

## 뇌 손상 후 신경 가소성

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과 신경재생실

권 영 실

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

김 진 상

## Neural Plasticity after Brain Injury

**Kwon, Young-Shil, P.T., Ph.D.**

*Lab. of Nerve regeneration, Department of Physical Therapy,  
College of Rehabilitation, Taegu University*

**Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.**

*Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation, Taegu University*

### < Abstract >

After brain injury, patients show a wide range in the degree of recovery. By a variety of mechanisms, the human brain is constantly undergoing plastic changes. Spontaneous recovery from brain injury in the chronic stage comes about because of plasticity. The brain regions are altered, resulting in functionally modified cortical network. This review considered the neural plasticity from cellular and molecular mechanisms of synapse formation to behavioural recovery from brain injury in elderly humans. The stimuli required to elicit plasticity are thought to be activity-dependent elements, especially exercise and learning. Knowledge about the physiology of brain plasticity has led to the development of methods for rehabilitation.

### I . 서 론

현대 의학의 발달로 여러 가지 유형의 뇌 손상 후 생존하는 사람들이 날이 증가하고 있다. 살아남은 사람들 중 일부는 좋은 기능 상태로 회복되지만, 대부분은 다양한 측면에서 장애를 가지게 될 수도 있다. 이런 장애는 일시적인 문제가 아니라 지속적으로 남아 개인의 삶의 질을 떨어뜨리는 원인이 된다. 따라서 뇌 손상 발병 후 초기 치료 이후에는 재활 과정을 고려해야한다. 이중 운동 기능 장애(motor function disability)를 가진 사람들은 물리치료사에 의한 치료적 중재를 필요로 하게 된다. 물리치료사들은 이들의 이동성을 포함한 일상생활동

작 전반을 원활하게 수행할 수 있도록 하여 가능한 한 불편함이 없는 독립 생활을 할 수 있도록 하는데 목표를 두게 된다.

뇌 손상 이후에는 상당한 양의 자발적 회복이 이루어지게 되는데, 이것은 세포에 치명적이지 않은 부종과 같은 가역적 변화들이 사라지기 때문에 일어날 수 있으며, 이런 측면의 회복은 주로 며칠 이내에 일어나는 자연스러운 현상이다. 그러나, 급성기 이후에 일어날 수 있는 다른 측면의 회복은 뇌 가소성(brain plasticity)과 관련된다(Hallett, 2001). 약 십여 년 전까지만 해도, 성인의 뇌는 변화가 일어나지 않는다는 것이 일반적인 생각이었지만, 현재는 뇌가 유연한 변화를 일으킬 수 있는 능

\* 본 논문은 2001년도 두뇌한국21 사업에 의해 지원되었음

력이 있을 뿐만 아니라 지속적으로 변할 수 있다는 것이 확인되고 있다. 최근의 연구들은 뇌 손상 이후 세포적 수준에서부터 행동의 수준에 이르기까지 광범위하게 가소성을 논하고 있다(Cao 등, 1998; Cramer, 2000; Schinder 와 Poo, 2000; Walton, 1999).

따라서 자발적 회복을 도와 보다 나은 치료를 위하여 각 수준의 가소성에 대해서 그리고 상호관련성에 대해 더 잘 이해할 필요가 있다. 본 고찰은 물리치료의 관점에서 흥미로운 뇌 손상 이후 운동계 내에서 나타날 수 있는 가소적 변화를 분자-세포적인 측면과 운동 피질의 재조직화에 중점을 두고 최근의 연구들을 소개하며, 특히, 그러한 변화가 운동 행동과 관련하여 물리치료와 어떻게 관련이 있는가를 다루었다.

## II. 세포-분자 수준의 가소성

생명체에 있어 내적 또는 외적 환경에 적응하기 위한 변화는 정상적인 기능의 일부이다. 성숙기 뿐만 아니라 성인기에서도 뇌는 환경에 적응하기 위해 정상적인 기능을 수행하는데, 손상 이후에도 손상 인접 주변이나 같은 쪽 반구의 멀리 떨어진 부분, 그리고 반대쪽 대뇌 반구에서 이러한 가소적 변화가 나타나고 있다. 수많은 연구자들은 다양한 형태의 뇌 가소성을 이루고 있는 세포적-분자적 사건들을 실험하고 있다. 여기에서는 지금까지의 연구 결과 밝혀진 흥분성과 억제성의 변화, 신경돌기의 변화, 연접 강화와 신경영양성 인자가 소개 될 것이다.

### 1. 흥분성의 변화

실험용 설치류에서 한쪽 대뇌반구에 국소 뇌 병변을 유발하였을 경우에, 억제성 신경전달물질인 GABA( $\gamma$ -amino-butyric acid)의 수용기 GABAA가 감소하였고 이런 현상은 몇 주간 지속되었고 더불어 흥분성 신경전달물질의 수용체인 NMDA가 강화되었다(Witte 등, 1997; Neumann-Haefelin 등, 1999; Mittmann 등, 1998). 이 연구자들은 억제가 제대로 이루어지지 않는 이런 현상을 무억제(disinhibition)라고 표현하였다. 대뇌 피질에서 흥분성과 억제성 신경전달물질의 조절은 손상 후 재조직화 과정에 필수적인 역할을 하는 것으로 보인다.

물론 손상 이후 흥분성이 과도하게 증가할 경우 흥분

독성(excitotoxicity)으로 인한 세포사가 일어나기도하므로(Choi, 1988) 논란의 여지가 있기는 하지만, 과도하지 않고 적절한 정도로 억제성 신경전달물질과 수용기의 작용이 감소하고 흥분성 신경전달물질과 수용기의 작용이 증가하는 것은 손상후 기능적 재조직화를 포함하는 적응 과정으로 고려될 수도 있을 것이다.

### 2. 신경돌기와 연접 변화

Jones과 Schallert(1994)은 피질 손상 후 피라미드 신경원(pyramidal neurons)의 가지돌기(dendrites) 성장을 보고하였다. 성숙 흰쥐에서 감각운동 피질 중 앞다리 영역에 편측성으로 손상을 일으킨 후 반대쪽 상동 피질 제 V 층의 피라미드 신경원에서 가지돌기의 성장이 관찰되었고 양쪽 전완을 보다 대칭적으로 사용할 정도로 회복되었을 때, 가지돌기 성장이 정지되었다. 병변을 일으킨 쪽과 같은 쪽의 앞다리를 사용하지 못하도록 했을 때나 모의수술을 실시하고 한쪽 앞다리만 사용하게 했을 때 가지돌기 과성장은 일어나지 않았다. 따라서, 이런 가지돌기 과성장은 자세유지와 움직임의 위해 손상 반대쪽 앞다리를 사용하지 못하면서 손상 쪽 앞다리만 사용한 것과 관련된 것으로 볼 수 있다. 이 연구자들은 이것을 사용-의존성 성장(use-dependent growth)이라고 하였다. 이 사용-의존성 성장에 대해 그 후로도 많은 연구들이 이루어졌는데, 모의 수술군과 비교하여, 가지돌기 성장뿐만 아니라 단위 신경원 당 연접의 증가도 보고되었다(Jones 등, 1996). 그러나 손상 후 7일 이내의 과도한 사용은 신경원의 손상을 더 증가시키는 것으로 나타났다(Humm 등, 1998).

뇌손상이후 가지돌기 성장이나 정지와 운동 행동의 회복 사이의 상관성을 밝히기 위해 실험이 이루어졌다(Kozlowski 와 Schallert 1998). 병변 후 경과 일수를 달리하면서 NMDA 수용체 길항제를 투여한 결과, 신경돌기의 성장이나 정지와 행동의 회복의 필연성에 의문이 제기되기도 하지만, 여기서는 회복 과정에 있어 시간 경과를 고려하는 것이 상당히 중요한 것으로 생각된다.

운동 행동의 기능적 회복은 피질 손상 이후 신경원 축삭 성장과 연접 형성의 증가와도 관련이 있었다(Stroemer 등, 1995).

### 3. 연접 강화와 신경영양성 인자(Neurotrophic factor)의 역할

신경세포에서 방출되는 신경영양성 인자는 신경원의 발달 및 유지, 신경의 손상 방지, 축삭 성장 유도, 연결 강화를 통해 최종적 기능 회복에 중요한 역할을 한다.

GDNF(glia cell line-derived neurotrophic factor)는 허혈성 손상 이후 내인성으로 증가하며, 신경원의 생존 촉진과 손상으로 부터의 보호 기능이 있다고 보고되었다(Wang 등, 1997). 또한 중대뇌동맥 결찰 후 Vitamin D(3)를 8일간 투여한 흰쥐에서 GDNF 수준이 증가하여 경색 부위를 줄여주는 신경보호적인 반응이 일어났다(Wang 등, 2000).

BDNF(brain-derived neurotrophic factor)에 초점을 맞춘 연구(Korte 등, 1996)에서도 BDNF가 활동의 존성 연결 가소성에 중요한 역할을 하는 것을 밝혔는데, 유전자 조작으로 BDNF 발현이 소실된 쥐(knockout mice)에서는 해마에서의 장기 강화(long-term potentiation: LTP)가 유의하게 약화된 것으로 나타났으며, 약물적 처치로 인한 BDNF의 복구로 LTP가 다시 강화되는 것을 보였다.

Kolb 등(1996)의 연구에서는 신경 성장 인자(Nerve Growth Factor: NGF)가 피질 손상 후 가지돌기 위축(atrophy)을 막아서 기능회복에 도움이 되는 것이 밝혀졌다. Armin Blesch에 의하면, 다양한 퇴행성 모형에서 NGF(nerve growth factor)의 능력에 대한 연구가 진행되어오고 있다. 예를 들어, 중추신경계의 국소적 손상 이후, 콜린성 신경원은 NGF에 의해 구조될 수 있다. 그러나, 인간에서의 임상적 시도에서, NGF 투여는 통증과 같은 부작용이 유발되는 것으로 밝혀져(Cramer, 2000) 외인성 신경전달물질의 투여가 임상적으로 뇌손상 환자에게 도움이 될 수 있는 길은 아직 멀다고 볼 수 있다.

### Ⅲ. 피질 지도의 재조직화

Merzenich 등(1983)이 원숭이를 대상으로 한 연구에서 대뇌 감각피질의 재조직화(reorganization)를 보고한 이후 피질 지도가 재구성될 수 있다는 여러 가지 실험이 실시되었다. 한 손가락의 감각 입력을 제한하였을 때, 그 손가락의 감각을 담당하고 있던 대뇌 피질 감각 영역은 아무일도 하지 않고 있는 것이 아니라 그 옆에 인접한 손가락의 감각을 맡게되는 것을 보여준 이 실험은 뇌의 각 영역이 일정한 신체 구조를 담당하고 있으며 그것이 정형화되어있다는 이전의 개념들을 재조직화

하였다.

그 이후로도 영장류를 대상으로 Merzenich 등(1993)은 감각 피질의 재조직화를 연구하였다. 감각 피질의 재조직화뿐 아니라 운동 피질의 재조직화도 연구되었다(Donoghue 등, 1990). 말초 운동 신경 병변이 있을 때 그 운동 신경을 담당하던 대뇌 운동 피질은 더 이상 원래의 표적 근육에 운동 출력을 할 수 없게 되고 그에 따라 인접 근육에 운동 출력을 할 수 있다는 것이다. 즉, 감각(구심성)이든 운동(원심성)이든, 말초의 변화에 따라 중추가 적응하여 재조직화되는 것이다.

이런 현상은 인간의 운동계에서도 일어난다. 임상적으로 인간의 뇌 지도(mapping)를 작성하는 방법은 뇌영상 기술 방법을 이용하는데, 여러 연구 결과들의 이해를 돕기위해 한가지 방법을 소개하고자 한다. 여러 가지 기술 중 TMS(transcranial magnetic stimulation)은 빠르게 변화하는 자기장을 이용해 대뇌피질을 활성화시키는 것이다(Cramer와 Bastings, 2000). 자기장은 통증 없이 조직을 투과하여 전류를 일으켜서 신경세포나 축삭을 탈분극시킬 수 있다. 운동 기능과 관련하여 이런 자극은 직접적으로 또는 간접적으로 피질-피질 연결을 통하여 피질-척수 연결을 흥분시킬 수 있다(Amassian 등, 1995). 표적 근육에서 일어나는 반응은 그 근육의 표면 위에서 기록되는데 이것을 운동 유발 전위(Motor Evoked Potentials: MEPS)라 한다. 즉, 대뇌의 운동 피질에 해당하는 머리의 두피 위에서 자기장 자극을 가하면 그 피질이 담당하고 있는 근육 부위에서 반응이 나타나는 원리를 이용하여, 뇌 지도를 그리는 것이다.

Cohen 등(1991)은 외상성, 수술적 또는 선천적으로 주관절 부위의 상지 절단 환자를 대상으로 TMS를 이용해 연구하였다. 실험 결과 절단부 말단 바로 근위쪽 근육을 담당하고 있는 운동 영역은 반대쪽 해당 근육을 담당하고 있는 영역보다 더 넓은 것으로 나타났다. 이런 결과는 절단부 근위의 근육에 대한 운동 피질이 절단된 신체 부위의 영역으로 확장된다는 생각과 일치한다.

인간에서 운동 출력의 빠른 조정(modulation)이 어떻게 일어나는지를 보기 위하여, 체지 분절의 가역적 탈구심화(deafferentation)를 이용한 연구가 실시되었다. 가역적 탈구심화는 혈압측정용 커플을 이용하여 일시적 허혈성 신경 차단(ischemic nerve block)을 일으키거나 국소적 마취를 이용하였다(Brasil-Neto 등, 1992, 1993). 일시적으로 마취된 전완의 근위부 근육으로부터 TMS까지의 운동 유발 전위의 진폭은 마취 시작 후 몇

분 이내에 증가하였고, 마취가 끝난 이후에는 되돌아왔다. 반면에 다른 과정에서는 훨씬 더 긴 시간이 걸렸다. 그러므로, 어떤 변화는 아주 빨리 일어날 수 있고 또 어떤 변화는 아주 느리게 일어날 수 있으며, 이것을 통해 이들 현상에도 여러 가지 유형이 있다는 것을 알 수 있다.

#### IV. 운동 행동과 운동 학습(motor learning)

학습(learning)은 뇌의 변화를 의미하기 때문에 가소성은 학습에 반드시 필수적이다. 뇌가 학습하는 동안, 뇌는 변화하고 이것과 유사한 변화가 손상으로부터의 회복에도 일어나는 것으로 보인다.

영양류에서 국소적 허혈성 경색 이후에 운동 피질의 재조직화가 일어나며 이것은 약화된 신체 부위의 적절한 사용을 필요로 한다는 연구가 있었다(Nudo와 Milliken, 1996; Nudo 등, 1996). 이들은 병변 후 회복과 관련하여 피질 지도 변화를 보고했는데, 뇌졸중 이후 뿐만 아니라 정상 동물에서도, 이들 지도의 성질은 행동적 경험에 영향을 받는다는 것이다. 국소 경색 이후 반복적인 훈련은 신체 일부의 운동 피질 지도 영역을 증가시킬 수 있다. 비숙련된 과제의 단순 반복보다는 숙련된 과제일 때가 운동 피질 지도에 영향을 주는 운동 경험이 된다.

피질 변화는 행동 유형의 변화로부터 일어나며, 이 사실은 물리치료에 있어 아주 중요한 고려 사항이다. 인간에서 이 문제를 조사하기 위하여 Pascual-Leone 등(2001)은 국소 TMS를 이용하여 시각장애를 가진 사람 중 점자를 읽는 근과 읽지 못하는 대조군에서 양측성으로 첫 번째 배측 골간근(first dorsal interosseus : FDI)과 소지내전근(adductor digiti minimi : ADM)에 표적이 되는 운동 피질 영역의 자세한 지도를 완성하였다. 대조군에서, 오른쪽과 왼쪽의 FDI와 ADM의 운동 피질 영역에는 유의한 차이가 없었다. 그러나, 점자를 읽는 시각 장애인에서는, 점자를 읽을 때 사용하는 손에서 FDI의 피질 영역이 반대쪽 손이나 대조군의 손에서 보다 유의하게 더 큰 것으로 나타났다. 반대로, 점자를 읽는 쪽 손의 ADM의 피질 영역은 반대편 손이나 대조군 손에서 보다 유의하게 더 작았다. 이 결과는 능숙하게 점자를 읽는 손가락에 대한 운동 피질 영역이 다른 손가락의 피질 영역까지 확장된 것을 나타낸다.

반대로, Liepert 등(1995)은 말초 신경 병변 없이 발목 관절에 편측 고정을 한 환자들을 대상으로 하여 피질 가소성을 연구하였다. 손상받지 않은 쪽 다리와 비교해서 활동하지 않는 전경근(tibial anterior muscle)의 운동 피질 영역은 감소하였는데, 척수 흥분성이나 운동 역치에는 변함이 없었다. 대뇌 운동 피질 영역은 사용에 따라 증가하거나 감소하였다.

이러한 변화가 얼마나 빨리 일어나는가를 알아보기 위해, 운동 학습이 조사되었다. 정상인을 대상으로 5일 간 손으로 어떤 과제를 숙련되게 학습하는 동안 손의 운동 피질 representation를 관찰했다(Pascual-Leone 등, 1995)은, 대상자들이 피아노 건반위에서 다섯손가락 운동이 숙련되어갈수록, 손의 운동 피질 영역 크기(또는 흥분성)는 증가하였다. 단순한 손의 사용에서는 비슷한 변화가 일어나지 않기 때문에 이런 변화는 학습의 숙련도에 달려있는 것으로 보인다.

#### V. 뇌손상 환자의 물리치료

과거 수십년간 뇌 손상 환자에 대한 물리치료는 반사 이론이나 수직 계층적 운동 조절 이론들을 바탕으로 하였으나 이에 대한 비판으로 동적 시스템 이론이 제기되면서(Lister, 1991) 이십세기 후반에는 물리치료 접근법들에도 상당한 변화가 일어나기 시작했다. 보다 효과적인 평가와 치료를 위해 운동 행동(motor behavior), 운동 조절(motor control), 운동 학습(motor learning), 운동 발달(motor development), 생역학(biomechanics), 신경생리(neurophysiology) 등이 전체적으로 수용되면서 전통적 치료기법들을 바탕으로 수정, 보완된 치료적 접근법들이 발전되고 있다.

뇌손상 환자에 있어 운동 조절에 대한 치료적 효과를 말초적으로 근골격계나 환경에만 목적을 두거나 중추적으로 신경계에만 목적을 두는 과거의 근재교육(muscle re-education)이나 촉진 모형(facilitation model)과는 달리, 시스템 이론의 과제 지향적 모형(task-orientation model)에서는 운동 조절이 근육이나 운동 패턴보다는 과제 중심적 또는 기능적 행동을 위주로 조직화된다고 본다(Horak, 1991). 대뇌 반구가 변화하는 환경과 과제 요구에 대해 운동 시스템을 최대한 효율적으로 준비시키는 역할을 하며(Carr & Shepherd, 1990), 운동의 생태 이론들(ecologic theories)과 시스

템 모형의 운동 조절에서는 수행자와 환경 사이의 상호작용을 강조하였다(Saltzman과 Kelso, 1987). 따라서 현재의 물리치료에서는 뇌손상 환자의 치료에 있어 운동 행동을 유도하는 학습 과정이나 환경이 주요 요인으로 고려되고 있다.

가소성의 원리를 이용하여, 자발적인 회복을 향상시키는 것은 가능하다. 한가지 간단한 점은 체지의 사용이 피질 영역을 획득하거나 유지하는데 중요하다라는 것이다. 물리치료에서는 약화된 체지의 기능을 향상시키는 것 뿐만 아니라 주로 일상적인 생활에서의 과제를 수행하는 것이 강조된다. 만약 약화된 체지를 운동시키지 않는다면, 손상에 손상이 더해질 것이고 그 체지의 피질 영역은 이렇게 사용하지 않는 것으로 인해 더 축소될 것이다.

환자들은 훌륭한 물리치료를 받을 수도 있지만, 이러한 방법들이 신경학적 향상을 촉진시킨다는 실제적이고 가치있는 증거는 극소수에 지나지 않는다.

Liepert 등(2001)은 뇌졸중 환자의 물리치료를 통한 운동 피질 가소성에 대한 연구를 발표했다. 아급성기에 있는 9명의 뇌졸중 환자를 대상으로 치료를 통해 이끌어지는 가소적 변화를 조사하였는데, 이 환자들은 1주 동안 전통적 물리치료에 참가했으며, 그 다음 주는 전통적 물리치료와 강제-사용 치료(forced-use therapy)를 병행했다. 국소 TMS를 이용하여 단무지의외전근(abductor pollicis brevis)의 운동 출력 영역을 측정하였는데, 치료 전, 첫 주후, 두 번째 주후에 각각 실시하였다. Nine Hole Peg Test와 Frenchay Arm Test를 이용하여 운동 수행력도 평가되었으며, 악력계를 이용해 근력도 측정되었다. 치료전 마비측 손 근육의 대뇌 피질 영역은 반대쪽과 비교하여 유의하게 작았다. 이런 차이는 첫 주 물리치료 후에도 계속되었다. 그러나, 강제-사용 치료 이후 손상측 대뇌반구에서 운동 출력 지도는 유의하게 넓어졌다. 운동 피질 흥분성의 증가와 함께 손의 기민성(dexterity)도 유의하게 향상되었다. 두 주 동안의 치료를 통해, 운동 출력 지도는 손상받지 않은 쪽 대뇌반구와 비교하여 손상받은쪽 대뇌반구에서 더 많이 변경되었다. 이런 결과로부터 강제-사용 치료와 전통적 물리치료를 병행하는 것이 전통적 물리치료 단독으로 실시했을 때와 비교하여 운동 피질을 더 활성화시키고 운동 수행력을 증가시킨다고 하였다. 물론 이 연구는 물리치료학자가 아닌 신경학과에서 발표되었는데, 첫 번째 주에 이어 두 번째 주의 치료라는 이 연구 설계에서 시간 경과에 따른 운동 학습이나 적응 등을 고려했는지는 의문이다.

이미 물리치료 임상 현장에서 오래 전에 시도되었던 마비측 사지를 강제적으로 이용하게하는 방법은 임상적인 장단점이 있으며, 과도한 강제적 사용은 보상적 움직임(compensatory movement)을 익히게 하거나 비마비측 사지에서의 연합 운동(associated movement)을 유발하여 정상에 가까운 기능회복에 오히려 방해가 될 수도 있음이 고려되고 있다. 수십 년 이상 임상 현장에서 수정되고 보완되며 발전해가는 물리치료를 개별적인 환자의 상태에 맞추어 가장 적절히 실시한 이후 이런 가소적 변화를 연구하는 일이 시대적으로 절실히 요구되고 있다. 또한 이러한 뇌피질 지도와 같은 신경 가소성의 평가를 통해 적절한 치료 방법이 선택되어질 수도 있을 것이다.

세포수준에서부터 뇌손상 환자에서의 운동 능력 향상에 이르기까지 활동 의존적 가소성이 연구되고 있는 이 시점(van Praag 등, 2000)에서 뇌손상 환자에게 이들이 가지는 감각 기능 장애까지 고려하여 가장 적합한 운동과 운동 적응 환경을 제공해줄 수 있는 것이 물리치료이다. 눈부시게 발전하고있는 뇌과학을 물리치료를 발전시키는 디딤돌로 이용한다면 뇌손상으로 인한 장애로 고통받고 있는 사람들에게 보다 더 나은 재활의 길로 안내할 수 있을 것이다.

따라서 뇌과학 연구자의 지식과 임상가의 경험이 서로 손잡고 나가는 것이 앞으로의 연구방향일 것이다.

## < 참고 문헌 >

- Amassian VE, Binkofski F, Pettigrew KD et al : Some positive effects of transcranial magnetic stimulation(abstract) Adv, Nerol, 67, 79-106, 1995.
- Brasil-Neto JP, Cohe LG, Pascual-Leone A et al : Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm:A study with transcranial magnetic stimulation, Neurology, 42, 1302-1306, 1992.
- Brasil-Neto JP, Vallis-Sole J, Pascual-Leone A et al : Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischemic nerve block, Brain, 116, 511-525, 1993.
- Cao Y, D'Olhaberriague EM, Vikingstad SR et al:

- Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis, *Stroke*, 29, 112-122, 1998.
- Carr JH, Shepherd RB : A motor learning model for rehabilitation of the movement-disabled. In: Ada L, Cannin C (Eds), *Key issues in neurological physiotherapy*, Butterworth Heinemann, 1990.
- Choi DW : Glutamate neurotoxicity and disease of the central nervous system. *Neuron*, 1, 623-624, 1988.
- Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW et al : Motor reorganization after upper limb amputation in man, *Brain*, 114, 615-627, 1991.
- Cramer SC : Stroke recovery: how the computer reprograms itself, *Mole Medi Today*, 6, 301-303, 2000.
- Cramer SC, Bastings EP : Mapping clinically relevant plasticity after stroke, *Neuropharm*, 39, 842-851, 2000.
- Donoghue JP, Suner S, Sanes JN : Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats II. Rapid reorganization following motor nerve lesions(abstract), *Exp. Brain Res*, 79, 492-503, 1990.
- Hallett M: Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke, *Brain Research Review*, 36, 169-174, 2001.
- Horak FB: Assumptions underlying motor control for neurologic rehabilitation, In: Lister MJ(Ed) *Contemporary management of motor control problems-proceedings of the II STEP Conference*, Virginia, Bookcrafters, 1991.
- Humm JL, Kozlowski DA, James DC, Gotts JE, Schallert T: Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period, *Brain Research*, 783, 286-292, 1998.
- Jones TA, Kleim JA, Greenough WT : Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats:a quantitative electron microscopic examination, *Brain Res*, 733, 142-148, 1996.
- Jones TA, Schallert T: Use-dependent growth of pyramidal neurons after nuocortical damage, *The Jour of Neurosci: the offical journal of the Society for Neuroscience*, 14, 2140-2152, 1994.
- Kolb B, Cote S, Ribeiro-Da-Silva A et al: Nerve growth factor treatment prevents dendritic atrophy and promotes recovery of function after cortical injury, *Neuroscience*, 76, 1139-1151, 1996
- Korte M, Staiger V, Griesbeck O et al : The involvement of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal long-term potentiation revealed by gene targeting experiments (abstract), *Journal of Physiology*, 90, 157-164, 1996.
- Kozlowski DA, Schallert T: Relationshipment between dendritic pruning and behavioral recovery following sensorimotor cortex lesions, *Behav Brain Res*, 97, 89-98, 1998.
- Liepert J, Uhde I, Gr FS et al : Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study, *Jour of Neuro*, 248, 315-321, 2001.
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP : Changes of cortical motor area size during immobilization, *Electroencephalogr, Clin.Neurophysiol*, 97, 382-386, 1995.
- Lister MJ : Contemporary management of motor control problems-proceedings of the II STEP Conference, Virginia, Bookcrafters, 1991.
- Merzenich MM, Kaas J, Wall JT et al : Topographic reorganization of somatosensory deafferentation, *Neuroscience*, 8, 33-55, 1983
- Merzenich MM, Jenkins WM: Reorganization of cortical representatiooonns of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and

- experience, *J. Hand Ther.*, 6, 89-104, 1993.  
 In: Hallett M: Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke, *Brain Research Review*, 36, 169-174, 2001.
- Mittmann T, O M, Zilles K et al : Long-term cellular dysfunction after focal cerebral ischemia: in vitro analysis, *Neuroscience*, 85, 15-27, 1998
- Neumann-Haefelin T, Bosse F, Redecker C : Upregulation of GABAA-receptor  $\alpha$ - and  $\alpha$ 2-subunit mRNAs following focal ischemic cortical lesion in rats, *Brain Res.*, 816, 234-237, 1999.
- Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F et al : Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct, *Science*, 272, 1791-1794, 1996.
- Nudo RJ, Milliken GW : Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys, *J. Neurophysiol.*, 75, 2144-2149, 1996.
- Pascual-Leone, Cammarota A, Wassermann EM, et al : Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers, *Ann. Neurol.* 34, 33-37, 1993, In: Hallett M: Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke, *Brain Research Review*, 36, 169-174, 2001.
- Pascual-Leone, Dang N, Cohen LG et al : Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills, *J. Neurophysiol.*, 74, 1037-1045, 1995.
- Saltzman E, Kelso JAS : Skilled action: A task-dynamic approach, *Psychological Review*, 94, 84-106, 1987.
- Schinder AF, Poo M-m : The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity, *Trends Neurosci.*, 23, 639-645, 2000.
- Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE : Neocortical neural sprouting, synaptogenesis and behavioral recovery after neocortical infarction in rats, *Stroke*, 26, 2135-2144, 1995.
- Van Praag H, Kempermann G, Gage FH : Neural consequences of environmental enrichment (abstract), *Nat Rev Neurosci.* 1(3), 191-198, 2000.
- Walton: Neuronal death and survival in two models of hypoxic-ischemic brain damage, *Brain Res Rev.* 29, 137-168, 1999.
- Wang Y, Chiang T, Su T et al : Vitamin D3 attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats, *Neuropharmacology*, 39(5), 873-880, 2000.
- Wang Y, Lin SZ, Chiou AL et al : Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against ischemia-induced injury in the cerebral cortex, *The Journal of Neuroscience, the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(11), 4341-4348, 1997.
- Witte OW, Bunchkramer-Ratzmann I, Schiene K et al : Lesion-Induced network plasticity in remote brain areas, *Trends Neurosci.* 20, 348, 1997.