

신경학적질환에서 경두개직류자극의 임상적용

강 사 윤

제주대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Clinical Applications of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological Disorders

Sa-Yoon Kang, MD

Department of Neurology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is non-invasive brain stimulation technique increasingly used for modulation of central nervous system excitability in humans. The use of non-invasive brain stimulation has significant advantages, such as not involving surgical procedures and having relatively mild adverse effects. In recent years there has been an exponential rise in the number of studies employing tDCS as a means of gaining an improvement on motor and cognitive function in patients with neurological diseases. In the present review, we will first introduce a brief background on the basic principles of tDCS. We also summarize recent studies with tDCS that aimed at enhancing behavioral outcome or disease-specific symptoms in patients suffering from stroke, movement disorders, Alzheimer disease, and epilepsy. Although outcomes of tDCS trials include some conflicting results, the evidence supports that tDCS might have a therapeutic value in different neurological conditions.

J Korean Neurol Assoc 35(2):63-71, 2017

Key Words: Brain, Excitability, Modulation, Transcranial direct current stimulation

서 론

신경계질환에서 비침습성 뇌자극을 사용하는 기본 배경은 피질 흥분성과 형성력(plasticity)을 조절할 수 있는 가능성이다. 비침습성 뇌자극에는 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation)과 경두개전기자극(transcranial electrical stimulation) 방법이 있으며 현재까지 신경과학 분야와 임상연구에서 가장 널리 이용되는 방법은 반복경두개자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation)과 경두개직류자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)이다. 경두개직류자극은 대략 15년 전에 비침습성 뇌자극 방법으로 도입되었고 국한된 뇌 영역과 지각, 인지, 운동 기능간의

연관성을 확립하는 연구에 이용되고 있다.^{1,2} 또한 최근에는 뇌졸중, 운동장애, 치매, 뇌전증, 통증 등의 다양한 신경계질환에서 치료효과가 보고되고 있다. 신경조절 약물과 유사하게 경두개직류자극은 안정신경망에서 활성을 유발하지 않고 자발적 신경 활성을 조절하는 역할을 한다. 결과적으로 경두개직류자극의 효과는 표적 신경망의 생리적 상태에 영향을 받는다.³ 따라서 경두개직류자극 적용 시 조절하려는 행위를 함께 수행하면 더 좋은 효과를 얻을 수 있다. 이런 특성이 이전에 보고된 연구 결과의 다양성에 영향을 주었을 가능성이 있다.^{4,5}

경두개직류자극을 이용하여 뇌 기능을 조절하는 전략은 두 가지 방법으로 구분된다. 첫 번째는 피질흥분성 또는 장기강화작용(long-term potentiation)과 유사한 기전을 증가시키는 방법이다.⁶ 뇌 국소 부위 신경세포의 흥분성을 증가시켜 활성화된 신경세포간의 장기강화작용 과정을 촉진하여 실행능력을 향상시킨다. 따라서 경두개직류자극으로 흥분성을 증가시키면 새로운 기술을 습득하거나 학습능력을 향상시킬 수 있는 생리적 상태를 유도할 수 있다.⁷ 다른 방법은 경두개직류자극을 이용하여 신경세포 활성을 억

Received September 9, 2016 Revised February 20, 2017

Accepted February 20, 2017

Address for correspondence: Sa-Yoon Kang, MD
Department of Neurology, Jeju National University School of Medicine,
102 Jejudaehak-ro, Jeju 63243, Korea
Tel: +82-64-754-8175 Fax: +82-64-717-1630
E-mail: neurokang@jejunu.ac.kr

제하는 것이다. 과다활동 상태로 인해 실행능력에 억제작용을 일으키는 부위를 억제함으로써 효과를 기대하는 것이다. 예를 들면 근긴장이상이나 뇌전증 환자에서 과다활동 피질 영역을 억제하여 증상을 감소시키는 효과를 얻을 수 있다.⁸

본 논문에서는 먼저 신경세포의 흥분성을 조절하는 경두개직류

자극의 신경생물학적 효과와 다양한 신경계질환 환자를 대상으로 한 연구들을 고찰하고자 한다. 그리고 신경학 영역에서 경두개직류자극 실험연구 성과와 향후 연구 방향에 대해 알아보하고자 한다. 본문에 인용된 연구에서 이용된 경두개직류자극 지표는 표에 정리하였다(Table).

Table. Lists of studies assessing the effects of tDCS in different neurological diseases

Author	Number of subject	Trial type	Modality examined	Stimulation polarity and electrode position	Reference electrode position	Current strength and duration
Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease						
Ferrucci et al. ⁵⁷	n=10	Randomized controlled cross over	Episodic memory	atDCS vs. ctDCS vs. sham, over temporoparietal area	Deltoid muscle	1.5 mA, 15 min
Boggio et al. ²⁶	n=10	Randomized controlled cross over	Episodic memory, WM, attention	atDCS over left DLPFC vs. atDCS over left temporal cortex	Right supraorbital	2 mA, 30 min
Boggio et al. ²⁷	n=15	Randomized controlled cross over	Episodic memory, WM, attention	atDCS over bilateral temporoparietal area	Deltoid muscle	2 mA, 30 min
Movement disorders: dystonia and Parkinson's disease						
Fregni et al. ³⁰	n=17	Randomized controlled cross over	Motor function	atDCS over M1 or DLPFC	Contralateral orbita	1 mA, 20 min
Boggio et al. ³²	n=18	Randomized controlled cross over	WM	atDCS of the left DLPFC vs. atDCS of M1	Contralateral orbita	1 vs. 2 mA, 20 min each
Benninger et al. ³¹	n=25	Randomized controlled between subject	Speed of gait, the UPDRS	Alternatively over M1 and prefrontal cortex	Mastoid	2 mA, 20 min
Buttkus et al. ³⁵	n=9	Randomized controlled cross over	Musician's dystonia	atDCS or ctDCS over M1	Right supraorbital	2 mA, 20 min
Young et al. ¹⁴	n=10	Open-label trial	Muscle activity, MTA	ctDCS over M1 of most affected hand	Contralateral M1	1 mA, 2 × 9 min, 20 min interval
Epilepsy						
Fregni et al. ³⁰	n=19	Between subject, randomized	Number of epileptiform discharge	ctDCS over epileptogenic focus	Silent area	1 mA, 20 min
Varga et al. ³⁸	n=5	Not controlled	Continuous epileptiform activity	ctDCS during sleep over the epileptic focus	Area of peak positivity	1 mA, 20 min
Post-stroke rehabilitation						
Fregni et al. ⁴³	n=6	Randomized controlled cross over	JTT	atDCS over ipsilesional M1	Contralateral orbita	1 mA, 20 min
Hummel et al. ⁴⁴	n=6	Randomized controlled cross over	JTT	atDCS over affected M1	Contralateral orbita	1 mA, 20 min
Hesse et al. ⁴⁰	n=10	Open pilot, no control	UE-FMS	atDCS over M1	Contralateral orbita	1.5 mA, 7 min
Monti et al. ⁵⁷	n=8	Randomized controlled cross over	Overt picture naming	atDCS vs. ctDCS over left frontotemporal area	Contralateral orbita	2 mA, 10 min

Table. Continued

Author	Number of subject	Trial type	Modality examined	Stimulation polarity and electrode position	Reference electrode position	Current strength and duration
Kim et al. ⁴¹	n=18	Randomized controlled between subject	FMS, Barthel index	atDCS over ipsilesional M1, ctDCS contralesional M1	Contralateral orbita	2 mA, 20 min
Lindenberg et al. ⁵⁰	n=20	Randomized controlled between subject	UE-FMS, Wolf motor function test	Dual tDCS: atDCS over lesioned, ctDCS over contralesional	Dual	1.5 mA, 30 min
Baker et al. ⁵⁴	n=10	Randomized controlled cross over	Overt picture naming	atDCS over left inferior frontal cortex	Contralateral orbita	1 mA, 20 min
Floel Baker et al. ⁵⁵	n=12	Randomized controlled cross over	Overt picture naming	atDCS vs. ctDCS over right temporoparietal area	Contralateral orbita	1 mA, 20 min
Fridriksson et al. ⁵⁵	n=8	Randomized controlled cross over	Overt picture naming	atDCS over left inferior frontal cortex	Contralateral orbita	1 mA, 20 min
Kumar et al. ⁴⁷	n=14	Randomized controlled between subject	Dysphagia severity scale	atDCS over sensorimotor swallowing area	Contralateral orbita	2 mA, 30 min
Bolognini et al. ⁵¹	n=14	Randomized controlled between subject	JTT, hand grip strength, FMS	Dual tDCS: atDCS over lesioned, ctDCS over contralesional	Dual	2 mA, 40 min
Stagg et al. ⁴²	n=13	Randomized controlled cross over	Visually cued response time, grip force	atDCS over ipsilesional M1 vs. ctDCS over contralesional M1	Contralateral orbita	1 mA, 20 min
Yang et al. ⁴⁸	n=16	Randomized controlled between subject	Functional dysphagia scale	atDCS over sensorimotor swallowing area	Contralateral orbita	1 mA, 20 min
Wu et al. ⁴⁶	n=90	Randomized controlled between subject	Modified Ashworth scale, FMS, Barthel index	ctDCS over ipsilesional M1	Contralateral shoulder	1.2 mA, 20 min
Rossi et al. ⁴²	n=50	Randomized controlled between subject	NIHSS score, FMS	atDCS over ipsilesional M1	Contralateral orbita	2 mA, 20 min

tDCS; transcranial direct current stimulation, atDCS; anodal tDCS, ctDCS; cathodal tDCS, M1; primary motor cortex, WM; working memory, MTA; motor tracking ability, UPDRS; Unified Parkinson Disease Rating Scale, DLPFC; dorsolateral prefrontal cortex, UE; upper extremity, FMS; Fugl-Meyer Score, NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale, JTT; Jebson Taylor Test of Hand Function

본 론

1. 경두개직류자극의 신경생리에 대한 이해

경두개직류자극에 이용되는 장치는 일정한 전기 전류를 전달할 수 있는 전류발생기와 두 개의 전극으로 구성되어 뇌자극 장치 중 가장 단순하다. 전류발생기는 9볼트 건전지로 충전이 가능하여 전원을 연결하지 않고 휴대용으로 사용이 가능하다. 식염수에 충분히 적신 스폰지를 중간에 위치시킨 전극을 원하는 자극 위치의 두 피에 밀착시켜 부착한다. 부착된 전극은 실리콘이나 신축성 있는

밴드로 고정시키는 것이 중요한데 밀착시키는 힘이 강해지면 전극과 두피 사이의 전기저항이 줄어들게 된다. 다른 비침습성 뇌자극과 달리 경두개직류자극은 신경세포막 탈분극을 유도하지 않고 안정막전위 변위를 일으켜 신경연결망 활성을 조절한다. 극성에 따른 안정막전위의 변화가 낮은 강도의 직류 전류로 피질흥분성을 유발하는 일차적 기전이다.⁹ 하지만 경두개직류자극의 효과가 자극 후 1시간 가량 지속되므로 단순히 신경세포막전위의 변화만으로 설명하기는 어렵다. 후속 연구에서 밝혀진 것은 경두개직류자극이 시냅스 미세환경에 변화를 일으켜 NMDA수용체 시냅스 강화를 유도하고 GABA (gamma-Aminobutyric acid)활성에 변화를

일으킨다.¹⁰

지속적인 전기장은 모든 신경전달물질과 수용체의 극성을 변화시키는 전기적 특성을 갖고 있으므로, 경두개직류자극은 지속적인 신경화학적 변화를 유도하여 신경세포 기능에 영향을 준다. 이러한 변화는 자기공명분광법을 이용한 연구에서 양극(anode) 경두개직류자극 후 myoinositol은 상당히 증가하지만 n-acetyl-aspartate 수준은 변화를 보이지 않는다.¹¹ 경두개직류자극의 효과는 직접적 영향뿐만 아니라 간접적 영향도 관찰된다. 비록 경두개직류자극의 분극(polarizing) 영향은 일반적으로 자극이 가해지는 전극 부위에 국한되지만 기능적 효과는 자극 부위를 넘어서 지속된다. 예를 들면, 전운동피질에 양극 경두개직류자극을 시행하면 동측 운동피질의 흥분성을 증가시키며, 일차운동피질의 자극은 반대측 운동피질의 억제 효과를 얻을 수 있다.¹² 이러한 효과는 기능자기공명영상이나 뇌파를 이용한 연구에서 자극 지점 이외의 부위에서도 광범위한 변화를 유발하는 것을 확인할 수 있다. 경두개직류자극은 자극 부위 피질에 가장 큰 영향이 있지만 신경세포간 회로망을 통해 다른 부위에도 영향을 줄 수 있다. 하지만 이러한 영향이 어떻게 전달되는지, 그리고 경두개직류자극의 치료효과가 자극 부위 피질의 흥분성 변화에 의한 것인지 또는 다른 피질이나 피질하 조직의 이차적 변화를 통해 유발되는 것인지에 대한 해결되지 않은 의문이 남아 있다.

2. 경두개직류자극의 신경생물학적 효과

1) 경두개직류자극에 의한 흥분성 변화

동물 연구에서 피질에 직접 양극 자극을 가하면 안정막전위가 양성으로 변화되고, 반면에 음극(cathode)자극은 과다분극(hyperpolarization)을 유발하며, 자극에 충분한 기간이 주어지면 효과가 자극 이후에도 유지된다.^{13,14} 사람에서도 경두개직류자극을 일차운동피질에 적용하면 양극 자극은 신경 흥분성을 증가시키고, 반면에 음극 자극은 흥분성 감소를 일으킨다. 이러한 변화는 경두개자기자극을 이용한 운동유발전위를 통해 확인할 수 있다.^{2,15} 시각피질에서도 시각유발전위나 경두개자기자극 유발 설파시(phosphine)를 통해 비슷한 결과를 확인할 수 있다.¹⁶ 기능자기공명영상법을 이용한 연구에서 양극 자극은 혈액산소수준의존(blood oxygen level-dependent, BOLD) 신호를 증가시키고, 음극 자극은 감소시킨다.¹⁷ 경두개직류자극의 효과를 평가하는 다른 방법으로 뇌파, 근접적외선분광법이 있으며 경두개자기자극이나 기능자기공명영상법에 비해 시간해상력이 우수하다. 기능적으로 연결되어 있지만 자극 위치에서 먼 피질하 부위에도 경두개직류자극의 영향을 받을 수 있다. 경두개직류자극은 자극 부위의 극성에 따라 뇌기능에 다

양한 영향을 줄 수 있으며, 비교적 피질의 국소 부위에 가해진 자극으로도 뇌 전반에 광범위한 변화를 유발할 수 있다.^{17,18}

2) 경두개직류자극에 의한 흥분성 변화에 영향을 주는 인자

첫 번째, 자극 강도가 흥분성에 영향을 준다. 낮은 강도(1 mA)로 자극하면 일반적인 극성 특성에 따라 흥분성의 변화를 일으키지만, 높은 강도(2 mA)에서는 양극과 음극 모두에서 흥분성의 증가를 유발한다.¹⁹ 두 번째 인자는 과제 수행 여부가 운동피질의 흥분성 조절에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 인지 관련 과제를 경두개직류자극과 함께 수행하면 양극 자극에서는 흥분성이 증가하고 음극 자극에서는 흥분성이 감소되지만, 운동 과제를 함께 수행했을 때에는 양극과 음극 자극 모두에서 흥분성이 감소한다 (Fig.).²⁰ 세 번째는 유도된 흥분성 변화의 신뢰도가 개별 환자 내에서도 자극 세션마다 일정하지 않은 것이다. 이러한 가변성은 신경전달물질 효율성의 차이와 관련이 있을 수 있다. 환자 사이의 가변성은 신경전달물질에 영향을 줄 수 있는 약제를 복용하거나 검사 시간이 영향을 줄 수 있다. 경두개자기자극과 마찬가지로 하루 중 자극 시간이 운동피질 형성력에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 또한 자극 이전의 피질 상태가 피질흥분성에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 음극 자극 후에 흥분성 반복경두개자기자극을 시행하면 오히려 흥분성이 감소하는 결과를 얻는다.²¹

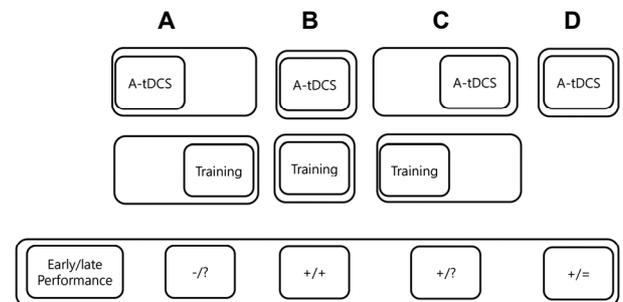


Figure. Effects of timing of A-tDCS in relation to motor training sessions. Depicted is the relation of anodal tDCS sessions to training sessions in the time domain. (A) A-tDCS application before training has decreased effect in early motor performance. (B) Simultaneous A-tDCS and training promotes improvement in motor performance and motor learning. (C) A-tDCS application after training promotes improvement in early motor performance. (D) A-tDCS application without training promotes improvement in early motor performance, but has no effect in delayed performance. The effect on early and delayed motor performance of each stimulation is shown (-; decrease, =; unchanged, +; increase, ?; not investigated). A-tDCS: anodal transcranial direct current stimulation.

3) 신경전달물질과 조절인자

나트륨통로 또는 칼슘통로차단제는 양극 자극에 의한 피질흥분성을 감소시키거나 제거하는 것으로 알려져 있다. 반면에 같은 약제라도 음극 자극에는 흥분성 변화에 영향을 주지 않는데 음극 자극이 신경세포의 과다분극을 일으켜 나트륨 및 칼슘통로의 불활성화와 관련이 있는 것으로 추정된다.²² 경두개직류자극의 흥분성 조절이 신경전달물질에 의한 시냅스 활성을 통해 유발되는 것으로 많은 연구에서 밝혀졌다. 양극 자극은 억제성 신경전달물질인 GABA에 의한 신경전달을 억제하고 음극 자극은 흥분성 신경전달물질로 알려진 글루탐산염(glutamate) 작용을 억제한다. 이외에도 경두개직류자극은 아세틸콜린, 세로토닌, 도파민계에 작용하여 신경세포 형성력에 영향을 주어 치료효과를 갖는다. L-dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine)를 투여하면 양극 자극에 의한 전형적인 흥분성 증가에 반대로 작용하고, 음극 자극에 의한 흥분성 감소를 연장시킨다. 반면에 세로토닌재흡수억제 약물을 투여하면 음극 자극의 음극 자극의 억제 효과에 반대로 작용하고, 양극 자극에 의한 흥분성 증가를 연장시킨다.²¹⁻²³

3. 경두개직류자극의 임상적 적용

1) 경도인지장애와 알츠하이머병

새로운 기억을 형성하는 능력의 결손을 보이는 기억소실이 경도 인지장애와 알츠하이머병의 특징이다. 약물치료의 제한적 효과로 인해 경두개직류자극을 포함한 비약물적 치료 전략이 이전부터 시도되었다. 건강한 노인을 대상으로 오른쪽 두정측두피질에 양극 경두개직류자극(1 mA, 20분)을 이용한 교차연구에서 거짓 자극에 비해 일주일 후 기억회상의 개선을 보였다.²⁴ 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 무작위교차연구에서 양쪽 두정측두피질에 양극, 음극 (1.5 mA, 15분), 거짓 자극을 전달하고 30분 후에 인지지역과 시각 집중과제 효과를 평가하였다. 이 연구에서 양극 자극 후 단어인지 기억의 정확도가 자극 전에 비해 높아졌지만 음극 자극에는 오히려 감소하였고, 거짓 자극에는 변화가 없었다. 하지만 시각집중 반응시간은 모든 자극에서 변화를 보이지 않았다.²⁵ 양극 경두개직류 자극만을 이용한 다른 무작위교차연구는 왼쪽 뒤통전두엽과 측두피질에 30분간 2 mA를 각각 세 차례 전달하고, 각 세션마다 숫자주의력, 시각인지지역과제, 단어간섭과제를 수행하였다. 거짓 자극에 비해 측두와 전전두엽피질 양극 자극 후에 시각인지지역과제의 상당한 개선 효과가 관찰되었다.²⁶ 경두개직류자극의 장기간 효과를 평가하기 위해 2 mA의 양극 자극을 30분간 다섯 차례 양쪽 두정측두피질에 전달한 연구에서 시각인지지역과제 수행이 상

당히 개선되었고, 이 효과는 4주간 지속되었다.²⁷ 알츠하이머병의 신경자극에 대한 문헌 고찰에서 경두개직류자극의 치료효과에 대한 근거가 제시되었고, 이를 근거로 후속 연구의 필요성을 제안하였다.²⁸

경두개직류자극의 인지기능 개선 효과는 고무적이지만 학습능력이나 기억정확도에 대한 효과는 분명하지 않다. 또한 자극의 강도나 시간이 연구마다 차이가 있어서 가장 효과적인 자극 지표도 아직 확립되어 있지 않다. 많은 연구에서 30분간 2 mA의 자극강도를 이용하였지만, 치매 환자에서 이 지표의 피질 흥분성에 대한 효과도 충분히 입증되지 않았다. 기준전극의 부착 부위, 양쪽 또는 한쪽 자극의 효과 비교, 그리고 경두개직류자극 시 과제 수행의 효과에 대한 향후 임상연구가 필요하다.

2) 운동장애

파킨슨병은 운동증상(안정시떨림, 경축, 운동완만, 자세불안정)과 인지기능장애와 같은 비운동증상을 특징으로 한다. 파킨슨병에서 도파민 부족으로 인한 기저핵 기능장애가 보상적으로 피질흥분성을 증가시키므로, 양극 경두개직류자극을 이용하여 피질흥분성을 증가시키면 보상기전을 강화하여 운동 기능의 개선을 기대할 수 있다.²⁹ 2006년에 진행된 첫 연구는 약을 복용하지 않은 파킨슨병 환자의 일차운동피질에 양극 경두개직류자극(1 mA, 20분)을 적용하였고, 통합파킨슨병척도와 반응시간을 평가하여 거짓 자극에 비해 상당한 운동 기능 개선 효과를 보였다.³⁰ 양극 경두개직류자극을 운동피질과 전전두엽피질을 8차례 교차 자극한 연구에서 보행속도와 운동완만의 개선을 보였으나, 통합파킨슨병척도와 반응시간은 변화가 없었다.³¹ 파킨슨병 환자에서 작업기억의 개선 효과를 평가한 연구는 왼쪽 뒤통전전두엽과 일차운동피질을 각각 1 mA와 2 mA의 강도로 양극 경두개직류자극을 적용하였다. 거짓 자극에 비해 2 mA의 강도로 뒤통전전두엽에 자극을 받은 환자에서 과제 정확도로 평가한 작업기억의 상당한 개선을 보였다.³² 하지만 파킨슨병 환자를 대상으로 한 6개 연구를 포함한 메타분석은 경두개직류자극의 치료효과에 대한 증거가 충분하지 않음을 보고하였다.³³

근긴장이상은 감각운동 이상과 부적응 형성력의 결과로 다양한 신경축에서 발생하는 탈억제와 관련이 있다. 따라서 음극 경두개직류자극을 이용하여 피질흥분성을 억제하는 치료가 도움이 될 수 있다. 하지만 정상인에서 흥분성을 억제하는 음극 경두개직류자극이 근긴장이상 환자에서는 실제로 피질흥분성을 증가시켰다.³⁴ 실제 근긴장이상 환자를 대상으로 한 연구에서 양극과 음극 경두개직류자극 모두 거짓 자극에 비해 근긴장이상 증상의 개선 효과가

없었다.^{35,36} 근긴장이상은 더 정교한 자극 지표 개발이 필요하며 단순히 피질흥분성을 높이거나 억제하는 것만으로는 충분한 효과를 기대하기 어렵다. 하지만 파킨슨병에서는 운동 증상 및 인지기능 개선 효과가 있으므로 더 많은 환자를 대상으로 후속 연구가 필요하다.

3) 뇌전증

뇌전증 환자에서 항경련제 치료 효과는 신경세포 흥분성을 감소시켜 경련 발생을 억제하는 것이므로, 약물에 반응하지 않는 환자에서 음극 경두개직류자극의 치료효과를 기대할 수 있다. 피질 기형이 있는 약물 불응 뇌전증 환자에서 뇌전증유발 부위에 음극 경두개직류자극(1 mA, 20분)을 시행한 연구에서 거짓 자극에 비해 치료군에서 뇌전증모양방전이 의미있게 감소하였고 경련 횟수도 감소하였다.³⁷ 하지만 음극 경두개직류자극을 이용한 다른 연구에서는(1 mA, 20분) 뇌전증모양방전 감소 효과를 보이지 않았다.³⁸ 뇌전증 환자의 경두개직류자극 치료효과에 대한 문헌 고찰에서 6개 연구 중 5개에서 뇌전증모양방전의 감소를 보였고, 4개 연구에서 경련 감소 효과를 보였다. 또한 심각한 부작용 없이 비교적 안전한 뇌자극으로 밝혀졌다.³⁹ 비록 여러 연구에서 상반된 결과를 보이고 있지만 약물 치료에 반응하지 않는 뇌전증 환자에서 경두개직류자극은 경련을 감소시킬 수 있는 치료 방법으로 선택할 수 있다. 치료효과를 높일 수 있는 자극 지표를 확립하고 장기간의 임상 연구가 필요하다.

4) 뇌졸중

4.1 뇌졸중 후 운동장애 개선

뇌졸중 관련 경두개직류자극 연구는 뇌졸중 후 발생한 신경학적 결손의 재활 치료에 집중하고 있다. 일반적인 치료 전략은 양극 경두개직류자극을 이용하여 병변 부위의 활성을 촉진하거나 음극 자극으로 병변 반대편 부위의 과다활동을 억제하는 것이다. 10명의 아급성 뇌졸중 환자를 대상으로 시행한 예비연구는 양극 경두개직류자극(1.5 mA, 7분)을 일차운동피질에 적용하였고 3명에서 현저한 개선 효과를 보였다.⁴⁰ 하지만 더 많은 환자를 대상으로 한 후속 연구는 상반된 결과를 보였다. 병변 부위 일차운동피질에 양극(2 mA, 20분) 자극을, 병변 반대편에 음극(2mA, 20분) 자극을 10일간 시행하여 거짓 자극과 비교한 연구에서 6개월 후 음극자극을 받은 환자에서 의미있는 개선 효과를 보였다.⁴¹ 다른 연구는 병변 부위 일차운동피질에 양극 경두개직류자극(2 mA, 20분)을 5일간 적용하였으나 거짓 자극에 비해 운동기능의 개선을 보이지 않았다.⁴² 두 연구의 차이는 자극 동안 작업치료를 병행한 연구에서 경

두개직류자극의 치료효과를 보였다는 것이다.

뇌졸중에서 운동기능 개선 효과 연구는 대부분 만성 뇌졸중 환자에서 시행되었다. 첫 연구는 2005년에 발표되었고 진행된 두 연구는 모두 병변 부위 일차운동피질에 양극 경두개직류자극(1 mA, 20분)을 적용하여 운동기능 개선 효과를 보였다.^{43,44} 후속 연구에서도 양극 자극뿐 아니라 병변 반대편의 음극 자극에서도 의미있는 운동기능 개선을 보였다. 이러한 효과는 기능자기공명영상법을 이용한 연구에서 자극을 받은 운동피질과 기능적으로 연관된 부위의 피질 활성도의 증가와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.⁴⁵ 병변 부위 일차운동피질에 음극 경두개직류자극(1.2 mA, 20분)을 4주 동안 20회 적용한 연구에서 물리치료만 받거나 거짓 자극을 받은 환자에 비해 강직 완화 효과를 보였다.⁴⁶ 뇌졸중 후 삼킴근력이 발생한 환자에서 삼킴운동과 함께 양극 경두개직류자극(2 mA, 30분)을 병변 반대편 삼킴중추에 적용하였고, 거짓 자극에 비해 현저한 삼킴기능 개선을 보였다.⁴⁷ 병변측 삼킴중추에 양극 자극(1 mA, 20분)을 적용한 연구에서도 치료 3개월 후 의미있는 삼킴기능 개선을 보였다.⁴⁸ 또한 삼킴근력에 대한 8개 연구를 대상으로 한 메타분석에서 경두개직류자극의 치료효과에 대한 증거를 제시하였다.⁴⁹

병변측과 병변 반대편 일차운동피질에 각각 양극과 음극을 동시에 자극하는 이중 경두개직류자극(1.5 mA, 30분) 연구가 만성 뇌졸중 환자에서 시행되었다. 20명의 환자에서 5일간 작업치료를 병행한 연구에서 작업치료만 수행한 환자에 비해 현저한 운동기능 개선 효과를 보였고, 자극 종료 후 일주일까지 치료효과가 지속되었다.⁵⁰ 다른 이중 경두개직류자극(2 mA, 40분) 연구에서도 운동치료만 시행한 환자에 비해 좋은 치료효과를 보였고, 경두개자극 자극을 이용한 평가에서 이중 경두개직류자극 후 경뇌량 억제 감소와 병변측 피질척수로 흥분성의 증가를 확인하였다.⁵¹

뇌졸중 후 경두개직류자극의 운동장애 개선을 평가한 17개 연구에 대한 메타분석은 치료효과에 대한 분명한 증거를 제시하고 있다. 분석 대상에는 급성, 아급성, 만성 환자를 모두 포함하였고 세 가지 자극방법(병변측 운동피질의 양극 자극, 병변 반대편 음극 자극, 양측 자극) 모두에서 치료효과를 보였다.⁵² 하지만 다른 메타분석에서는 중등도의 마비가 동반된 만성 뇌졸중 환자에서만 경두개직류자극이 치료효과를 보였다.⁵³ 그러므로 아급성 뇌졸중 환자에서 경두개직류자극의 운동장애 개선 효과는 아직 명확하지 않아 대규모 후속 연구가 필요하다. 경도내지 중등도의 운동장애를 동반한 만성 뇌졸중 환자에서는 많은 연구에서 효과가 증명되었다. 특히 양극(병변측)과 음극(병변 반대측) 자극을 동시에 적용하는 이중 경두개직류자극이 단독 자극에 비해 일관되고 우월한 효과를 보였다. 하지만 중증 마비나 하지 마비가 있는 환자에서 경두개직

류자극의 치료효과는 더 많은 연구가 필요하다.

4.2 뇌졸중 후 언어장애 개선

정상인에서 언어 관련 피질에 양극 경두개직류자극을 적용하면 언어 영역 중 이름대기 기능의 개선을 보였다. 이 결과에 근거해서 뇌졸중 후 언어장애, 특히 명칭실어증이 동반된 환자에서 언어치료를 병행한 경두개직류자극 연구가 수행되었다. 명칭실어증이 있는 만성 뇌졸중 환자에서 기능자기공명영상을 이용하여 자극 부위를 결정된 후 양극 경두개직류자극(1 mA, 20분)을 언어치료와 병행하여 5일간 적용하였고, 거짓 자극에 비해 이름대기의 정확도가 개선되었다.⁵⁴ 다른 연구에서는 운동실어증 환자에서 양극 자극(1 mA, 20분)을 적용한 후 그림이름대기를 평가하였고, 거짓 자극에 비해 개선된 결과를 보였다.⁵⁵ 하지만 중등도 이상의 실어증이 동반된 환자에서는 언어증추가 있는 왼쪽 대뇌피질의 자극으로 충분한 효과를 기대하기 어렵기 때문에 오른쪽 대뇌반구의 상동 부위를 자극하는 연구가 시도되었다. 오른쪽 두정측두피질에 양극과 음극 자극(1 mA, 20분; 매일 2회씩 3일간)을 각각 적용하였고, 양극 자극이 거짓 자극에 비해 이름대기 기능의 호전을 보였다.⁵⁶ 따라서 심한 명칭실어증이 있는 환자에서 비언어 반구인 오른쪽 두정측두피질의 흥분성을 증가시켜 치료효과를 얻을 수 있다. 만성 운동실어증이 있는 뇌졸중 환자에서 양극과 음극 경두개직류자극(2 mA, 10분)을 왼쪽 전두측두피질에 적용하여 거짓 자극과 비교한 연구에서 음극 자극 후 그림이름대기의 정확도가 개선된 효과를 보였다.⁵⁷ 이 연구의 의미는 손상된 피질에 적용한 음극 자극이 실제로 흥분성 강화 효과를 보였다는 것이다.

많은 연구에서 양극 경두개직류자극이 언어 재활에 효과가 있음을 증명하였다. 하지만 2015년에 보고된 메타분석은 경두개직류자극의 치료효과에 대한 뚜렷한 증거가 없음을 보고하였다.⁵⁸ 대상 환자가 균일하지 않고 적용된 자극 방법도 이질적이므로 표준화된 자극 지침으로 언어장애 중증도가 비교적 비슷한 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다. 뇌졸중 환자에서 일상생활능력 개선에 대한 경두개직류자극의 치료효과는 9개 연구를 포함한 메타분석에서 근거가 충분하지 않은 것으로 보고하였다.⁵⁹

결론

경두개직류자극은 비침습성 뇌자극으로 신경과학 영역에서 많은 연구가 진행되고 있으며, 인지, 운동 및 학습 능력의 개선 효과에 대한 신경생리학적 근거를 제시하고 있다. 따라서 경두개직류자극이 다양한 신경계 질환과 관련된 기능상실을 개선시킬 수 있는 치료효과에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있다. 경두개직류

자극의 장점은 20-30분간 지속적으로 자극해도 안전하고, 자극 부위에 약간의 저림 증상 이외 부작용이 없으며 재활 훈련을 동시에 진행할 수 있다는 것이다. 또한 사용 방법이 비교적 쉽고 크기가 작아 휴대가 가능하며 장비 가격이 저렴하다. 실제 자극과 거짓 자극간의 차이가 적어서 무작위 이중맹검연구도 용이하게 수행할 수 있다.

신경계 질환에서 경두개직류자극은 뇌졸중 환자에서 운동기능 개선 효과에 대한 연구로 처음 적용되었고, 이후 신경변성질환, 운동장애, 뇌전증, 뇌졸중 후 언어장애에 대한 연구로 확장되었다. 여러 질환 중 가장 일관되고 도움이 되는 결과는 뇌졸중 후 운동재활 영역이다. 경두개직류자극이 일상적으로 다양한 신경계 질환의 치료에 이용될 가능성이 높다. 하지만 이질적인 연구 방법으로 인해 임상에 적용하기에는 아직 어려움이 있다. 그러므로 정확한 자극 지표와 부위에 대한 표준화와 적절한 대상 환자를 선별할 수 있도록 다기관 협력을 통한 대규모 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998;9:2257-2260.
2. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633-639.
3. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010;66:198-204.
4. López-Alonso V, Cheeran B, Río-Rodríguez D, Fernández-Del-Olmo M. Interindividual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul* 2014;7:372-380.
5. Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul* 2014;7:468-475.
6. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau E, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanism of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125:2238-2247.
7. Floel A, Cohen LG. Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis* 2010;37:243-251.
8. Floel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage* 2014;85:934-947.
9. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul* 2008;1:206-223.
10. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 2009;29:5202-5206.
11. Rango M, Cogiamanian F, Marceglia S, Barberis B, Arighi A, Biondetti

- P, et al. Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study. *Magn Reson Med* 2008;60:782-789.
12. Boros K, Poreisz C, Munchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci* 2008;27:1292-1300.
 13. Bindman LJ, Lippold OC, Fedfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 1964;172:369-382.
 14. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965;28:166-185.
 15. Pellicciari MC, Brignani D, Miniussi C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. *Neuroimage* 2013;83:569-580.
 16. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Manipulation of phosphate thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res* 2003;150:375-378.
 17. Turi Z, Paulus W, Antal A. Functional neuroimaging and transcranial electrical stimulation. *Clin EEG Neurosci* 2012;43:200-208.
 18. Polania R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 2012;33:2499-2508.
 19. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 2013;591:1987-2000.
 20. Antal A, Terney D, Poreisz C, Paulus W. Towards unraveling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2007;26:2687-2691.
 21. Filmer HL, Dux PE, Mattingley JB. Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends Neurosci* 2014;37:742-753.
 22. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011;17:37-53.
 23. Monte-Silva K, Liebetanz D, Grundey J, Paulus W, Nitsche MA. Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *J Physiol* 2010;588:3415-3424.
 24. Floel A, Suttrop W, Kohl O, Kurten J, Lohmann H, Breitenstein C, et al. Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging* 2012;33:1682-1689.
 25. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Spota S, Vergari M, Marceglia S, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71:493-498.
 26. Boggio PS, Khoury LP, Martins DC, Martins OE, de Macedo EC, Fregni F. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:444-447.
 27. Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, Martins D, Martins O, Vergari M, et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 2012;5:223-230.
 28. Nardone R, Holler Y, Tezzon F, Christova M, Schwenker K, Golaszewski S, et al. Neurostimulation in Alzheimer's disease: from basic research to clinical applications. *Neurol Sci* 2015;36:689-700.
 29. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994;44:892-898.
 30. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1693-1702.
 31. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1105-1111.
 32. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;249:31-38.
 33. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010916.
 34. Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics* 2008;5:345-361.
 35. Buttkus F, Baur V, Jabusch HC, de la Cruz Gomez-Pellin M, Paulus W, Nitsche MA, et al. Single-session tDCS-supported retraining does not improve fine motor control in musician's dystonia. *Restor Neurol Neurosci* 2011;29:85-90.
 36. Young SJ, Bertuccio M, Sanger TD. Cathodal transcranial direct current stimulation in children with dystonia: a sham-controlled study. *J Child Neurol* 2014;29:232-239.
 37. Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:335-342.
 38. Varga ET, Terney D, Atkins MD, Nikanorova M, Jeppesen DS, Uldall P, et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study. *Epilepsy Res* 2011;97:142-145.
 39. San-Juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduno AJ, Alonso-Vanegas M, Gonzalez-Aragon MF, Espinoza Lopez DA, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy. *Brain Stimul* 2015;8:455-464.
 40. Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, Bardeleben A, Jenrich W, Kirker SG. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:9-15.
 41. Kim DY, Lim JY, Kang EK, You DS, Oh MK, Oh BM, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:879-886.
 42. Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, Stanzione P, Koch G. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients. *Eur J Neurol* 2013;20:202-204.
 43. 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;16:1551-1555.
 44. Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005;128:490-499.
 45. Stagg CJ, Bachtiar V, O'Shea J, Allman C, Bosnell RA, Kischka U, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain* 2012;135:276-284.
 46. Wu D, Qian L, Zorowitz RD, Zhang L, Qu Y, Yuan Y. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct

- current stimulation: a randomized sham-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1-8.
47. Kumar S, Wagner CW, Frayne C, Zhu L, Selim M, Feng W, et al. Non-invasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study. *Stroke* 2011;42:1035-1040.
 48. Yang EJ, Baek SR, Shin J, Lim JY, Jang HJ, Kim YK, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (TDCS) on post-stroke dysphagia. *Restor Neurol Neurosci* 2012;30:303-311.
 49. Pisegna JM, Kaneoka A, Pearson WG Jr, Kumar S, Langmore SE. Effects of non-invasive brain stimulation on post-stroke dysphagia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurophysiol* 2016;127:956-968.
 50. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010;75:2176-2184.
 51. Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:819-829.
 52. Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:345-355.
 53. Marquez J, van Vliet 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* 2015;10:306-316.
 54. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke* 2010;41:1229-1236.
 55. Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, Rorden C. Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study. *Stroke* 2011;42:819-821.
 56. Floel A, Meinzer M, Kirstein R, Nijhof S, Deppe M, Knecht S, et al. Short-term anomia training and electrical brain stimulation. *Stroke* 2011;42:2065-2067.
 57. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Spota S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:451-453.
 58. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in patients with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD009760.
 59. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD009645.