. 이분형 범주형 변수와 경두개전기자극치료 후 반응군과의 관계

이분형 범주형 변수에 대하여 경두개전기자극치료 후 반응군과의 교차분석을 통해 교차비(odds ratio)를 구하였을 때 피질(cortical)의

손상은 교차비가 0.34(신뢰구간 0.17-0.71), 일차운동영역의 손상은 교차비가 0.20(신뢰구간 0.09-0.47)으로 그렇지 않은 경우에 비하여 반응군이 될 확률이 유의하게 낮았다(Table 4).

Table 4. Univariate analysis for predicting a responder

	Odds Ratio	95% CI	p-value
Sex			
Female vs. male	2.13	0.99-4.55	0.064
Stroke type			
Hemorrhagic vs. ischemic	1.96	0.87-4.43	0.116
Cortical vs. subcortical	0.34	0.17-0.71	0.006
Structure involvement			
M1 involve vs. not	0.20	0.09-0.47	<0.001
CST involve vs. not	0.89	0.44-1.83	0.855

CST: corticospinal tract

CI: confidence intervals

5. 연속형 변수와 FMA 향상률과의 관계

연속형 변수에 대하여 경두개전기자극치료 후 FMA 향상률과의 상관분석에서 초기 MMSE, FIM, FMA-UE, Box and block test,

MVPT, grasp power(tip pinch, lateral pinch, palmar grasp), 10ms 와 15ms 병변반대측 피질내축진(ICF)이 통계적으로 유의하게 양의 상관관계를 보였으며, JHFT의 하위 7개 수행시간은 FMA 향상률과 음의 상관관계를 보였다(Table 5).

Table 5. Relationship between clinical variables and FMA-UE improvement rate

Variables	r	p-value
Mean age (years)	-0.081	0.358
Onset duration (weeks)	-0.071	0.419
MMSE	0.194	0.026
FIM	0.354	<0.001
FMA-UE at baseline	0.516	<0.001
Box and Block test	0.350	<0.001
MVPT	0.266	0.002
JHFT		
Writing	-0.245	0.005
Card turning	-0.395	<0.001

Small common objects	-0.426	<0.001
Simulated feeding	-0.430	<0.001
Checkers	-0.438	<0.001
Large light objects	-0.472	<0.001
Large heavy objects	-0.468	<0.001
Grasp power		
Tip pinch grasp	0.397	<0.001
Lateral pinch grasp	0.394	<0.001
Palmar grasp	0.413	<0.001
Contralesional MEP	0.026	0.770
Contralesional ICI 3ms	0.177	0.043
Contralesional ICI 5ms	0.130	0.138
Contralesional ICF 10ms	0.300	0.001
Contralesional ICF 15ms	0.269	0.002
Lesional MEP	0.046	0.600

Lesional ICI 3ms	0.050	0.570
Lesional ICI 5ms	-0.034	0.704
Lesional ICF 10ms	0.069	0.434
Lesional ICF 15ms	0.079	0.370

r: Pearson correlation coefficient

MMSE: Mini-Mental Status Examination

FIM: Functional Independence Measure

FMA-UE: Fugl-Meyer assessment upper extremity

MVPT: Motor-Free Visual Perception Test

JHFT: Jebsen-Taylor Hand Function Test

MEP: Motor evoked potentials

ICI: Intracortical inhibition

ICF: intracortical facilitation

6. 회귀 및 분석트리에 의한 경두개직류전자극치료에 대한 반응군의 특성 예측

반응군과 비반응군간에 유의한 차이를 보였던 변수들과 FMA-UE 향상률과 유의한 상관관계를 보였던 변수들을 대상으로, 회귀 및 분석트리, 즉 CART 분석을 시행하여 경두개전기자극치료에 대한 반응군의 특성을 분석하였다. 훈련표본에 할당된 98명의 데이터를 통하여 의사결정나무 모형이 구성되었으며, 인구학적 특성, 신경영상학적 특성, 운동기능평가 및 신경생리학적 인자 가운데 초기 FMA-UE 점수, 15ms에서의 병변반대측 피질내촉진(ICF), JHFT

가운데 3번째 하위검사 항목인 ‘작은물건집기’에 대한 수행 시간, 일차운동영역의 손상 여부가 경두개직류전기자극치료에 대한 반응군을 예측할 수 있는 인자로 분석되었다. 초기 FMA-UE 점수가 19점 이하일 경우 치료에 대한 반응군이 될 확률은 16.2%였으며, 20점 이상일 경우 반응군이 될 확률은 73.8% 였다. FMA-UE 20점 이상인 군은 15ms에서의 병변반대측 ICF 값이 100%를 초과할 경우 91.9%의 확률로 반응군이 되었으며, 100% 이하의 contralesional ICF(15ms)를 보인 군에서는 JHFT 작은물건집기 수행 속도에 따라 하위 그룹으로 세분되었고, 38.8초를 초과하여 수행한 군은 일차운동영역의 손상 여부에 따라 손상되었을 경우 0%, 손상되지 않았을 경우 57.1%의 확률로 반응군이 될 것으로 예측되었다(Figure 3).

한편 이 모형을 검정표본에 할당된 33명의 데이터를 이용하여 분석한 결과 90.9%의 정확도를 보였다(Table 6).

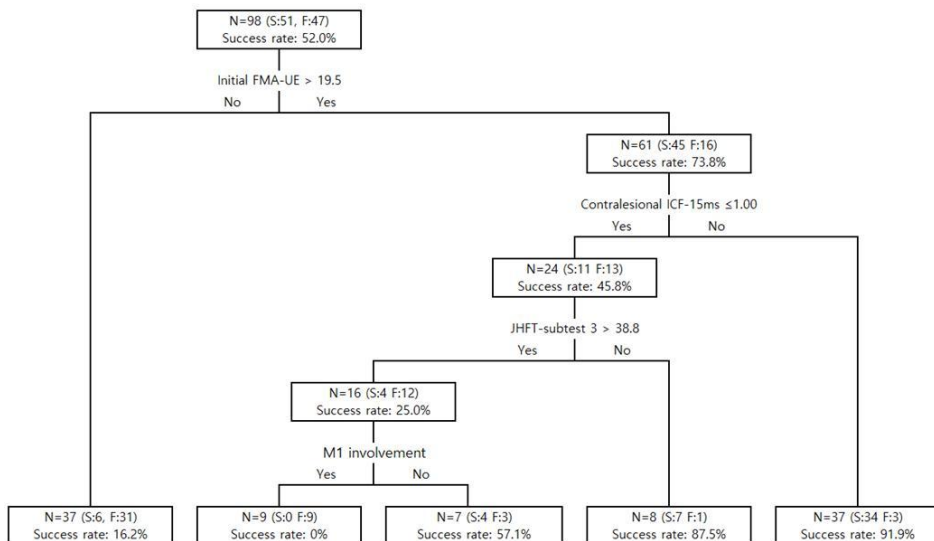


Figure 3. Decision-tree algorithm to determine the effective indications for tDCS to be responder (N=98, for training set). S: success which means responder, F: fail which means non-responder

Table 6. Validation of CART algorithm by training and test set

Sample		Prediction		Accuracy (%)
		Responder	Non-Responder	
Training set	Responder	45	6	88.2
	Non-Responder	7	40	85.1
	Total %	53.1	46.9	86.7
Test set	Responder	22	3	88.0
	Non-Responder	0	8	100.0
	Total %	66.7	33.3	90.9

IV. 고찰

본 연구는 뇌졸중 후 편마비 환자를 대상으로 병변측 일차운동영역에 2주간의 양극 경두개직류전기자극치료를 시행하였을 때 치료 효과를 보이는 반응군과 연관된 인자를 의사결정나무의 대표적 모델인 회귀 및 분석트리(CART)를 이용하여 분석하는 것을 목표로 시행되었다. 본 연구를 통하여 양극 경두개직류전기자극치료의 반응 여부에 영향을 미치는 변수로서 초기 FMA-UE 점수 20점 이상 여부, 15ms에서의 병변반대측 피질내축진(ICF) 100% 초과 여부, JHFT 가운데 3번째 하위검사 항목인 ‘작은 물건 집기’에 대한 수행 시간으로서 38.8초 이내 수행 여부, 일차운동영역의 손상 여부에 따라 경두개직류전기자극치료에 대한 반응군이 될 확률이 구분됨을 확인할 수 있었다.

경두개직류전기자극은 양극 자극(anodal stimulation)이 대뇌피질의 활성도를 증가시키고, 음극 자극(cathodal stimulation)은 대뇌피질의 흥분성을 억제시킨다는 연구결과에 근거하여,¹⁰ 몽타주의 위치 및 자극 강도에 따른 치료 프로토콜의 차이 외에도, 양극자극을 병변측 일차운동영역에 적용하는 방법, 음극 자극을 병변반대측 일차운동영역에 적용하는 방법 및 두 가지 자극을 병변 및 병변 반대측에 동시에 적용하는 방법 등이 시행되고 있다.²⁶ 본 연구에서는 초창기부터 가장 많이 연구된 병변측 일차운동영역에 양극 자극을 시행한 131명의 환자를 분석하였으며, 평균 23.3%의 FMA-UE 향상률을 보였다. 이는 Ludemann-Podubecka 등이 최근의 문헌고찰 연구를 통하여 동일한 프로토콜을 이용하였을 때 뇌졸중 환자에서 평균 25%의 상지의 운동기능향상 효과를 보고한 결과와 유사하다.²⁶

하지만, 이러한 치료효과가 모든 환자에서 동일하게 나타난 것은

아니다. 본 연구를 통하여서도 31.3%의 환자에서는 30% 이상의 향상률을 보인 반면 19.1%에 해당하는 환자는 치료 전후 상지기능의 차이가 전혀 없었으며, 42%의 환자는 임상적극소중요차이 미만의 반응을 보임으로서 치료에 대한 효과가 떨어지는 것으로 나타났다. 본 연구에서 치료에 대한 반응군은 치료 효과를 보이지 않은 군에 비하여 높은 수준의 인지(MMSE, MVPT), 일상생활동작(FIM), 상지운동기능(FMA-UE, box and block test, JHFT, grasp power) 소견을 보였다. 이는 보다 큰 신경학적 결손과 손상 수준을 가질 경우 경두개직류전기자극의 효과가 낮아짐을 보고한 기존의 연구결과들에 부합한다.¹³⁻¹⁵ 경두개직류전기자극치료는 피질운동로에 흥분성이 존재할 때 그 치료효과가 증폭될 수 있다는 이론적 근거에 의하는데, 상하지의 잔존(residual)근력은 피질운동로의 통합성 여부를 반영함으로써 경두개직류전기자극치료의 유용한 예측인자가 될 수 있다고 알려져 있다.^{25,27} Rosso 등은 주요한 백질 경로(key white matter tracts)의 보존 정도와 초기 기능적 연계성이 높을 경우 경두개직류전기자극 치료 효과가 높음을 보고한 바 있는데, 이는 살아있는 뇌조직, 즉 경두개직류전기자극과 연관된 호전을 위한 충분한 신경학적 기질(neural substrate)의 존재가 경두개직류전기자극 치료에 필수적임을 시사한다.²⁸ 이에 반해 더 낮은 수준의 운동 협조(motor coordination)을 보이는 대상자에서 경두개직류전기자극 이후 보다 명확한 호전을 보고한 몇몇 연구 결과들도 있으나 천장효과, 적은 대상자 수 등의 한계가 지적되고 있다.^{11,12}

본 연구에서 경두개직류전기자극에 대한 반응군은, 신경영상학적 변수들의 관점에서 볼 때 비반응군에 비하여 피질성 뇌졸중의 빈도가 유의하게 낮았으며, 일차운동영역의 손상 빈도가 낮았다. 기존의

연구들을 통하여 피질하성(subcortical) 뇌졸중이 피질성 뇌졸중에 비해 치료에 대한 보다 좋은 예후인자로서 보고되고 있는 반복경두개자극 연구에서와 달리,^{25,29} 경두개직류전기자극에 있어 피질성 혹은 피질하성 뇌졸중에 따른 치료 효과의 차이에 대한 연구는 아직 미비한 실정으로, 비록 피질성 혹은 피질하성 뇌졸중 여부는 회귀 및 분석트리에 있어서 가지(노드) 형성에 영향을 미치지 못하는 못하였으나 피질성 뇌졸중 가운데 일차운동영역의 침범 여부가 치료 효과에 주요한 변수로 작용함을 확인할 수 있었다. 이러한 차이의 가능성은 Ameli 등이 보고한 바와 같이 피질성 뇌졸중에서 흥분성 뇌조직의 손실로 인해 병변측 일차운동영역(ipsilesional M1)과 피질성 운동신경망(cortical motor network)간의 신경 연계성(neural connectivity)의 변화와 GABAergic 피질내억제(ICI)의 손실에 따른 glutamatergic 활성화의 촉진에 의한 가능성이 시사된다.²⁹⁻³¹

그리고 신경생리학적 변수에 있어서 운동유발전위(MEP)의 진폭(amplitude)은 일차운동영역의 흥분성의 지표로서 간주되고 있으며,³² 운동유발전위가 존재할 경우²⁵ 혹은 그 결과 측정 변수로서 진폭이 클수록 반복경두개자극에 대한 반응이 좋았다는 연구결과들도 보고되고 있다.³³ 비록 본 연구에서는 운동유발전위에 따른 통계학적 유의성은 확인할 수 없었으나, 10ms 와 15ms 병변반대측 피질내촉진(ICF)이 통계적으로 유의하게 반응군에서 크게 나타났으며, 회귀 및 분석트리에서도 주요한 결정인자 중의 하나로 나타났다. 10ms 와 15ms 의 ICF는 짧은간격 피질내촉진으로서, glutamate 길항제에 의해 억제되기 때문에 glutamate 수용체관련 촉진작용의 기전을 반영하는 현상으로 추측되고 있다.³⁴ 이들과 관련하여 일관적인 연구결과는 연구결과는 부족한 상태이나, 최근

10회기(session)의 병변반대측-저주파(억제성)-반복경두개자기자극(low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere, UH-LF-rTMS) 이후에 병변반대측 피질내축진의 증가가 보고된 바 있는데, Mello 등은 이를 통하여 병변반대측 일차운동영역의 재구조화와 연관되었을 수 있다고 밝히고 있으나 아직까지 추가 연구가 필요한 상태이다.³⁵

한편 뇌졸중의 재활에 있어 특정 치료 기법의 효과를 예측하는 것은 각 환자를 보다 효과적으로 치료하여 치료 효과를 극대화하는데 유용하므로 치료진 뿐만 아니라 환자와 가족에게도 매우 중요한 문제이다. 이러한 효과 예측은 환자와 가족에게는 비교적 정확한 정보를 제공할 수 있게 하며, 치료 목표를 구체적으로 설정할 수 있어 치료 동기를 높일 수 있다. 또 치료진에게는 환자의 목표 설정에 따른 효과적인 치료 방법과 강도를 설정할 수 있고, 잘못된 방향의 치료를 피할 수 있는 장점이 있다.²³ 특히 그 대상이 전통적인 재활치료가 아닌, 고가의 비용과 시간이 요구되는 치료기법의 경우 적절한 치료효과의 예측은 더욱 중요하다고 할 수 있다.

최근 데이터 처리능력 및 다양한 통계학적 분석방법의 발전과 함께 의사 결정에 도움을 줄 수 있는 통계기법들이 의학 분야에도 도입되고 있으며, 이 중 의사결정나무는 의사결정규칙을 도표화하여 관심대상이 되는 집단을 몇 개의 소집단으로 분류(classification) 혹은 예측(prediction)을 수행하는 분석방법이다.^{36,37} 이 모델에서 분할을 이루게 되는 지표(변수)와 분할 지표의 임계 값 및 분할 순서는 회귀적 분할(recursive partitioning)에 의해 결정되고, 가장 높은 예측정확도를 갖는 의사결정나무모델이 구성되게 된다.³⁸ 이러한 의사결정나무 모델은 직관적인 도표로 결과가 나타나므로, 결과의 해석과 이해가 쉬우며 자료를 가공할 필요가 거의 없고, 수치 자료

및 범주형 자료 모두에 적용이 가능한 장점이 있다. 하지만, 두가지 변수가 비슷한 수준의 정보력을 가질 경우 약간의 차이에 의해 다른 변수가 선택되면 이후의 트리 구성이 크게 달라질 수 있고, 서로 다른 수의 단계로 분류가 가능한 변수를 포함하는 데이터에 대하여 더 많은 단계를 가지는 속성 쪽으로 정보 획득량이 편향되는 문제가 있다.³⁹ 본 연구에서는 이러한 단점을 보완하기 위하여 데이터 마이닝의 또다른 기법 중 하나로서 랜덤포레스트(random forest) 분석을 추가로 시행하였으나, 회귀 및 분석트리에 비해 정확도에서 떨어지는 소견을 보였고, 분할 변수의 종류 및 순서에 있어서도 차이를 보이지 않았다.

본 연구의 제한점으로는 경두개직류전기자극을 시행한 환자들에 대한 후향적 의무기록분석을 통한 연구라는 점과, 2주간의 치료 종료 후 시행한 평가 결과에 근거한 것으로 장기 효과(long-term effect)의 판단 근거로 삼기에는 한계가 있다는 점, 보다 최근의 연구를 통하여 경두개직류전기자극의 효과에 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되고 있는 유전적 인자에 대한 변수는 측정되지 않은 점, 그리고 상대적으로 적은 수를 대상으로 한 회귀 및 분석트리 분석이 시행되었다는 점 등이 있다.

하지만, 인구학적, 기능적, 영상학적, 신경생리학적 변수를 망라하는 포괄적인 변수를 포함하여 시행한 회귀 및 분석트리를 통하여 경두개직류전기자극 치료에 대한 반응군의 임상적 특성을 직관적으로 제시함으로써 개별 환자에게 적용할 수 있는 알고리즘을 제시하였고, 모델의 구성뿐만 아니라 검정을 통하여 정확도를 확인한 첫 번째 연구라는 데 큰 의의가 있겠다.

V. 결론

본 연구를 통하여 뇌졸중 후 편마비 환자에 대한 2주간의 경두개직류전기자극치료를 통하여 평균 23.3%의 상지 기능 향상률을 보였으며, 치료에 대한 반응군에서 비반응군에 비하여 높은 초기 인지 및 운동기능, 수행능력 수준을 보임을 확인하였다. 또한 피질성 뇌졸중 및 일차운동영역의 손상은 반응군이 될 확률을 저하시키는 요인이 됨을 확인하였다. 신경생리학적 변수에서는 10ms 와 15ms 병변반대측의 피질내축진이 반응군에서 유의하게 높았다.

회귀 및 분석트리를 통하여 초기 FMA-UE 점수, 15ms에서의 병변반대측 피질내축진, JHFT 가운데 3번째 하위검사 항목인 ‘작은물건집기’에 대한 수행 시간, 일차운동영역의 손상 여부가 경두개직류전기자극치료에 대한 반응군을 예측할 수 있는 인자로 분석되었으며, 초기 FMA-UE 점수가 20점 이상일 경우, 병변반대측 ICF 값이 100%를 초과할 경우, JHFT 작은물건집기 수행 시간이 38.8초 이하일 경우, 일차운동영역의 손상 되지 않았을 경우 보다 좋은 예후를 보였고, 본 모델은 90.9%의 정확도를 보였다.

데이터 처리능력과 통계학적 발전을 통해 가능하게 된 새로운 통계학적 분석 기법을 통하여 치료효과 예측에 도움을 줌으로써 보다 적절한 치료 적응증 선정에 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Parker VM, Wade DT, Langton-Hewer R. Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. *Int Rehabil Med* 1986;8:69-73.
2. 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;37:1045-9.
3. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998;79:1117-23.
4. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M. Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 2001;136:431-8.
5. Kim YH. Noninvasive brain stimulation: repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *J Korean Med Assoc* 2013;56:30-7.
6. Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, Braitte R, Cruz VC, Rocha RR, et al. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett* 2006; 404: 232-6.
7. Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, Wagner T, Ferreira MJ, Lima

- MC, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport* 2005;16:1551-5.
8. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633-9.
 9. Kim DY, Park CI, Jung KJ, Ohn SH, Park KD, Park JB, et al. Improvement of chronic post-stroke hemiparetic upper limb function after 2 week transcranial direct current stimulation. *J Korean Acad Rehabil Med* 2009;33:5-11.
 10. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuro-report* 1998;9:2257-60.
 11. McCambridge AB, Bradnam LV, Stinear C, Byblow WD. Cathodal transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex improves selective muscle activation in the ipsilateral arm. *J Neurophysiol* 2011; 105:2937-42.
 12. Uehara K, Coxon JP, Byblow WD. Transcranial Direct current stimulation improves ipsilateral selective muscle activation in a frequency dependent manner. *PLoS ONE* 2015; 10:e0122434. doi: 10.1371/journal.pone.0122434
 13. Bolognini N, Convento S, Banco E, Mattioli F, Tesio L, Vallar G. Improving ideomotor limb apraxia by electrical stimulation of the left posterior parietal cortex. *Brain* 2014;138:428-39.

14. Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cereb. Cortex* 2012; 22: 2662-71.
15. Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 1040-51.
16. Marquez J, vanVliet P, McElduff P, Lagopoulos J, Parsons M. Transcranial direct current stimulation (tDCS): does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. *Int.J.Stroke* 2013;10: 306-16.
17. O'Shea J, Boudrias MH, Stagg CJ, Bachtair V, Kischka U, Blicher JU, et al. Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke. *Neuroimage* 2014; 85:924-33.
18. Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 2008;586:5717-25.
19. Choi JH, Seo DS. Decision Trees and Its Applications. *Journal of the Korean Official Statistics*. 1999;4:61-83.
20. Mukherjee P, McKinstry RC. Diffusion tensor imaging and tractography of human brain development. *Neuroimag Clin N Am* 2006;16:19-43.
21. Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 2002;545:153-67.

22. Stern EB. Stability of the Jebsen-Taylor Hand Function Test across three test sessions. *Am J Occup Ther.*1992;46:647-9.
23. Kim DY, Park CI, Chang WH, Ahn SY, Ohn SH. Prediction of Functional Outcome after Stroke Using Acute Clinical Factors. *J Korean Acad Rehab Med* 2003;27:641-6.
24. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003;41:582-92.
25. Lee JH, Kim SB, Lee KW, Kim MA, Lee SJ, Choi SJ. Factors Associated With Upper Extremity Motor Recovery After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med* 2015;39:268-76.
26. Lüdemann-Podubecka J, Bösl K, Rothhardt S, Verheyden G, Nowak DA. Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014;47:245-59.
27. Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:641-56.
28. Rosso C, Valabregu R, Arbizu C, Ferrieux S, Vargas P, Humbert F. Connectivity between right inferior frontal gyrus and supplementary motor area predicts after effects of right frontal cathodal tDCS on picture naming speed. *BrainStimul* 2014;7:122-9.
29. Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg FP, Rehme AK, Karbe H,

- et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol* 2009;66:298-309.
30. Schiene K, Bruehl C, Zilles K, Qu M, Hagemann G, Kraemer M, et al. Neuronal hyperexcitability and reduction of GABA-A-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:906-14.
31. Que M, Schiene K, Witte OW, Zilles K. Widespread upregulation of N-methyl-D-aspartate receptors after focal photothrombotic lesion in rat brain. *Neurosci Lett* 1999;273:77-80.
32. Horvath JC, Forte JD, Carter O. Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: a systematic review. *Neuropsychologia* 2014;66:213-36.
33. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2010;121:30-7.
34. Shin HW, Sohn YH. Neurophysiological Evaluation of the Motor System Using Transcranial Magnetic Stimulation. *Korean J Clin Neurophysiol* 2011;13:1-12.
35. Mello EA, Cohen LG, Anjos SM, Conti J, Nocelo FAK, Moll FT et al. Increase in Short-Interval Intracortical Facilitation of the Motor Cortex after Low-Frequency Repetitive Magnetic

Stimulation of the Unaffected Hemisphere in the Subacute Phase after Stroke. *Neural Plast.* 2015;407320.doi.org/10.1155/2015/407320.

36. Yamano S, Shimizu K, Ogura H, Hirose T, Hamasaki T, Shimazu T et al. Low total cholesterol and high total bilirubin are associated with prognosis in patients with prolonged sepsis. *J Crit Care* 2016;31:36-40.
37. Bien MY, Shui Lin Y, Shih CH, Yang YL, Lin HW, Bai KJ et al. Comparisons of predictive performance of breathing pattern variability measured during T-piece, automatic tube compensation, and pressure support ventilation for weaning intensive care unit patients from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011;39:2253-62.
38. Wu CY, Chiou TJ, Liu CY, Lin FC, Lin JS, Hung MH et al. Decision-tree algorithm for optimized hematopoietic progenitor cell-based predictions in peripheral blood stem cell mobilization. *Transfusion* 2016; doi: 10.1111/trf.13666. [Epub ahead of print]
39. Kass G. An exploratory technique for investigating large quantities of categorical data. *Applied Statistics.* 1980;29:119-29.

ABSTRACT

Analysis of Predictive Factors of Functional Outcome after tDCS in Post-stroke Hemiparetic Upper Limb by Classification and Regression Trees

Jong Bum Park

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Deog Young Kim)

To obtain maximal motor recovery is one of essential post-stroke rehabilitation programs. Recently, transcranial direct current stimulation (tDCS) has been applied to increases the neuronal excitability of the stimulated brain area. But factors that can predict therapeutic effect of tDCS in post-stroke hemiparetic patients are still unclear. So we aimed to investigate various factors related to the outcome of tDCS to the improvement of motor function and to determine indication of applying tDCS for more effective stimulation.

Factors related to the outcome of 2weeks of tDCS with shaping exercise were investigated retrospectively in 131 first-ever stroke patients using medical records. Demographic factors, neuro-radiological findings,

performance measure, and neurophysiologic measure were included as baseline measure. Fugl-Meyer Assessment upper extremity (FMA-UE) improvement rate was used for outcome measure which predicts the degree of recovery that can be obtained by tDCS. Patients were divided into a responder and non-responder group according to their respective FMA improvement rate. Classification and Regression Trees (CART) analysis was performed to find out good response predictive factors.

In CART analysis, the significant factors for estimating to become responder were initial FMA-UE, contralesional intracortical facilitation (ICF) at 15ms, 'Small common objects' of Jebson-Taylor hand function test (JHFT), and M1 involvement. Initial FMA-UE ≥ 20 and contralesional ICF at 15ms $>100\%$ showed the highest probability to be the responder for the tDCS with shaping exercise.

These findings suggest CART analysis can be used in the prediction of effectiveness of tDCS stimulation. And precisely determined indication of applying tDCS might be helpful for more effective stimulation.

Key Words: transcranial direct current stimulation, classification and regression trees analysis, stroke