

정신질환에서 뇌자극술의 적용

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 정신건강의학과교실,¹ 한림대학교 의과대학 마음 신경조절 연구소²
 노대영^{1,2} · 강리영^{1,2} · 김도훈^{1,2}

The Application of Brain Stimulation in Psychiatric Disorders : An Overview

Daeyoung Roh, MD,^{1,2} Lee Young Kang, MS,^{1,2} Do Hoon Kim, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon, Korea

²Mind-Neuromodulation Laboratory, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Based on advances in biotechnology and neuroscience, neuromodulation is poised to gain clinical importance as a treatment modality for psychiatric disorders. In addition to old-established electroconvulsive therapy (ECT), clinicians are expected to understand newer forms of neurostimulation, such as deep brain stimulation (DBS), vagus nerve stimulation (VNS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcranial alternating current stimulation (tACS). Given the growing interest in non-invasive neuromodulation technologies, clinicians may seek sufficient information about neuromodulation to inform their clinical practice. A growing literature suggests that applications of non-invasive neuromodulation have evidence particularly for indications where treatments are currently insufficient, such as drug-resistant depression. However, positive neuromodulation studies require replication, and the precise interactions among stimulation, antidepressant medication, and psychotherapy are unknown. Further studies of long-term safety and the impact on the developing brain are needed. Non-invasive neuromodulatory devices could enable more individualized treatment. However, do-it-yourself (DIY) stimulation kits require a better understanding of the effects of more frequent patterns of stimulation and raise concerns about clinical supervision, regulation, and reimbursement. Wide spread enthusiasm for therapeutic potential of neuromodulation in clinical practice settings should be mitigated by the fact that there are still research gaps and challenges associated with non-invasive neuromodulatory devices.

Key Words Neuromodulation · Repetitive transcranial magnetic stimulation · Transcranial direct current stimulation · Transcranial alternating current stimulation.

Received: June 9, 2017 / Revised: June 29, 2017 / Accepted: July 26, 2017

Address for correspondence: Do Hoon Kim, MD

Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Chuncheon Sacred Heart Hospital, 77 Sakju-ro, Chuncheon 24253, Korea

Tel: +82-33-240-5277, Fax: +82-33-244-0317, E-mail: dohkim@hallym.ac.kr

서론

뇌자극술(brain stimulation)은 전기나 자기와 같은 에너지장을 이용한 자극으로 뇌신경계의 기능을 바꾸는 방법이다. 전극을 뇌 심부에 심거나, 전극을 두피에 부착하거나, 두부를 자기장에 노출시키는 등 자극방법은 다양하다. 정신의학적 임상 현장에서 뇌자극술은 약물요법이나 정신요법보다 널리 사용되고 있지 못하다. 적어도 약물요법이나 정신요법 등에 반응을 보이지 않는 환자에게는 뇌자극술이 유력한 치료적 대안이 될 수 있다. 가장 오래되고 잘 연구된 뇌자극술은 전기경련요법(electroconvulsive therapy, 이하 ECT)이

다.¹⁾ 다소 침습적인 방법으로 뇌심부자극술(deep brain stimulation, 이하 DBS), 미주신경자극술(vagus nerve stimulation, 이하 VNS) 등이 있다. 비침습적인 방법으로는 반복적 경두개자기자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, 이하 rTMS), 경두개직류전기자극술(transcranial direct current stimulation, 이하 tDCS) 등이 많은 관심을 받고 있다. 뇌자극술은 약물 치료 및 정신 치료와 병행하여 적용하는 것도 가능한데, 환자의 의학적 상태나 요구 등을 고려해 치료자가 판단하여 결정한다.

특히 최근 뇌자극술이 임상적으로 많은 관심을 끌고 있는데에는 몇 가지 이유가 있다. 하나는 기존의 약물 치료와는 다

른 새로운 기전의 치료법이라는 점이다. 특히 정신질환과 관련된 뇌신경회로의 이해가 높아지면서 일부 뇌 부위를 뇌자극술로 조절(modulation)하여 증상을 호전시킬 수 있다는 기대를 갖게 한다. 또한 다양한 비침습적 뇌자극술이 소개되면서 부작용이 적은 치료법이라는 인식과, 스마트폰과 같은 개인화된 기기와의 연동 및 맞춤형 치료의 가능성이 대두되었기 때문이다. 더불어 적은 부작용과 간편한 적용방법 때문에 뇌자극술의 비임상적 이용, 즉 일반인이 인지기능 개선 등을 목적으로 사용하는 가능성 의뢰기기로의 활용 가능성과²⁾ 사업화에 대한 관심도 한 몫을 하고 있다.

미국의 clinicaltrials.gov와 국내 임상연구정보서비스(Clinical Research information Service, CRIS) 검색 결과, 국내 뇌자극술 임상연구가 급속히 늘고 있으며, 관련 연구 결과들도³⁻⁵⁾ 활발하게 보고되고 있다. 하지만 다양한 뇌자극술의 임상적용에 대한 포괄적인 고찰과 논의는 여전히 부족한 편이다. 이에 본고에서는 다양한 뇌자극술을 개관하고, 연구 및 임상적용에 관련된 문제점과 가능성을 함께 살펴보기로 한다.

본 론

표 1에 여러 뇌자극술의 주요 특징이 요약되어 있다.

전기경련요법(Electroconvulsive therapy)

ECT는 가장 오래된 뇌자극술로 1930년대에 처음 개발되었다.⁶⁾ ECT는 뇌에 강한 전류 자극을 가하여 경련을 유발함으로써 심한 정신질환의 증상을 호전시키는 방법이다. 약물 치료나 정신 치료로는 치료반응을 잘 보이지 않거나 응급상황 혹은 빠른 치료가 필요한 경우에 한하여 주로 사용된다.

정신운동성 혼미 및 흥분으로 외부환경에 적절히 대처할 수 없는 긴장증 조현병 환자, 혹은 영양 섭취를 충분히 하지 않아 기력이 없거나 자살 위험이 있는 심한 우울장애 환자에서 ECT가 필요할 수 있다. 약물요법과 비교하여 ECT의 장점은 효과가 더 빠르게 나타난다는 것(적용 첫 주 안에 효과가 나타나기도 함)과 약물 사용이 조심스러운 노인 환자들에게서 효과적이라는 점을 들 수 있다. 추적연구에서는 ECT가 재발률도 현저히 감소시키는 것으로 확인되었다.⁷⁾ 하지만 ECT는 위험에 대한 편견이 심하여 필요한 환자들에게 제대로 처방되지 못하는 경향이 있다.⁸⁾ ECT를 시행하려면 적용 중에 환자가 움직이지 못하도록 먼저 마취제를 투여하고 근이완제를 투약해야 한다. ECT 적용은 정신건강의학과 의사, 간호사뿐 아니라 마취통증의학 전문의가 포함된 팀으로 진행되며 수술 내 환자의 호흡, 맥박, 혈압을 모니터링한다. 환자의 증상이 충분히 감소할 때까지 주 3회 적용하는데, 보통 총 6~12회기 정

도로 구성된다. 모든 회기가 끝난 후 재발 방지를 위해 추가적 시술이 필요할 수도 있다. ECT의 유지요법은 환자에 따라 주 1회에서 월 1회까지 회기 주기를 다양하게 할 수 있다. ECT 대상자 중에는 항우울제나 기분안정제를 함께 적용 중인 환자들의 비율이 비교적 많은 편이다.

ECT의 흔한 부작용으로는 두통, 복통, 근육통, 기억손실 등이 있다. 일부 사람들에게서 기억장애가 발생하는 것으로 보고되는데, ECT 시행 시점의 기억이 주로 손실된다. 그러나 아무리 심각한 기억장애가 발생하더라도 ECT 종료 후 수일~수주 후에는 대부분 회복된다. 두강 내에 종양이 있거나, 급격한 혈압 상승 조건 외에는 절대적인 적용 금기 사유는 없다.⁹⁾ 최근에는 두피의 양쪽 모두에 전극을 부착하는 기존 방식의 양측성 ECT보다 한쪽에만 전극을 부착하는 단측성 ECT가 기억장애 부작용이 적은 것으로 보고되어 더 선호되는 편이다.¹⁰⁾ 단측성 ECT에서 전극은 주로 학습 및 기억과 관련한 뇌 영역의 반대쪽인 오른쪽 두피에 부착한다.

뇌심부자극술(Deep brain stimulation)

DBS는 파킨슨병과 같이 떨림, 경직, 보행 문제 등 신경학적 운동 증상을 감소시키기 위해 고안되어 미국 Food and Drug Administration(이하 FDA)의 승인을 받은 치료법이다. 정신질환 치료 시에도 적용 방식은 유사하며, 전극 팁을 양쪽 뇌심부에 삽입하고, 전류를 조절하는 전류발생장치를 쇠골 아래 피부 밑에 이식한다. 전기자극은 지속적으로 유지되나, 그 빈도와 세기는 환자에 맞게 조절할 수 있다. DBS는 기존의 capsulotomy나 cingulotomy와 같이 전기적으로 열을 가하여 병소(lesion)를 만드는 절개 수술에 비해 가역적(reversible)이고 조절 가능(adjustable)하다는 점에서 상대적으로 덜 침습적인 장점이 있다.¹¹⁾

DBS는 난치성 우울장애나 강박장애 치료를 위해 주로 연구되어 왔다. 특히 난치성 강박장애 치료에는 humanitarian device exemption(HDE)으로 FDA의 제한적 허가를 받았으나, 우울증에 관하여서는 연구용으로만 적용 가능한 상태이다. 우울증에 대한 DBS의 치료효과를 검증한 메타 분석¹²⁾에서 DBS를 적용한 환자들 중 40~50%가 50% 이상의 증상 개선 효과를 보인 것으로 나타났다. 국내에서도 난치성 강박장애 환자에서 DBS의 장기 치료효과가 보고된 바 있다.¹³⁾

DBS는 신경외과의와의 협업이 필수적이다. 먼저 모발을 제거하고, 정위좌표틀(stereotactic frame)에 머리를 고정시킨 후, 뇌의 magnetic resonance imaging(이하 MRI)을 촬영하여 수술 시에 전극의 위치를 확인한다. DBS의 전극을 삽입하는 수술 중에 신경외과 의사는 부분마취 상태로 의식이 있는 환자에게 부작용 여부를 묻고, 자극에 대한 피드백을 확인한

Table 1. Summary of the brain stimulation techniques

Methods	Invasiveness	Mechanism of action	Current FDA status in psychiatry
Electroconvulsive therapy (ECT)	Non-invasive	Potent electric stimuli for inducing therapeutic seizures and increasing overall cortical activity	General approval
Deep brain stimulation (DBS)	Invasive	Electrodes implanted stereotactically in some brain areas and simulated through pulse generators.	Humanitarian device exemption approval
Vagus nerve stimulation (VNS)	Minimally invasive	Electrodes connected to the left vagus nerve generate impulses further transmitted to subcortical areas.	General approval
Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)	Non-invasive	Use of electromagnetic induction to focus induced current in brain ; repetitive TMS modulates long-term cortical excitability.	General approval
Cranial electrical stimulation (CES)	Non-invasive	Very low-intensity alternating current electrical stimulation by self-administered using battery-powered electrical devices is applied to the head, usually via ear-clips or scalp electrodes. – average intensity of 0.1–1 mA	General approval
Transcranial direct current stimulation (tDCS)	Non-invasive	Low-intensity direct current electrical stimulation passes between surface electrodes (cathode and anode) producing either neuronal depolarization or hyperpolarization. – current intensity of 0.5–2 mA	No FDA approved indication
Transcranial alternating current stimulation (tACS)	Non-invasive	Low-intensity alternating current electrical stimulation passes between surface electrodes (cathode and anode) modulating brain oscillation. – average intensity of 0.25–1 mA	No FDA approved indication

FDA : Food and Drug Administration

다. 수술이 시작되면 수술용 드릴로 두개골에 구멍 두 개를 뚫고 특정 뇌심부 영역에 전극의 끝 쪽 탐을 위치시킨다. 난치성 우울장애 환자에서는 일반적으로 정상인보다 활성이 증가되어 있는 것으로 알려진 브로드만 25번 영역의 슬하대상회(subgenual cingulate)를 주된 자극 목표로 한다.¹²⁾ 강박장애 환자에서는 강박 증상과 관련 있다고 여겨지는 배쪽 속섬유막(ventral capsule) 또는 배쪽 선조(ventral striatum)가 주된 목표 자극 부위다.¹¹⁾

아직 DBS의 치료 기전이 명확히 밝혀진 바는 없지만, 신경 회로의 주요 결절(node) 부위를 자극하여 비기능적 신경회로 활동이 정상수준으로 조절되는 것으로 알려져 있다.¹¹⁾¹²⁾ DBS는 다른 신경 절제술에 비해서는 상대적으로 안전하지만, 전극 삽입을 위한 신경외과적 수술에 따른 위험은 불가피하다. 출혈 및 감염의 가능성이 있으나 매우 드물고, 약간의 어지러

움, 기분 변화, 불면 등이 유발될 수 있으나, 일시적이거나 자극 조절로 호전될 수 있다.¹⁴⁾

미주신경자극술(Vagus nerve stimulation)

VNS는 쇄골하 피부 밑에 심은 심박동기 같은 전류발생장치를 이용하여 좌측 미주신경에 전기자극을 가하는 방법이다. 좌측 미주신경은 뇌간에서부터 목을 통해 가슴 및 복부로 뻗어나가는 신경으로, 심장과 소화기 같은 주요 내장기관과 기분이나 수면 등을 통제하는 뇌 영역 사이 연결 통로 역할을 한다.

VNS는 본래 뇌전증(epilepsy)을 치료하기 위해 고안되었다. VNS의 미주신경 자극은 기분 조절과 관련된 뇌 영역에 영향을 미쳐 특히 우울과 같은 기분장애 증상을 경감시키는 효과가 있었다.¹⁵⁾ VNS의 전기자극은 serotonin, norepinephrine,

GABA, 그리고 glutamate 등과 같이 기분과 관련된 특정 신경전달물질의 방출량과 농도 수준을 변화시키는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁾ 2005년 FDA는 다음 특정 조건하의 치료 저항성 우울장애에 대한 VNS 적응증을 승인하였다 : 1) 환자의 나이가 18세 이상이고, 2) 질병이 2년 이상 지속되었으며, 3) 증상이 중증이거나 재발성이고, 4) 4가지 이상의 다른 치료방법에도 우울 증상의 반응이 없을 때. 주요 우울장애에 대한 VNS의 효과성을 검증하는 초기연구들에서 일관되지 않은 결과들이 보고되어 VNS는 한동안 널리 사용되지 못했다. 그러나 최근 메타분석 결과, VNS 적용 시 치료 저항성 우울장애 환자의 32%가 적절한 치료반응을 보였고, 2년간 적용 이후 관해율이 14%에 이르는 등 임상적 유용성이 확인된 바 있다.¹⁷⁾

전류의 지속 시간과 빈도는 전류발생장치의 설정에 따라 다르나, 매 5분마다 30초씩 전류를 방출하는 방식을 많이 사용한다. 전류발생장치 전지의 수명은 약 10년이므로 이후 교체가 필요한 불편이 있다. 격렬한 운동을 하거나 호흡곤란의 부작용이 발생할 경우에는 전류발생장치 위에 자석을 놓아 작동을 멈추게 할 수 있다. 이후 자석을 떼어내면 전류발생장치는 재가동된다.

VNS의 부작용으로 수술에 따른 감염 가능성이 있고, 전류발생장치의 위치나 오작동 문제로 재수술이 필요할 수 있다. 또한 목소리 변화 또는 목뭉, 운동 시 호흡곤란 및 연하통 등도 생길 수 있다.¹⁸⁾ 장기적 부작용에 대해서는 명확하게 확인된 바 없다.

반복적 경두개자기자극술(Repetitive transcranial magnetic stimulation)

rTMS는 전자기코일로 만들어진 자기장을 이용해 특정 부위의 뇌를 활성화시키는 치료법이다. rTMS는 1985년 개발된 이래로 불안, 우울 등의 신경증부터 조현병 등의 정신증까지 다양한 정신장애의 치료법으로 연구되어 왔다. rTMS는 뇌의 특정 부위를 부분적으로 자극할 수 있기 때문에 ECT보다 부작용 측면에서 유리한 점이 있다.

rTMS는 2008년 미국 FDA에서 현재 삽화 동안 한 가지 이상의 항우울제에 치료반응을 보이지 않는 주요 우울장애 환자에 대한 임상 적용을 승인받았으며, 많은 국가에서 난치성 우울증의 치료법으로 활용되고 있다. 또한 새로운 H 모양의 코일을 이용하여 기존의 8자형 코일보다 깊은 뇌심부를 자극할 수 있게 개선된 Deep TMS 역시 2013년도에 FDA 승인을 받았다.¹⁹⁾ 2010년 미국국립정신건강연구소의 첫 대규모 임상 시험에서 가짜자극(sham stimuli)을 사용한 통제집단(5%)보다 rTMS 집단(14%)에서 우울 증상 관해율이 더 높은 것으로 나타났다. 이어진 오픈 라벨(open label) 치료 경과에서는 관

해율이 30%에 달했다.²⁰⁾

전형적 rTMS의 한 회기는 30~60분 정도로 구성되어 있으며, 마취전문의는 필요 없다. 전자기코일에서 주사된 자기장이 두개골을 통과하여 뇌신경에 닿으면 약한 전류를 일으켜 신경세포를 자극하게 한다. 이런 종류의 자기장은 뇌내 최대 2인치까지 투과되므로, rTMS는 선택적으로 뇌의 특정 부위를 자극하도록 조작할 수 있다. rTMS의 자기장 강도는 자기공명영상(MRI)과 비슷한 수준으로 자극 시에 머리에 노크하거나 손가락으로 툭툭 치는 듯한 느낌이 들 수도 있다. rTMS 단독 적용과 약물 치료, 정신 치료 등과 병용 요법의 효과성 비교는 아직 확인된 바 없다.

rTMS 시행 시 가장 많이 호소하는 두통이나 두피 불편감 같은 부작용은 경미하거나 일시적인 경우가 대부분이며, 경련과 같은 부작용은 거의 없다. 일부 연구에서는 rTMS 자극 이후 작업기억 능력의 호전을 보였으나, 공간 작업기억 능력의 저하가 나타나는 등 인지기능의 균형(trade-off) 효과를 보이기도 했다.²¹⁾ rTMS의 장기적 부작용에 대해서는 아직 알려진 바가 별로 없다.

두개전기자극(Cranial electrical stimulation)

두개전기자극(cranial electrical stimulation, 이하 CES)은 약한 교류 전류(micro-current, < 1 mA)를 귓불, 상악-후두 접합부, 유양돌기 또는 관자놀이에 위치한 전극을 통해 뇌에 보내는 방법이다. 휴대폰 크기만 한 의료기기로 1979년 “불면, 우울 또는 불안” 치료용으로 FDA 승인을 받아 10여 개가 넘는 회사(Fisher-Wallace, Alpha-Stim 등)를 통해 시판되고 있다. 그러나 미국에서 의료기기 법률이 설립된 1976년 이전에 이미 시장에서 유통되었던 탓에, 그 유효성 및 안전성이 충분히 검증되었다고 보기는 힘들다.

CES는 개인이 집에서 휴대하며 적용할 수 있는 FDA 승인을 받은 유일한 뇌자극 기기이다. 미국에서는 인증된 보건의료인의 허가에 따라 개인이 구매 가능하다. 따라서 구매가 까다롭지 않고, 환자가 매뉴얼에 따라 스스로 적용할 수 있다는 장점이 있다. 또한 의료 시장에 시판된 지 40년이 넘었기 때문에 안정성도 어느 정도 입증되었다고 볼 수 있다. 과거 CES 임상연구에서는 유의한 불안과 우울 증상의 경감 효과가 확인된 바 있다. 하지만 당시 임상시험설계가 현재의 엄정한 기준에 부합하지 못하고, 부적합한 맹검 및 편향된 보고의 가능성이 있다.²²⁾ 비교적 최근에 시행된 몇몇 무작위 대조군 연구의 항우울 효과와 항불안 효과는 일관되지 않았다.²³⁾²⁴⁾

CES는 감정을 조절하는 것으로 알려진 시상 및 시상하부 뿐만 아니라 변연계 등의 피질하 뇌 구조에 조절효과를 보인다. CES는 시상하부-뇌하수체 축을 통하여 신경전달물질과

호르몬 변화를 유도하는 것으로 알려져 있다. CES는 긍정적인 뇌파 변화를 유도한다는 근거들도 있다.²⁵⁾ 자극을 가하는 전극의 위치에 따라 피질하 뇌 내부에 도달하는 전류량이 다르기 때문에 CES 기기 적용 시 이를 고려할 필요가 있다.²⁶⁾

CES의 부작용은 1% 미만의 사례에서 일어나며 보통은 가볍고 저절로 호전된다. 전극 부위에서의 피부 자극, 현기증 및 두통이 가장 흔하다. 두통과 현기증은 일반적으로 높은 전류 설정과 관련 있기 때문에 전류를 낮추는 경우, 또는 치료 후 수분에서 수 시간 안에 없어진다. CES의 사용에 따른 심각한 부작용 보고는 아직 없다.²⁷⁾

경두개직류전기자극(Transcranial direct current stimulation)

tDCS는 일정한 세기의 직류 전류를 사용하여 뇌를 자극하는 방법으로, 최근에 가장 많이 연구되고 있는 뇌자극술 중 하나이다. rTMS는 신경의 막전위 변화를 유발하지만, tDCS는 전류를 통해 보다 직접적으로 신경을 활성화시킨다.²⁸⁾ tDCS는 두피에 위치한 두 개의 전극 사이로 약 1~2 mA의 직류 전류를 약 20여 분 정도 흘려보내어 뇌의 특정 부위를 자극한다. 대개 자극하려는 목표 부위에 양극 전극(anode)을 위치하고, 음극 전극(cathode)은 기준 전극이 되어 전류 회로가 만들어진다. 일반적으로 양극이 위치한 부위의 뇌신경은 활성화되고, 음극 부위는 신경 활성이 억제되는 것으로 알려져 있다.²⁹⁾

tDCS는 rTMS와 같은 뇌자극술에 비해 자극용 기기가 작고, 가벼우며 저렴한 장점이 있다. tDCS는 사람의 뇌 활동을 조절하는 효과를 검증하게 되면서부터 본격적으로 주목을 받기 시작하였다.³⁰⁾³¹⁾ 초기연구는 주로 운동중추에 대한 자극이 주를 이루었고, 이후 전전두엽 등 다양한 부위가 포함되었다. 정신과 영역에서 tDCS는 주요 우울장애 환자들에서 가장 많이 연구가 시행되었는데, 비교적 일관되게 긍정적인 치료효과를 보였다.³²⁾ 약물남용장애³³⁾³⁴⁾ 및 치매³⁵⁾ 등 몇몇 다른 정신과 질환에서도 임상연구가 시도되었으나 치료효과가 없거나 미미하였다. tDCS는 아직 FDA의 승인을 받지 못한 상태이다.

tDCS의 주된 기전은 축색돌기(axon)의 방향에 따라 전류가 흘러가면서 역치하에 있는 신경막의 휴지전위가 탈분극 또는 과분극되어 신경 활동에 변화가 생기는 방식이다. 자극이 길어질수록 뇌신경 활동의 변화는 더 오래 유지되는 경향을 보였다.³⁶⁻³⁸⁾ 전반적으로 글루타메이트 신경의 칼슘 의존적 시냅스의 변화가 tDCS 자극에 따라 신경의 가소성이 유지되는 데 결정적인 역할을 하는 것으로 생각된다.³⁹⁾ 또한 tDCS의 자극으로 신경이 활성화되면 신경막 전위가 바뀔 뿐 아니라, 신경막의 저항도 감소하는데, 이러한 변화가 자극 주변부 신경계의 전반적인 변화에 중요한 역할을 하는 것으로 보여진다.⁴⁰⁾

tDCS로 인한 부작용은 대부분 따끔거림이나 가려움 또는 두통 등의 경미한 증상으로, 자극이 끝나면 사라지는 것으로 알려져 있다.⁴¹⁾ 하지만 일부 연구에서는 tDCS가 피부에 화상과 같은 부작용을 유발하였으며, 자극이 끝나도 피부 병변이 남았다.⁴¹⁾ 또한 일부 우울장애 환자에서 경조증 또는 조증으로 전환되는 문제도 보고된 바 있다.⁴²⁾⁴³⁾

경두개교류전기자극(Transcranial alternating current stimulation)

Transcranial alternating current stimulation(이하 tACS)은 tDCS와 같이 두피에 부착된 두개의 전극을 이용하나, 직류 전류 대신 교류 전류를 두개 내로 흘려보내어 뇌 진동(brain oscillation)의 변화를 유도하는 방법이다. tACS를 이용하여 뇌의 특정 주파수에 따른 교류 전류 자극을 주면, 뇌진동 활동의 동조 또는 비동조가 일어나 뇌 활동이 바뀌게 된다. 이는 주파수 특성에 따른 인지나 정서 또는 행동에 영향을 미친다. tACS는 tDCS와는 달리 국소 부위의 활성화 또는 비활성화를 시키지 않고, 신경 네트워크 전반의 활성도를 조절하는 데 보다 효과적이다.⁴⁴⁾

뇌신경의 전기적 활동은 다양한 진동 주파수(oscillation frequency)의 뇌파를 만들어낸다. 이를 뇌 진동(brain oscillation)이라고 하며, 각 주파수는 독특한 인지기능과 행동을 반영한다. Thalamocortical dysrhythmia(TCD) 가설에 따르면, 우울 및 불안장애 환자의 피질 및 시상과 같은 피질하 구조물을 연결하는 뇌 회로에 뇌 진동의 이상이 나타나게 되어 델타파나 세타파와 같은 서파의 과활동성이 나타난다고 한다.⁴⁵⁾⁴⁶⁾ tACS는 이러한 이상 뇌 진동을 조절하여 치료효과를 기대할 수 있다. 정상군을 대상으로 10 Hz 주파수의 교류 자극을 주었을 때, 10 Hz 전후의 알파파의 활동성이 증가되며, 이와 관련된 인지의 유의한 변화가 확인되었다.⁴⁷⁾ 또한 유사한 방식으로 세타파⁴⁸⁾나 감마파⁴⁹⁾ 등 다양한 주파수의 교류 전류를 주었을 때도 인지 개선효과가 일관되게 보고되었다. 다만 대부분의 연구 범위가 정상인의 인지와 관련된 영역으로 국한되어 있어 임상군을 대상으로 한 근거가 부족하다.

tACS는 아직 근거가 제한적이거나, 일반인 대상 임상시험에서 인지 개선효과가 뚜렷하고, tDCS보다 적은 전류량을 사용하기 때문에 부작용이 적고 가짜 자극을 잘 통제할 수 있어 보다 신뢰할 만한 연구 수행이 가능하다.

뇌자극술의 문제점과 가능성

뇌신경학적 근거 부족

여전히 많은 정신질환의 뇌신경회로의 병리 기전과 뇌자극

술의 신경학적 작용 기전이 충분히 밝혀져 있지 않음을 고려해야 한다. 다양한 정신질환의 치료적 접근을 특정 영역의 활성화 또는 비활성화로 지나치게 단순화하는 것은 명백한 한계가 있을 수밖에 없다. 최근 몇몇 질환에서 유의성이 없었던 연구결과들은 이러한 한계에 일정 부분 기인한다고 볼 수 있다. 임상군을 대상으로 tDCS나 rTMS 자극을 시행했을 때, 일부 인지 영역이 개선된 반면, 또 다른 인지 영역의 악화가 함께 나타난 시행 결과들^{50,51)} 역시 이와 관련이 있다. 전반적인 인지 용량이 부족한 정신질환 환자에서는 더욱 조심해서 접근해야 할 필요가 있다.

기존 뇌자극 연구 설계의 한계

뇌자극술 연구를 수행하거나 분석할 때 몇 가지 문제점이 있다. 첫 번째로 맹검 상태가 잘 유지되지 않을 수 있다. 그 이유는 대조군이나 가짜 자극 설정이 제한적이기 때문이다. rTMS나 tDCS 적용 시 실제 활성화 자극이 주어질 때, 두피가 따갑거나 간질거리는 느낌을 받는 경우가 흔하다. tDCS의 경우 맹검 유지를 위해 자극 방식을 보완(자극 강도를 서서히 올리고, 가짜 자극에서도 자극 회기 전후로 30초에서 1분 내외로 실제 자극을 적용함)^{52,53)} 하기도 하였으나, 2 mA 이상의 자극에서는 충분하지 않았다.^{54,55)} 따라서 자극 상황에서 활성화 자극과 가짜 자극에 대한 맹검 상태가 종종 깨질 수 있는 한계가 있다. 이는 연구결과의 신뢰도에 영향을 줄 수 있다. 또한 자극과 관련된 파라미터가 다양하다. 따라서 연구결과는 많지만 직접적인 비교가 어렵고, 실제 임상 적용에 제약이 따른다. 예를 들어 tACS의 경우, 전극의 위치, 종류, 전류의 세기 및 주파수, 자극 시간, 자극의 빈도 등에 따라 결과가 달라질 수 있다. 또한 피험자의 머리 모양이나 두피의 저항 등의 개인별 차이 역시 큰 변수로 작용할 수 있다.

장기 효과 및 연령에 따른 부작용

뇌자극술의 장기적 안정성 및 효과 역시 충분히 확인되지 못했기 때문에 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 또한 여전히 뇌가 발달하고 있는 소아나 청소년, 또는 연령이 높은 대상에게 적용할 때 생길 수 있는 문제점도 면밀히 검토해야 한다. 이를 위해 전임상 연구와 동물 모델을 이용한 연구를 통해 충분한 안전성이 확보되어야 한다. 특히 유전자나 신경 전달물질 또는 수용체의 변화 등 분자생물학적 수준의 변화에 대한 근거가 마련되어야 할 필요가 있다.

자가 적용(Do-it-yourself)의 위험성

뇌자극 기기, 특히 휴대가 간편한 tDCS 기기는 작고 적용이 간편하여 집에서 피험자가 스스로 적용할 수 있다. 이러한 자

가 적용(do-it-yourself, DIY)의 가능성은 뇌자극 기기가 현재 주목을 받고 있는 이유이기도 하지만, 안전성 부분에서 더 조심해야 될 필요가 있다. 특히 의료인의 개입 없이 직접 사용자에게 판매될 수 있기 때문에 이에 대한 규정과 제도적 장치가 필요하다. 개인이 용법에 맞지 않는 무분별한 자극에 따른 부작용도 문제지만, 적절한 정신과 치료에 방해가 될 가능성도 배제할 수 없다. 정신 치료, 인지 치료, 또는 약물치료가 더 필요한 환자가 치료진과의 상의 없이 뇌자극 기기를 자가 적용한다면, 적절한 치료방법과 시기를 놓치거나 심한 부작용만 경험할 수 있다. 또한 뇌자극술과 정신 치료, 인지 치료, 또는 약물 치료의 상호작용에 대한 근거 역시 부족하기 때문에 현재 다른 치료를 받고 있는 환자 역시 뇌자극 기기의 자가 적용 시 예기치 않은 위험이 나타날 수 있다.

새로운 치료적 대안으로서의 가능성

이러한 문제점에도 불구하고 뇌자극술은 향후 기대할 만한 여러 임상적 유용성을 지니고 있다. 가장 먼저 뇌자극술은 담보 상태에 놓인 정신의학의 생물학적 치료의 한계를 극복할 수 있는 돌파구가 될 수 있다. 여전히 난치성 우울장애와 강박장애의 치료법이 요원하고, 만성적인 양극성장애와 조현병 역시 약물 치료 외에는 마땅한 치료적 대안이 없는 상태이다. 특히 비침습적 뇌자극술은 환자의 부담을 최소화하면서 이러한 난제를 해결하는 데 도움이 될 수 있는 치료적 선택지 중 하나가 될 수 있다. 이를 위해 뇌자극술과 다양한 기존 정신의학적 치료법의 병용요법을 활용해 볼 수 있다. 둘째로, 뇌자극술은 개인별 맞춤형 치료를 보다 앞당길 수 있는 기술적 가능성을 지닌다. 개인별 질환 특성뿐 아니라 각 질환의 개인별 증상에 따른 신경 매개체 또는 신경회로를 목표로 자극의 적절한 파라미터를 조절할 수 있다. 신경 활동을 감지할 수 있는 센서와 기술이 뒷받침된다면, 실시간으로 자극의 반응을 감지하여 자극의 세기를 조절할 수 있는 되먹임 회로를 구현할 수도 있다. 그러나 보다 분명한 신경생리적 치료기전 확립과 정확한 목표 부위의 자극효과 규명이 전제되어야 한다. 셋째로, 뇌신경과학의 발전이 뇌자극술 적용의 바탕이 되었지만, 뇌자극술을 이용하여 정신질환의 신경학적 이해의 진전을 도모할 수 있다. 뇌자극술에 따른 뇌 조절 효과를 이용하여 드러나지 않았던 신경계의 문제를 확인할 수 있게끔 만들 수도 있으며, 이러한 과정을 통해 질환의 신경생리학적 지표의 검출이 용이해질 수 있다.

결론

뇌자극을 이용한 뇌신경조절술은 최근에 신경과학 영역에

서 많은 관심을 받고 있는 분야이다. 다양한 뇌자극술은 여러 정신질환, 특히 난치성 질환 및 만성질환에 대한 새로운 치료적 대안으로 주목할 만하다. 특히 비침습적 뇌자극술은 환자의 치료 동의를 얻기 쉽고, 부작용이 적어 향후 빠른 임상적 적용의 가능성이 있다. tDCS와 같이 적용이 간편한 전기 자극 기기에 대한 연구가 활발하나, 항우울효과 외에는 임상적 효과와 안정성에 대한 근거는 아직 충분하지 않다. 뇌자극 기기의 자가 적용의 위험을 고려하여 향후 뇌자극 기기의 적용과 판매에 대한 제도적 규정과 임상 가이드라인, 그리고 사회적 합의가 요망된다. 비침습적 뇌자극술은 정신질환에 대한 새로운 치료적 대안으로써의 가능성이 높기 때문에 부작용을 최소화하고 치료적 효용을 높이기 위한 많은 연구와 관심이 필요하다.

중심 단어: 신경조절술 · 반복 경두개자극 · 경두개직류전류자극 · 경두개교류전류자극.

Acknowledgments

이 성과는 2017년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2017R1A2B4008920).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry* 1984;141:1034-1041.
- 2) Dance A. Smart drugs: a dose of intelligence. *Nature* 2016;531:S2-S3.
- 3) Lee YJ, Koo BH, Seo WS, Kim HG, Kim JY, Cheon EJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label pilot study. *J Clin Neurosci* 2017;44:264-268.
- 4) Kang JI, Lee H, Jung K, Kim KR, An SK, Yoon KJ, et al. Frontostriatal connectivity changes in major depressive disorder after repetitive transcranial magnetic stimulation: a randomized sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e1137-e1143.
- 5) Lee TY, Lee J, Kim M, Kwon JS. The effect of transcranial direct current stimulation on auditory hallucination in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2017 [Epub ahead of print].
- 6) Guleyupoglu B, Schestatsky P, Edwards D, Fregni F, Bikson M. Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Methods* 2013;219:297-311.
- 7) Weiner RD, Reti IM. Key updates in the clinical application of electroconvulsive therapy. *Int Rev Psychiatry* 2017;29:54-62.
- 8) Tørring N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Østergaard SD. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:388-397.
- 9) American Psychiatric Association, Task Force on Electroconvulsive Therapy. The practice of ECT: Recommendations for treatment, training and privileging. *Convuls Ther* 1990;6:85-120.
- 10) Doris A, Ebmeier K, Shajahan P. Depressive illness. *Lancet* 1999;354:1369-1375.
- 11) Naesström M, Blomstedt P, Bodlund O. A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder. *Nord J Psychiatry* 2016;70:483-491.
- 12) Nangunoori R, Tomycz ND, Quigley M, Oh MY, Whiting DM. Deep brain stimulation for psychiatric diseases: a pooled analysis of published studies employing disease-specific standardized outcome scales. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013;91:345-354.
- 13) Roh D, Chang WS, Chang JW, Kim CH. Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2012;200:1067-1070.
- 14) Lapidus KA, Kopell BH, Ben-Haim S, Rezai AR, Goodman WK. History of psychosurgery: a psychiatrist's perspective. *World Neurosurg* 2013;80:S27.e1-e16.
- 15) Eljamel S. Vagus nerve stimulation for major depressive episodes. *Prog Neurol Surg* 2015;29:53-63.
- 16) Manta S, El Mansari M, Debonnel G, Blier P. Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:459-470.
- 17) Berry SM, Broglio K, Bunker M, Jayewardene A, Olin B, Rush AJ. A patient-level meta-analysis of studies evaluating vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant depression. *Med Devices (Auckl)* 2013;6:17-35.
- 18) Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:713-728.
- 19) Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015;14:64-73.
- 20) George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:507-516.
- 21) Fried PJ, Rushmore RJ 3rd, Moss MB, Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Causal evidence supporting functional dissociation of verbal and spatial working memory in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 2014;39:1973-1981.
- 22) Klawansky S, Yeung A, Berkey C, Shah N, Phan H, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials of cranial electrostimulation. Efficacy in treating selected psychological and physiological conditions. *J Nerv Ment Dis* 1995;183:478-484.
- 23) Barclay TH, Barclay RD. A clinical trial of cranial electrotherapy stimulation for anxiety and comorbid depression. *J Affect Disord* 2014;164:171-177.
- 24) Mischoulon D, De Jong MF, Vitolo OV, Cusin C, Dording CM, Yeung AS, et al. Efficacy and safety of a form of cranial electrical stimulation (CES) as an add-on intervention for treatment-resistant major depressive disorder: a three week double blind pilot study. *J Psychiatr Res* 2015;70:98-105.
- 25) De Felice EA. Cranial electrotherapy stimulation (CES) in the treatment of anxiety and other stress-related disorders: a review of controlled clinical trials. *Stress Medicine* 1997;13:31-42.
- 26) Datta A, Dmochowski JP, Guleyupoglu B, Bikson M, Fregni F. Cranial electrotherapy stimulation and transcranial pulsed current stimulation: a computer based high-resolution modeling study. *Neuroimage* 2013;65:280-287.
- 27) Kirsch DL, Nichols F. Cranial electrotherapy stimulation for treatment of anxiety, depression, and insomnia. *Psychiatr Clin North Am* 2013;36:169-176.
- 28) Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21:602-617.
- 29) Rush AJ, Siefert SE. Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Exp Neurol* 2009;219:36-43.

- 30) **Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M.** Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998; 9:2257-2260.
- 31) **Nitsche MA, Paulus W.** Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527 Pt 3:633-639.
- 32) **Kekic M, Boysen E, Campbell IC, Schmidt U.** A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 2016;74:70-86.
- 33) **Conti CL, Nakamura-Palacios EM.** Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cue reactivity in the anterior cingulate cortex of crack-cocaine addicts. *Brain Stimul* 2014;7:130-132.
- 34) **da Silva MC, Conti CL, Klauss J, Alves LG, do Nascimento Cavalcante HM, Fregni F, et al.** Behavioral effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *J Physiol Paris* 2013;107:493-502.
- 35) **Manenti R, Brambilla M, Benussi A, Rosini S, Cobelli C, Ferrari C, et al.** Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Mov Disord* 2016;31:715-724.
- 36) **Nitsche MA, Paulus W.** Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57:1899-1901.
- 37) **Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W.** Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:255-276.
- 38) **Priori A.** Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* 2003;114:589-595.
- 39) **Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al.** Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003;553:293-301.
- 40) **Paulus W, Rothwell JC.** Membrane resistance and shunting inhibition: where biophysics meets state-dependent human neurophysiology. *J Physiol* 2016;594:2719-2728.
- 41) **Matsumoto H, Ugawa Y.** Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clinical Neurophysiology Practice* 2017;2:19-25.
- 42) **Gálvez V, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Sachdev P, Loo CK.** Hypomania induction in a patient with bipolar II disorder by transcranial direct current stimulation (tDCS). *J ECT* 2011;27:256-258.
- 43) **Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Scelzo E, Boggio PS, Fregni F, et al.** Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the major depressive episode: findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2013;28: 356-361.
- 44) **Sale MV, Mattingley JB, Zalesky A, Cocchi L.** Imaging human brain networks to improve the clinical efficacy of non-invasive brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:187-198.
- 45) **Llinás RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP.** Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:15222-15227.
- 46) **Schulman JJ, Cancro R, Lowe S, Lu F, Walton KD, Llinás RR.** Imaging of thalamocortical dysrhythmia in neuropsychiatry. *Front Hum Neurosci* 2011;5:69.
- 47) **Klimesch W.** α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci* 2012;16:606-617.
- 48) **Jaušovec N, Jaušovec K.** Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS). *Biol Psychol* 2014;96:42-47.
- 49) **Hoy KE, Bailey N, Arnold S, Windsor K, John J, Daskalakis ZJ, et al.** The effect of γ -tACS on working memory performance in healthy controls. *Brain Cogn* 2015;101:51-56.
- 50) **Iuculano T, Cohen Kadosh R.** The mental cost of cognitive enhancement. *J Neurosci* 2013;33:4482-4486.
- 51) **Sarkar A, Dowker A, Cohen Kadosh R.** Cognitive enhancement or cognitive cost: trait-specific outcomes of brain stimulation in the case of mathematics anxiety. *J Neurosci* 2014;34:16605-16610.
- 52) **Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al.** The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:383-391.
- 53) **Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG.** Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:845-850.
- 54) **Wallace D, Cooper NR, Paulmann S, Fitzgerald PB, Russo R.** Perceived comfort and blinding efficacy in randomised sham-controlled transcranial direct current stimulation (tDCS) Trials at 2 mA in Young and Older Healthy Adults. *PLoS One* 2016;11:e0149703.
- 55) **O'Connell NE, Cossar J, Marston L, Wand BM, Bunce D, Moseley GL, et al.** Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PLoS One* 2012;7:e47514.