



비침습적 뇌자극: 반복 경두개 자기자극과 경두개 직류 전기자극

김 연 희^{1,2*} | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹재활의학교실, ²뇌졸중센터

Noninvasive brain stimulation: repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation

Yun-Hee Kim, MD^{1,2*}

¹Department of Physical and Rehabilitation Medicine, ²Stroke and Cerebrovascular Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Yun-Hee Kim, E-mail: yun1225.kim@samsung.com

Received December 20, 2012 · Accepted January 4, 2013

Noninvasive brain stimulation provides an effective means of modulating the function of specific neural structures and shows potential for the rehabilitation of patients with brain disorders. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) are two of the most promising noninvasive brain stimulation methods. They can help to avoid surgical risks and provide theoretical advantages of neuromodulation of specific neural circuits. rTMS has been used in two ways: low-frequency stimulation to reduce cortical excitability or high-frequency stimulation to facilitate cortical excitability. Also, the anodal stimulation of tDCS increases the neuronal excitability of the brain area being stimulated and cathodal stimulation of tDCS decreases the neuronal excitability. These neuromodulative effects of rTMS and tDCS have been intensively studied in the field of neuromodulation and neurorehabilitation of patients with brain disorders during the last few decades. Most studies have shown beneficial effects of rTMS or tDCS on clinical symptoms in patients with brain disorders such as stroke and Parkinson's disease. However, stimulation parameters have widely varied, and the small sample size of most studies reduces the strength of the evidence. Nevertheless, minimal side effects, positive evidence, and unveiling the mechanisms of neuromodulation using functional neuroimaging methods have made rTMS and tDCS attractive among the emerging neurorehabilitation tools.

Keywords: Neurorehabilitation; Transcranial magnetic stimulation; Transcranial direct current stimulation

서 론

뇌 질환 환자의 기능향상을 위해 여러 재활치료가 소개되고 있으며, 뇌졸중 환자의 경우 발병 후 가능한 빠른 시기부터 전문적, 포괄적 재활치료를 받은 환자의 경우 그렇지

않은 환자에 비해 기능적 예후가 좋다는 것은 더 이상 논란의 여지가 없는 명백한 사실로 받아들여지고 있다[1]. 뇌질환 환자의 재활치료는 학습과 적응의 과정을 통해 환자가 병전의 기술과 장애를 보상할 수 있는 방법을 획득하게 하는 것이다. 이에 환자의 수준에 맞는 과제를 통한 지속적인 학습

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Figure 1. Repetitive transcranial magnetic stimulation.

으로 기능향상을 도모하기 위해 다양한 재활치료 방법이 제안되고 적용되고 있다. 고식적 재활치료로 신경생리학에 기초를 둔 신경발달치료(Bobath's neurodevelopmental technique), 학습된 비사용(learned nonuse)의 이론적 배경 하에 건측 상지 운동 제한 치료법(constraint-induced movement therapy) 등이 개발되어 적용되고 있다. 하지만, 기존의 재활치료 방법은 병변의 원인인 뇌를 직접적으로 변화시키는 것은 아니며, 적절한 외부 자극과 환경의 변화를 통하여 뇌가소성을 증진시킴으로써 기능향상을 도모하는 방법이 대부분이다[2].

비침습적 뇌자극(noninvasive brain stimulation)은 자기 또는 전기 등을 이용하여 수술적 치료 없이 뇌의 특정 부위를 국소적으로 안전하게 자극하여 신경 조절(neuromodulation)을 구현하는 방법으로, 자기를 이용한 반복 경두개 자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)과 직류 전기를 이용한 경두개 직류 전기자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)이 현재 임상적으로 사용되고 있다(Figures 1,2). 현대적 비침습적 뇌자극의 역사는 1980년 Merton과 Morton [3]이 인간의 뇌에 비침습적으로 전기를 이용하여 자극할 수 있는 방법을 처음으로 제안한 데서 시작되었으며, 1998년 Priori 등[4]은 비침습적으로 0.5 mA의 약한 직류 전기자극을 통해 인간의 뇌 활성도를 조절할 수 있는 tDCS 방법을 처음으로 보고하였다. 또한, 1985년 Barker 등[5]이 경두개 자기자극

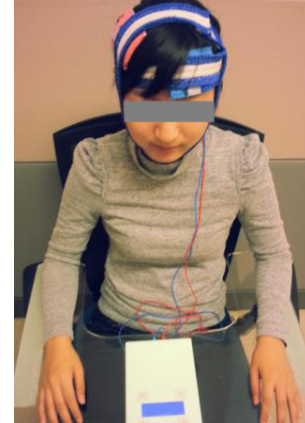


Figure 2. Transcranial direct current stimulation.

(transcranial magnetic stimulation, TMS)을 이용하여 인간의 뇌를 안전하게 자극하는 방법을 처음으로 보고하였고, 1993년 Pascual-Leone 등[6]은 TMS를 빠르게 반복적으로 적용하는 rTMS를 통해 안전하게 인간의 뇌활성도를 조절할 수 있다는 것을 보고하였다. 이후 많은 연구를 통하여 뇌질환 환자에서 rTMS 및 tDCS를 사용하여 안전하게 뇌기능 향상에 도움을 줄 수 있음이 보고되었으며, 이러한 연구결과를 토대로 다양한 뇌신경 재활분야에의 적용이 이루어지고 있다[7]. rTMS는 tDCS에 비해 보다 국소적 자극이 가능하며 피부 자극이 적은 장점을 가지고 있지만, 장비가격이 비싸고 이동이 어려우며 소음이 있는 단점이 있고, 이에 비하여 tDCS는 이동이 간편하고 장비가격이 상대적으로 저렴한 장점이 있는 반면 자극 부위가 넓어 국소적 자극이 어렵다는 단점을 가지고 있다[8]. 이러한 비침습적 뇌자극은 기존의 뇌질환 재활치료방법과는 달리 기능장애가 있는 뇌신경의 가소성을 직접적으로 조절할 수 있는 새로운 치료방법으로 각광을 받고 있기는 하지만, 비침습적 뇌자극에 대한 대상자의 반응은 뇌병변의 위치, 크기, 나이, 성별 등 환자의 개별적 특성에 따라 다르게 나타날 수 있는 것으로 알려져 있고, 최근에는 유전자 특성에 따라서도 효과가 다르게 나타날 수 있음이 보고되는 등[9] 뇌병변 발생 후 효과적으로 비침습적 뇌자극을 적용할 수 있는 시기나 적절한 뇌자극 파라미터 등에 대해서는 아직까지 명확하게 증명되어 있지 않은 부분도 있다[10]. 따라서 뇌신경 재활치료에서 비침습적 뇌자극의

일반적 사용에 대해서는 아직까지 더 많은 연구 결과를 필요로 한다고 할 수 있다. 본 논문에서는 rTMS와 tDCS 등 비침습적 뇌자극에 대해 그 작용 기전을 고찰하고 지금까지 보고된 근거를 바탕으로 임상적 적용에 대해 논하고자 한다.

반복 경두개 자기자극

1. 작용 기전

TMS는 코일을 통해 형성된 자기장이 조직 내에서 전기장으로 변하여 적당한 강도와 시간에 도달하면 일반적인 전기자극처럼 신경의 탈분극을 일으키는 원리를 이용한다[10]. 또한 자기자극은 두개골이나 두피와 같은 저항이 큰 물체에 의해 세기가 약화되지 않고 두피에서 강한 전류 밀도를 형성하지 않아 통증이 적게 발생하게 되어 비침습적으로 대뇌를 안전하고 효과적으로 조절할 수 있게 된다[11]. 이러한 TMS를 짧은 시간 동안 반복적으로 적용하는 rTMS는 대뇌피질의 흥분도를 일정 기간 동안 변화시키는 것으로 알려져 있다. 대뇌피질 흥분도의 변화 양상은 반복적인 자기자극의 수, 강도, 주파수 및 총 자극횟수 등에 의하여 영향을 받는다[12]. 이 중에서 자극의 빈도가 중요하게 작용되는데, 지금까지의 연구에 의하면 일반적으로 1 Hz 이하의 저빈도는 대뇌피질의 흥분도를 억제시키고, 5 Hz 이상의 고빈도는 흥분도를 증가시킨다고 공통적으로 인정되고 있다[12]. 반면, rTMS에 의한 대뇌피질 흥분도의 지속시간은 자극의 강도나 총 자극횟수 등에 의하여 좌우되는데, 일정한 수학적 함수 관계는 아직 밝혀져 있지 않으며 연구자에 따라 수 초에서 수십 분까지 보고되고 있다[12]. 또한 자극의 강도에 대뇌신경 조절 효과가 비례하여 나타나는 것으로 보고되고 있다. 그러나, 역치 이상의 강도로 오랜 시간 자극을 주었을 때에는 정상인에서도 발작을 유발하는 등 부작용의 위험성이 있기 때문에 안전기준 허용 범위에서만 사용이 가능하며, 또한 안전기준을 넘지 않는다 하더라도 자극 중 발생하는 소리와 안면근육 수축 등으로 인하여 환자들은 불편감을 느낄 수도 있다[10]. Rossi 등[13]은 rTMS의 사용 시 부작용을 방지하기 위하여 지켜야 할 권고사항을 가이드라인으로 제시하고 있으므로, 연구자 또는 임상가들은 이 내용을 숙지함으로써 오용이나

남용에 의한 문제점을 예방하도록 하는 것이 필요하다.

2. 임상 적용

1) 뇌졸중

뇌졸중 환자에서 rTMS에 대한 연구는 상지 운동기능에 대한 효과가 가장 먼저 연구되었으며 이를 기초로 보행, 인지, 언어, 삼킴, 정서기능의 연구로 발전하였다. 이는 TMS를 통해 운동 유발 전위(motor evoked potentials)를 측정할 수 있으며, 운동 유발 전위를 통해 일차운동 영역을 뇌지도화가 가능하기 때문에 상지 운동기능에 대한 rTMS의 정확한 자극 부위를 가장 쉽게 알 수 있기 때문이다. 또한, rTMS의 효과는 단기효과가 초기에 보고되었고, 이를 근거로 장기효과에 대한 연구로 발전되었다. 운동마비가 있는 환측 상지 기능향상에 관련된 단기효과에 대해서는 Takeuchi 등[14]이 만성뇌졸중 환자에서 건측 일차 운동영역에 저빈도 rTMS를 1회(session) 적용하여 자극 직후 환측 수부 기능이 향상됨을 보고하였다. 또한 Kim 등[15]은 만성뇌졸중 환자에서 환측의 일차 운동영역에 고빈도 rTMS를 1회 적용하여 자극 직후 환측 수부 기능이 향상됨을 보고하였다. Liepert 등[16]은 급성뇌졸중 환자에서 건측 일차 운동영역에 저빈도 rTMS를 1회 적용하여 자극 직후 환측 상지 기능이 향상됨을 보고함으로써 급성뇌졸중 환자에서도 rTMS가 환측 상지 기능의 단기 향상 효과가 있다고 보고하였다. 이러한 연구들에서 1회당 rTMS 자극수(pulse)는 600-1,000번 정도였으나, 1회의 rTMS는 운동기능 향상 지속시간이 30분 정도로 짧아 임상적으로 이용하기에는 어려운 면이 있었다. 이후 rTMS의 환측 상지 기능향상의 장기효과에 대한 연구들이 보고되었는데, Fregni 등[17]은 5일간 지속적으로 누적하여 매일 저빈도 rTMS를 시행하였을 때 자극 종료 후 1주까지 환측 상지 운동기능 향상 효과가 지속됨을 보고하였고, Takeuchi 등[18]은 rTMS와 상지 운동훈련을 함께 적용하였을 때, 1회 자극으로도 자극 종료 후 1주까지 향상된 환측 상지 운동기능이 유지된다고 보고하였다. 이러한 rTMS 장기 지속효과에 관한 연구를 통하여 상지 기능향상을 위한 rTMS는 첫째, 누적 치료기법과 둘째, 목적 지향적인 운동치료와 함께 적용되는 방법을 사용함으로써 치료적 효과의 지

속기간을 증가시키는 방법을 제안할 수 있다. 이후의 연구에 따르면, 아급성기 뇌졸중 환자에서 5-10일간의 운동치료를 함께 적용하는 누적 rTMS 치료가 저빈도, 고빈도 모두에서 환측 상지 기능향상에 효과적이며, 자극 종료 후 3-12개월까지 환측 상지 기능향상이 유지됨이 보고되어 있고 [19,20], 또한, Avenanti 등[21]에 의하면 만성뇌졸중 환자에서 10일간의 운동치료를 함께 적용하는 누적 rTMS 치료를 시행하였을 때 환측 상지 기능향상 효과가 치료 후 3개월까지 유지됨이 보고되었다. 최근에는 기존의 여러 연구에 대한 메타분석이 시행되었는데, 이를 통하여 rTMS가 뇌졸중 환자의 상지 운동기능 향상에 효과적임이 입증되었다[7]. 이에 급성 및 만성뇌졸중 환자에서 상지 운동능력 향상을 위해 누적 rTMS를 목적 지향적인 운동치료와 함께 적용하는 방법이 임상적으로 사용되고 있다.

뇌졸중 후 상지 운동기능을 향상하기 위한 rTMS 치료가 효과적이라는 여러 연구 결과를 바탕으로 최근 보행기능 향상에 대한 연구도 보고되고 있다. Wang 등[22]이 만성뇌졸중 환자에서 10일간의 보행운동치료를 함께 적용하는 누적 저빈도 rTMS 치료가 보행기능의 단기 향상에 효과적이라고 하였다. 하지만, Wang 등[22]의 연구를 제외하고는 보행기능 향상에 대한 연구는 부족한 상태로 좀더 많은 환자에서 다양한 자극 방법을 이용한 연구가 추후 필요할 것으로 생각된다.

뇌졸중에서 rTMS의 인지기능 향상에 대한 연구도 보고되고 있는데 Rektorova 등 [23]은 7명의 만성뇌졸중 환자에게 1회 고빈도 rTMS를 시행하였을 때 실행기능의 향상을 보고하였다. 하지만, Kim 등 [24]은 뇌졸중 환자에서 10일간의 누적 고빈도 및 저빈도 rTMS 치료 후 인지기능의 변화를 측정하였으나 의미 있는 향상이 보이지 않았다고 보고하였다. 따라서 아직까지 뇌졸중 환자의 인지기능 향상을 위한 rTMS 적용에 대해서는 논란이 있다. 하지만, rTMS의 편측 무시 향상에 대한 연구는 긍정적인 결과를 보고하였으며 [25], Song 등[26]과 Lim 등[27]이 뇌졸중 환자에서 건측 두정엽에 10일간의 누적 저빈도 rTMS 치료 후 의미 있는 편측 무시 향상을 보고한 바 있다. 또한 Koch 등[28]은 뇌졸중 환자에서 최근 보고된 theta burst 자극 방법을 통한 10일간의

누적 자극 방법이 편측 무시 향상에 효과적임을 보고하였다. 이러한 연구결과를 볼 때 rTMS가 뇌졸중 환자의 인지기능 중 특정 영역에 대해서는 효과가 있음을 알 수 있어 임상적 적용을 위해서는 환자군에 따른 선별적 사용과 이를 위한 더 많은 연구가 필요하다.

rTMS가 뇌졸중 후 우울증의 감소에 대한 효과도 연구되었는데, Jorge 등[29]과 Kim 등[24]이 뇌졸중 환자에서 10일간의 누적 고빈도 rTMS 치료를 실시하고 우울증의 증상감소에 효과적임을 보고한 바 있다. 이러한 연구결과는 뇌졸중이 없는 우울증 환자에서 좌측 전전두피질(prefrontal cortex)에 rTMS를 적용하였을 때 우울증 증상이 감소하였던 보고들과 일치되는 결과이다.

뇌졸중 후 언어기능에 대해서는, 반구간 상호 비대칭을 조절할 수 있는 방법으로 건측 브로카 상동 영역(Broca homolog)에 저빈도 rTMS를 적용하여 언어기능 향상 효과를 측정 한 2개의 연구가 보고되어 있다. 이들 연구에서는 언어장애를 보이는 아급성 및 만성뇌졸중 환자를 대상으로 건측 브로카 상동 영역에 저빈도 rTMS 치료를 10일간 누적 적용하였을 때 언어기능 향상에 효과를 보였음을 보고하였다[30,31].

뇌졸중 후 삼킴장애에 대해서도 고빈도 rTMS를 적용하여 삼킴 기능향상에 대한 연구가 보고되어 있다. 삼킴장애를 보이는 급성뇌졸중 환자에서 고빈도(3 Hz) rTMS 치료를 5일간의 누적하여 적용하였는데, 치료 직후 의미 있는 삼킴 기능향상을 보였으며, 이러한 삼킴 기능향상은 치료 종료 후 2개월까지 유지됨을 보고하였다[32].

이와 같은 지금까지의 여러 연구를 통하여, rTMS가 뇌졸중 후 병발되는 후유장애의 여러 영역에서 기능 호전에 효과가 있는 것을 알 수 있다. 특히 상지 운동기능에 대해서는 많은 연구가 보고되어 임상적 치료지침을 위한 제안이 요청되고 있다. 그러나 대부분의 임상연구들이 아직은 대상 환자수가 비교적 적은 단일기관연구라는 제한점을 가지고 있다. 따라서, rTMS를 모든 뇌졸중 환자에 대한 표준 치료방법으로 적용하기 위해서는 다기관을 통한 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 추가적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

2) 파킨슨병

파킨슨병 환자에서도 운동기능 향상을 위해 다양한 방법

의 rTMS가 연구되고 있다. 파킨슨병 환자에서 운동기능 향상을 위한 rTMS 자극 부위는 기능적 영상분석을 통한 대뇌 활성화의 이상 현상을 기초로 고안되었으며, 일차 운동영역(primary motor cortex), 전운동영역(premotor cortex), 보완운동영역(supplementary motor area), 전전두엽(prefrontal cortex) 등에 적용되고 있고, 다양한 방법의 고빈도 및 저빈도 rTMS 기법을 사용하여 연구되고 있다[12]. 지금까지의 여러 연구를 종합하였을 때, 파킨슨병 환자의 운동기능 호전을 위한 자극 부위는 일차 운동 영역이 가장 효과적이라고 생각되고 있다[12]. 또한 Elahi 등[33]은 메타분석을 통해 고빈도 rTMS는 운동기능 호전에 효과적이나 저빈도 rTMS는 효과적이지 않다고 보고하였다. 따라서 파킨슨병 환자의 운동기능 호전을 위해서는 일차 운동 영역에 고빈도 rTMS를 적용하는 것이 제안되고 있으나, 아직까지 자기자극의 수, 강도, 주파수 등 상세한 rTMS 적용 방법에 대해서는 논란이 있으며 이에 대해서는 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

경두개 직류 전기자극

1. 작용 기전

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[34]. 이러한 직류 자극에 대한 신경 조절 기전을 이용한 비침습적 뇌자극 방법이 tDCS이다. tDCS는 2개의 표면전극(surface electrode)을 이용하게 되며, 피부의 화상을 방지하면서 대뇌피질의 효과적인 신경 조절을 달성하기 위하여 피부의 저항을 낮출 수 있도록 일반적으로 5×5 cm (면적 25 cm²) 이상 크기의 표면전극을 사용한다. tDCS에서 양극 자극(anodal stimulation)은 대뇌피질의 활성도를 증가 시키고, 음극 자극(cathodal stimulation)은 대뇌피질의 흥분성을 억제시키는 것으로 알려져 있다[4]. 따라서 뇌질환 환자의 특성에 따라 신경 조절을 하고자 하는 대뇌피질 위치에 적절

한 양극 혹은 음극의 표면전극을 부착함으로써 대뇌피질 신경의 활성도를 조절하여 치료적인 효과를 얻을 수 있다. 일반적으로 30분 정도의 지속적인 Tdcs는 인체에 안전한 것으로 알려져 있으며, 일회의 tDCS 효과는 보통 최대 90분 정도 지속되는 것으로 보고되어 있다[34].

2. 임상 적용

1) 뇌졸중

뇌졸중 환자를 대상으로 운동기능의 증진에 관련된 tDCS의 효과에 관한 연구는 기존의 rTMS 연구결과를 토대로 적용되고 발전되었다. Hummel 등[35]은 뇌졸중 환자에서 환측 운동 영역에 양극의 tDCS를 적용한 결과 환측 손의 운동기능이 향상됨을 처음 보고하였으며, 이후 Kim 등[34]과 Kim 등[36]도 아급성기 및 만성뇌졸중 환자에서 각각 tDCS를 운동치료와 함께 누적하여 적용하였을 때 상지 운동기능에 단기 및 장기적인 향상 효과가 있음을 보고하였다. 하지만, 일부의 연구에 따르면 뇌졸중 환자에서 tDCS의 운동기능 향상 효과는 명확하지 않다고 보고되기도 하며[37], Bastani와 Jaberzadeh [38]에 의한 메타분석 결과에서는 기존의 연구가 대상자수가 너무 적고 효과의 근거가 부족하다는 결론을 주장하였다. 이에 뇌졸중 환자의 운동기능 향상을 위한 tDCS의 효과를 증명하기 위해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 판단된다. tDCS 적용 후 언어기능의 호전에 대한 연구로는 You 등[39]이 뇌경색 환자를 대상으로 시행한 결과가 보고되어 있다. 이 연구에 따르면, 2 mA 강도의 음극 자극을 비우성반구인 우측 베르니케 상동 영역에 하루 30분간 일주일에 5일씩 2주일간 실시하였을 때 대조군에 비하여 언어 이해능력이 호전되었다고 발표되어 있다. 또한 뇌졸중 후 인지기능에 대한 tDCS의 효과를 발표한 연구[8,40,41]에서는 주의집중력, 작업기억력, 시각지각력의 호전에 대한 긍정적 결과가 발표되어 있으나 아직은 피험자수가 적고 단기간의 효과만을 분석한 연구들이기 때문에 이에 대해서도 추가 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

2) 파킨슨병

2010년 Benninger 등[42]은 파킨슨병 환자의 운동기능 호전을 위하여 운동영역 및 전전두엽에 tDCS를 적용하였으

며 이러한 치료가 파킨슨병의 운동기능 향상에 도움을 줄 수 있다고 보고하였다. 그러나, 아직 연구 대상자가 적고 tDCS 적용 방법에 대한 적절한 합의가 이루어지지 않았기 때문에 추후 보다 많은 연구가 필요할 것으로 판단된다.

결 론

rTMS와 tDCS를 이용한 비침습적 뇌자극은 말초 조절을 통한 뇌기능 향상을 원리로 하고 있는 기존의 재활치료와는 다른 새로운 개념의 재활치료기법이라 할 수 있다. 비침습적 뇌자극은 뇌졸중 환자, 파킨슨병 환자에서 운동, 인지, 언어 등 여러 영역의 기능 호전을 보일 수 있는 효과적인 재활 치료 방법으로 제안되고 있다. 뇌질환 환자에게 비침습적 뇌자극을 적용한 여러 연구를 보면 인체에 큰 부작용 없이 안전하게 적용되었음이 보고되고 있으며, 심각한 부작용을 예방할 수 있도록 적절한 안전기준[13]이 제시되고 있다. 하지만, 대부분의 연구들은 대상 환자 수가 비교적 적으며 단일 기관의 연구라는 제한점을 가지고 있다. 또한 비침습적 뇌자극이 뇌기능을 조절할 수 있다는 의미는 반드시 기능의 호전만을 일으키는 것이 아니라, 적용방법에 따라 기능의 악화를 일으킬 수도 있다는 가능성을 내포하고 있다. 이는 인간의 뇌신경망의 상호작용이 매우 다양하게 일어나는 점을 고려할 때 충분히 가능한 일이라 할 수 있다. 따라서 뇌질환 후 병변의 정도 및 위치, 발병시기 등에 따른 뇌의 기능적 변화에 대한 충분한 전문적 지식과 이러한 뇌의 가소적 변화 양상을 객관적으로 파악할 수 있는 다각도의 방법을 이용한 연구들이 선행 또는 병행되어야 함을 의미한다. 이러한 관점에서 최근에는 뇌자극 기법과 기능적 뇌영상을 접목한 연구들이 더욱 관심을 끌고 있으며 점차 활발히 이루어지고 있다[43,44]. 따라서 이러한 노력 없이 비침습적 뇌자극을 무분별하게 실시하는 것은 오히려 기능 호전에 방해할 초래할 수 있기 때문에 반드시 삼가야 한다. 그럼에도 불구하고 비침습적 뇌자극 방법은 뇌졸중, 파킨슨병 같은 뇌질환 환자에게 비교적 안전하게 효과적으로 사용할 수 있는 새로운 재활치료기법 중 하나이며 향후 보다 발전될 가능성이 매우 높은 방법으로 생각된다. 향후 보다 많은 연구를 통하여 치료

효과를 명확히 입증하고 섬세한 자극 기법과 적응증 등을 선별하여 제시하는 과정이 필요하리라 여겨진다.

Acknowledgement

This study was supported by the National Research Foundation of Korea grant (no.2011-0016960) and a Korea Science and Engineering Foundation grant (M10644000022-06N4400-02210) funded by the Korean government.

핵심용어: 신경 재활; 반복 경두개 자기자극; 경두개 직류 전기자극

REFERENCES

1. Braddom RL, Chan L, Harrast MA. Physical medicine and rehabilitation. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
2. Park CI, Moon JH. Rehabilitation medicine. Seoul: Hanmi-book; 2007.
3. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Nature 1980;285:227.
4. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. Neuroreport 1998;9:2257-2260.
5. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985;1:1106-1107.
6. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993;89:120-130.
7. Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review. Am J Phys Med Rehabil 2012;91:254-270.
8. Jo JM, Kim YH, Ko MH, Ohn SH, Joen B, Lee KH. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. Am J Phys Med Rehabil 2009;88:404-409.
9. Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. J Physiol 2008;586(Pt 23):5717-5725.
10. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? Nat Rev Neurosci 2007;8:559-567.

11. Sohn MK, Moon JH, Song JW, Park DS. Magnetic stimulation of motor cortex and spinal motor root. *J Korean Acad Rehabil Med* 1991;15:278-286.
12. Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med* 2009;41:305-311.
13. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-2039.
14. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005;36:2681-2686.
15. Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, Yoo WK, Hallett M. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006;37:1471-1476.
16. Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:461-465.
17. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD, Pascual-Leone A. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 2006;37:2115-2122.
18. Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med* 2008;40:298-303.
19. Chang WH, Kim YH, Bang OY, Kim ST, Park YH, Lee PK. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med* 2010;42:758-764.
20. Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, Eletribi MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010;17:1203-1209.
21. Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology* 2012;78:256-264.
22. Wang RY, Tseng HY, Liao KK, Wang CJ, Lai KL, Yang YR. rTMS combined with task-oriented training to improve symmetry of interhemispheric corticomotor excitability and gait performance after stroke: a randomized trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:222-230.
23. Rektorova I, Megova S, Bares M, Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci* 2005;229-230:157-161.
24. Kim BR, Kim DY, Chun MH, Yi JH, Kwon JS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition and mood in stroke patients: a double-blind, sham-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:362-368.
25. Kim YH, Min SJ, Ko MH, Park JW, Jang SH, Lee PK. Facilitating visuospatial attention for the contralateral hemifield by repetitive TMS on the posterior parietal cortex. *Neurosci Lett* 2005;382:280-285.
26. Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study. *J Rehabil Med* 2009;41:162-165.
27. Lim JY, Kang EK, Paik NJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study. *J Rehabil Med* 2010;42:447-452.
28. Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, Versace V, Bozzali M, Caltagirone C. θ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology* 2012;78:24-30.
29. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, Arndt S, Chernerinski E. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004;55:398-405.
30. Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, O'Sullivan JD, Coulthard A, Wong A. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *Eur J Neurol* 2011;18:935-943.
31. Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, Kracht L, Rommel T, Heiss WD. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke* 2011;42:409-415.
32. Khedr EM, Abo-Elfetoh N. Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:495-499.
33. Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function: systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009;24:357-363.
34. Kim DY, Park CI, Jung KJ, Ohn SH, Park KD, Park JB, Oh YT. 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.
35. Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C, Cohen LG. Effects of non-invasive cortical stimulation on

- skilled motor function in chronic stroke. *Brain* 2005;128(Pt 3):490-499.
36. Kim DY, Lim JY, Kang EK, You DS, Oh MK, Oh BM, Paik NJ. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:879-886.
 37. 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* 2012 Mar 26 [Epub]. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03703.x.
 38. Bastani A, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2012;123:644-657.
 39. You DS, Kim DY, Chun MH, Jung SE, Park SJ. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain Lang* 2011;119:1-5.
 40. Kang EK, Baek MJ, Kim S, Paik NJ. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restor Neurol Neurosci* 2009;27:645-650.
 41. Ko MH, Han SH, Park SH, Seo JH, Kim YH. Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. *Neurosci Lett* 2008;448:171-174.
 42. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, Hallett M. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1105-1111.
 43. Ohn SH, Chang WH, Park CH, Kim ST, Lee JI, Pascual-Leone A, Kim YH. Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:344-352.
 44. Yoo WK, You SH, Ko MH, Tae Kim S, Park CH, Park JW, Hoon Ohn S, Hallett M, Kim YH. High frequency rTMS modulation of the sensorimotor networks: behavioral changes and fMRI correlates. *Neuroimage* 2008;39:1886-1895.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 뇌신경질환에서 비침습적 뇌자극술인 반복 경두개 자기자극과 경두개 직류 전기자극에 대한 서론적 소개로서 각 방법의 기전과 뇌기능 장애 별로 구분하여 임상적 효과에 대해 적절하게 설명함으로써 비침습적 뇌자극술의 임상적 사용에 대한 연구 방향을 이해하는데 도움을 줄 것으로 판단된다. 또한 필자가 밝힌 대로 기전이 비슷한 것으로 알려진 비침습적 뇌자극술과 학습을 통한 기존의 재활치료를 조합하는 등의 새로운 프로토콜이 단점인 치료효과의 지속성을 늘릴 수 있는 가능성을 줄 수 있다고 할 수 있다. 아울러 이 논문에서는 구체적으로 언급되지 않았지만 새로운 자극 프로토콜인 theta-burst 자극 등을 통해 임상적 효과를 극대화할 수 있는 방향을 찾는 것과 더불어 실시간으로 뇌파 등의 뇌기능을 측정할 수 있는 방법을 통하여 각 환자에서 자극 방법을 최적화하는 방법의 개발도 같이 고려되어야 할 것이다.

[정리: 편집위원회]