

REVIEW ARTICLE

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2016;55(3):158-167
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

정신건강의학과에서 경두개 직류자극술의 활용

대구가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 이지브레인의원 정신건강의학과²
김 준 원¹ · 이 재 원²

Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry

Jun Won Kim, MD, PhD¹ and Jaewon Lee MD, PhD²

¹Department of Psychiatry, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea
²Department of Psychiatry, Easy Brain Center, Seoul, Korea

Transcranial cranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation technique that consists of applying a weak current over the scalp to modulate cortical excitability by facilitating or inhibiting ongoing neuronal processes. tDCS is attracting much attention among researchers and clinicians because it has a low risk and low cost, and it is simple to operate, being portable. In this review, the authors provide a summary of developmental history, technical aspects and mechanism of action of tDCS and review the current literature regarding the use of tDCS in psychiatry. Depression was the most extensively researched condition, followed by schizophrenia, substance use disorders, and obsessive-compulsive disorder. Other topics explored were child and adolescent psychiatry. This review suggested that tDCS interventions comprising multiple sessions can alleviate symptoms of several major psychiatric disorders, both acutely and in the long-term and are well tolerated and safe for patients including child and adolescent. Nevertheless, the number of publications regarding tDCS is low and randomized controlled trials are very few. Evidence from large-scale, multi-center randomized controlled trials is required to transition this technique from the laboratory to the clinic. In addition, tDCS parameters such as electrode size, dosage, and location of electrode should be investigated.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2016;55(3):158-167

KEY WORDS Psychiatry · Transcranial cranial direct current stimulation · Non-invasive brain stimulation.

Received May 3, 2016
Revised June 1, 2016
Accepted June 3, 2016

Address for correspondence
Jaewon Lee, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Easy Brain Center,
173 Saimdang-ro, Seocho-gu,
Seoul 06626, Korea
Tel +82-2-583-9080
Fax +82-2-583-9082
E-mail sonton21@gmail.com

서 론

전기를 사용하여 질환을 치료하는 의학 기술은 250년이 넘는 오랜 역사를 가지고 있다. 과거의 문헌을 보면 이미 1755년 프랑스의 Roy라는 의사가 앓을 보지 못하는 맹인을 치료하기 위하여 머리 주위에 전선을 감고 전기를 흘리는 시도를 한 기록이 있다.¹⁾ 이후 전기를 다루는 의학기술은 인류의 문화와 기술의 발전과 더불어 많은 변화를 거쳤고, 현재에 이르러서는 심장질환, 신경질환의 치료에 없어서는 안 될 치료법으로 사용되고 있다. 전기를 이용하여 두뇌에 발생한 질환을 치료하는 기술은 큰 범주에서 보면 두뇌자극술(brain stimulation)로 일컬어진다. 현재까지 소개된 두뇌자극술 중 뇌 안에 직접 전기신호를 가하여 질환을 치료하는 침습 두뇌자극술(invasive brain stimulation)이 대표적으로 많이 이용되고 있고, 주로 파킨슨병의 손떨림과 같은 신경증상

을 치료하는 데 침습 두뇌자극술 중 하나인 심부뇌자극술(deep brain stimulation, 이하 DBS)이 사용되고 있다. 하지만 이를 위해서는 전극을 뇌에 삽입하는 수술이 필요하고 설치과정에서 두뇌에 미세 손상을 줄 수 있으므로 시술로 인한 이해득실을 잘 판단하는 것이 필요하다.

비용과 위험이 큰 침습 두뇌자극술을 대신하여 저비용과 저위험성의 장점을 가진 비침습 두뇌자극술(non-invasive brain stimulation)이 최근 각광을 받고 있다. 그중 경두개 자기자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, 이하 rTMS), 경두개 직류자극술(transcranial direct current stimulation, 이하 tDCS) 및 온도 진정신경자극술(caloric vestibular stimulation) 등이 대표적이다. 비침습 두뇌자극술은 신경조직에 상처를 내는 시술이 필요하지 않으며 하루 1시간 미만의 짧은 시간 동안 뇌의 특정 부위를 국소적으로 안전하게 자극하여 신경조절(neuro-modulation)을 발생시킨다.

1985년 Barker 등²⁾에 의해 TMS를 이용하여 인간의 뇌를 안전하게 자극할 수 있다는 사실이 보고되었고, 1998년 Priori 등³⁾에 의해 0.5 mA의 약한 직류 전기자극을 통해 인간 두뇌의 활성도를 조절할 수 있다는 tDCS가 처음으로 소개되었다. 이후 많은 연구를 통해 비침습 두뇌자극술이 정신질환의 치료에 도움을 줄 수 있는 것으로 밝혀지고 있다.^{4,5)} rTMS는 tDCS에 비해 국소 부위 자극이 가능하며 피부 자극이 적은 장점이 있지만 장비가격이 비싸고 이동이 어려우며 소음이 심해서 소음에 민감하고 장애로 인해 협조가 잘 되지 않는 경우에는 치료가 불가능하다. 반면, tDCS는 자극 부위가 넓어 국소자극이 어렵지만 이동이 간편하고 장비가격이 저렴하며 소음이 적고 통증이나 불편감이 적은 장점을 가진다.⁶⁾ 또한 어깨나 상완에 전극을 설치하는 경우(extracranial location)에는 rTMS에 비하여 깊은 뇌 영역에도 자극이 도달할 수 있어 중뇌 혹은 척수까지도 영향을 줄 수 있다는 장점을 가진다.⁷⁾

앞서 이야기한 바와 같이 두뇌자극술은 역사가 오래되었지만 임상에서의 사용은 최근에서야 이루어지고 있는 신기술에 해당된다. 비교적 오래 전에 소개된 DBS는 이미 파킨슨병과 강박, 불안장애에 주된 치료로 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, 이하 FDA)의 승인을 받았고, rTMS 역시 2008년 항우울제 치료에 반응하지 않는 우울증 환자 치료에 미국 FDA의 승인을 받았으며, 2013년에는 국내에서도 우울증 치료법으로 정식 승인을 받았다. 한편 tDCS는 장비와 기술의 연구가 늦었고, 임상적용에 대한 결과가 충분하지 않아 정신질환 치료에 대한 승인을 받지 못한 상태이다. 하지만 최근 여러 연구에서 치료적 효과와 안정성 측면에서 우수한 결과를 보이고 있으므로 본 논문에서는 tDCS의 작용기전을 고찰하고 현재까지 알려진 치료 효과, 부작용 및 안전성에 대해 다뤄 보고자 한다.

경두개 직류자극술(tDCS)의 작용기전

비침습 두뇌자극술에 속하는 tDCS는 그 의미 그대로 직류 전류를 두피에 흘려 뇌를 자극하는 치료기술이다. 뇌는 두피와 두개골로 둘러싸여 있어 전기가 흘러 들어가기 어려운 인체 장기이지만 두피를 통하여 미세한 직류 전류를 흘려주면 그중 일부인 10~20% 내외의 약한 직류 전류가 뇌피질(cortical area)에 도달하여 뇌신경의 활성을 변화시키게 된다. 일정 크기 이상의 음극(cathode)과 양극(anode) 전극을 사용하여 자발적인 뇌신경의 활성을 촉진 혹은 억제하게 되는데,⁸⁾ 사용하는 전류의 크기가 역치하이므로 활동전위(action potential)를 유발하지는 않고 뇌신경의 조절기능

을 하게 된다.⁹⁾ 일반적으로 신경세포의 안정막 전압(resting membrane potential)을 조절하여 신경세포의 자발성 방전율 및 N-methyl-D-aspartic acid(이하 NMDA) 수용체 활성화에 변화를 주는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 양극 자극은 대뇌피질의 활성도를 증가시키고 음극 자극은 활성도를 억제시킨다고 알려져 있으며, 자극이 끝난 뒤에도 효과는 30분에서 120분까지 지속된다고 한다.¹¹⁾ 일반적으로 두뇌에서 교류 전류(alternating current)가 신경을 강하고 직접적으로 자극하는 성질을 가지는 반면 직류 전류(direct current)는 뇌신경을 직접 자극하는 효과는 비교적 약하다. 따라서 직류자극 시술 중 뇌피질이 자극되어 발생할 수 있는 의식소실, 경련, 이상감각 또는 자동적 사지의 움직임 같은 부작용의 위험성은 적다고 할 수 있다.

안정막 전압의 변화 이외에 tDCS의 효과를 설명하는 다른 이론은 두뇌모형 시뮬레이션에 의해서 알려졌다.¹²⁾ 뇌의 백질(white matter)은 신경세포 간의 신호가 전달되는 전선 역할을 하는 연결선의 다발과 같다. 따라서 백질은 직류자극 시 전류가 흐르는 통로의 역할을 한다. 실제 확산 텐서 뇌영상(diffusion tensor imaging) 및 두뇌모형 시뮬레이션 연구 결과를 보면 백질의 비등방성(anisotropy)이 직류자극의 확산과 자극 효과에 큰 영향을 준다고 한다.¹³⁾ 따라서 tDCS 시술이 신경세포 사이의 백질을 통한 상호작용을 활성화시켜 뇌의 자극 효과를 보이는 것을 유추할 수 있다.

전극에 따른 효과의 차이점

tDCS의 효과는 전극의 종류, 위치, 그리고 전류강도에 따라 달라진다. 앞서 말한 것처럼 양극은 대뇌피질의 활성도를 증가시키고, 음극은 활성도를 억제시키는 작용을 한다. 양극을 시술하는 경우 전류가 유입되면서 대뇌피질의 피라미드 뉴런(pyramidal neuron)의 첨단수상돌기(apical dendritic regions)가 과분극이 되고, 체성(somatic) 부위는 탈분극이 발생한다. 반면, 음극을 시술하는 경우 전류가 빠져나가면서 체성 부위가 과분극되고 첨단수상돌기는 탈분극되면서 뇌신경을 자극하는 효과가 발생한다.¹⁴⁾ 또한 전극의 위치를 조정함으로써 자극을 줄 뇌영역을 원하는 대로 조절할 수 있다(그림 1). 뇌 한쪽에만 단독으로 자극을 줄 수도 있고 양극과 음극을 바꾼다면 반대 방향으로 자극하는 것도 가능해진다. 하지만 직류자극에 사용하는 전극의 크기가 어느 정도 이상이 되어야 하고 양극과 음극 사이로 전기장이 넓게 퍼지면서 형성되기 때문에 rTMS만큼 국소적인 위치를 선택하여 자극하기는 어렵다. 이러한 단점을 극복하기 위해서 그리드 형태의 전극이 시도되는 등 시술의 국소화를 위한 노력

이 계속되고 있다. 국소화 기술이 발전한다면 특정 뇌기능을 선택적으로 향상시키기 위한 직류자극술이 가능해질 것으로 기대하고 있다. 현재의 기술에서는 운동조절능력의 향상을 위해서 양극은 우측 측두부에, 음극은 좌측 전두부에 두는 것이 효과적인 것으로 알려졌고,¹⁵⁾ 시각인지능력의 향상을 위해서는 정수리와 후두부에 음극과 양극을 배치하는 것이 효과적이라고 하며,¹⁶⁾ 또한 기억인지능력 향상을 위해서는 양극을 좌측 전두부에, 음극을 우측 전두부에 놓는 것이 좋다고 보고되고 있다.¹⁷⁾

경두개 직류자극술(tDCS)의 시술방법 및 장비

tDCS 시술로 인한 뇌자극 효과는 30분에서 120분 정도까지 지속된다고 한다.¹¹⁾ 임상질환의 치료에 이용하기 위해서는 tDCS도 rTMS와 같이 반복적인 시술이 필요하나 이에 대한 가이드라인은 아직 없는 상태이다. 최근 연구에 따르면 2일에 한 번 시술을 받는 것보다 매일 시술받는 것이 더 효과적인 것으로 나타났다.¹⁸⁾ 정해진 기준은 없지만 주 3회에서 5회 정도의 빈도로 10~20회 이상의 시술을 받는 경우 임상적인 효과를 기대할 수 있다고 한다.¹⁹⁾ 시술 이후 유지되는 장기간 효과(long-term effect)는 NMDA mechanism을 통해 발생하는 장기상승작용(long-term potentiation)이나 장기억압작용(long-term depression)과 유사하게 시냅스 후 연결성이 변화되면서 치료 효과가 발생 및 유지되는 것으로 설명하고 있다.²⁰⁾ 직류의 세기는 대체적으로 0.5에서 2 mA 사이에서 사용하면 안전하게 사용할 수 있으며,²¹⁾ 자극의 시간은 5분에서 최대 40분까지로 다양하다.²²⁾ 두개골과 두피의 저항 등이 영향을 많이 주므로 실제 대뇌피질에 도달하는 직류의 크기는 개인별 차이가 크지만,²¹⁾ 권장 전류 강도인 최대 2 mA/min로 약 30분간 시술받았을 때 노출되는 전류량은

뇌를 자극하여 활성화시키기에는 충분하지만 신경의 기능 이상이나 손상과 같은 부작용은 거의 발생시키지 않는 수준으로 보고하고 있다.²³⁾

시술에 사용되는 장비는 보통 9볼트 건전지 1개를 사용하고 전원을 연결하지 않고도 휴대용으로 들고 다니면서 사용이 가능한 형태로 제작되었다. 여러 가지 종류의 직류자극을 위한 장비들이 있는데, 무엇보다 임상적인 사용을 위해서는 인체에 안전해야 하며, 보호장치가 되어 있는 것을 선택하는 것이 중요하다(그림 2).

경두개 직류자극술(tDCS)의 안정성과 부작용

연구마다 차이는 있지만 일반적으로 2 mA/min 정도의 직류 전류를 최대로 제한하고 있다. 이는 컴퓨터 모델 분석을 통해 피질에 직접 가해지는 직류로 환산하였을 때 0.77~2.00 mA/cm²로 신경손상은 물론이고 신경세포를 탈분극시키지도 못하는 정도의 미세한 전류에 해당한다. 이러한 사실 역시 tDCS가 신경세포를 직접 자극하여 활성화시키는 것이 아닌 신경세포 안정막 전압의 변화를 일으켜 신경세포의 활성화가 쉬운 방향으로 변화시킨다는 가설과 일치한다. 전극의 면적은 작을수록 국소 뇌영역의 활성화가 가능해지지만 그만큼 국소면적에 가해지는 전류는 강해지게 된다. 최근에는 신경손상의 우려보다도 피부를 자극하여 통증을 유발하기 쉽기 때문에 대체로 20~35 cm²의 넓은 면적의 전극을 사용한다. 넓은 전극은 시술로 인한 피부 저린감과 발진과 같은 두피의 자극을 최소화시키는 장점을 가진다. 시술 시간에 관해서는 과거 5~8시간 지속적인 직류 전류를 자극한 시도도 있었지만, 최근 여러 연구를 통해 10~20분 정도의 단시간 시행되는 직류자극 역시 신경세포 활성화 효과가 5시간에서 최대 48시간까지 지속될 수 있다고 보고되었다. 따라서

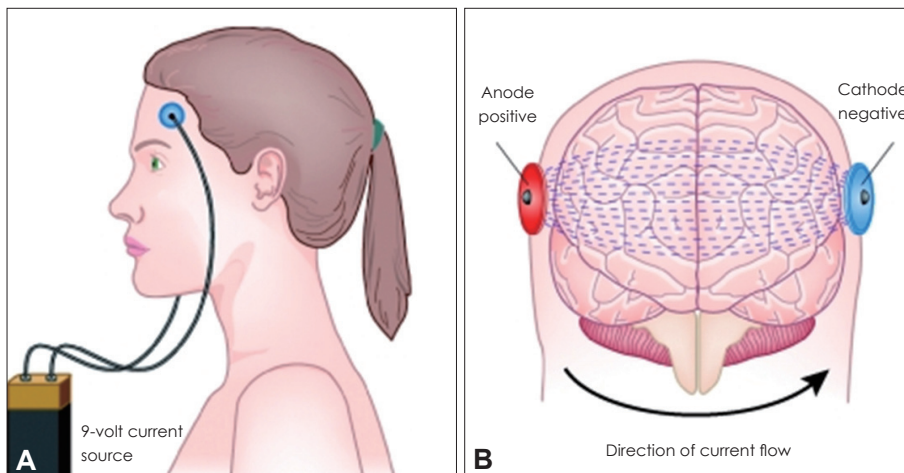


Fig. 1. Schematized transcranial direct current stimulation (tDCS). A tDCS device uses an anode and cathode connected to a direct current source much like a 9 V battery (A). The direct current passes through the intervening tissue, with some shunting through the skull but much of it passes through the brain and changes resting electrical charge, particularly under the cathode (B). Adapted from George, et al. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:301-316, with permission of APPI.⁸²⁾



Fig. 2. NeuroConn company's DC-STIMUKATOR Plus (left) and Mind Alive company's CESTa (right). Reprinted with permission from and NeuroConn and Mild Alive. All rights reserved.

Table 1. Adverse effects associated with transcranial direct current stimulation

Adverse effects	Active	Sham
Itching	46 (39.3%)	27 (32.9%)
Tingling	26 (22.2%)	15 (18.3%)
Headache	17 (14.8%)	13 (16.2%)
Burning	10 (8.7%)	8 (10%)
Discomfort	12 (10.4%)	11 (13.4%)

Adapted from Tortella, et al. World J Psychiatry 2015;5:88-102, with permission of Baishideng Publishing Group Inc.⁸³⁾

긴 시간의 직류자극은 불필요하며 부작용의 위험이 커질 것으로 예상된다.

tDCS로 인한 부작용 중 가장 빈도가 높은 부작용은 뇌피질과 관련된 것이 아닌 두피가 전류에 의해 자극되어 나타나는 부작용이다. 두피의 손상은 일반적으로 전극의 면적 및 시술 시간과 관련이 크므로 이에 대한 안전규칙을 준수하여야 하며, 충분한 양의 생리식염수를 사용하여 두피와 전극 간의 저항을 줄이는 것이 화상 예방을 위하여 매우 중요하다.²⁴⁾ 2011년도 Knotkova 등²⁵⁾은 100명의 만성통증 환자를 대상으로 그 동안 시행된 815번의 직류자극 시술에서 발생한 사후 불편감 조사를 하였는데, 2 mA/min으로 20분간 시술하였을 경우 심각한 부작용이 일어난 경우는 한 건도 보고되지 않았다. 빈도순으로 보면 4.2~7.9%에서 전극 아래 피부의 저린감 및 가려움을 호소하였으며, 1.1~2.5%에서 일시적 두통, 1.1%에서 피곤감, 0.6%에서 오심, 0.2~2.3%에서 어지럼, 0.5~0.6%에서 불면을 호소하였다. 2011년도 Brunoni 등²⁶⁾에 의한 메타분석 연구를 살펴보면, 위자극(sham)을 준 집단과 비교하여 실제 자극(active)을 받은 집단은 가려움, 따끔거림, 작열감, 두피 불편감 등을 더 많이 호소하였으나 심각하거나 중대한 부작용 호소는 보고되지 않았다(표 1). 따라서 경두개 직류자극술은 시술을 중단할 정도의 심각한 부작용은 거의 없으며 순응도가 매우 높은 치료법이라고 생각되어 진다. 비록 드물고 약하게 발생하지만 위와 같은 부작

용에 관하여 미리 정보를 고지하고 처치법을 알아 두는 것은 필요할 것이다.

성인에서의 안정성 및 부작용에 관해서는 비교적 많은 연구가 이루어졌지만 소아에서의 tDCS의 용량 및 가이드라인은 확립되어 있지 않다. 소아를 대상으로 시도한 몇몇의 tDCS 연구를 살펴보면, 성인과 마찬가지로 중대한 부작용 보고는 없었고 자극 부위의 가려움 혹은 따끔거림 등의 증상 호소로 한정되었다.²⁷⁾ 하지만 한 연구에서는 급격한 기분변화와 과민성이 보고되기도 하였고,²⁸⁾ 연령과 발달 정도에 따라 두개골의 두께와 뇌척수액의 용량이 다양하므로 적절하고 충분한 tDCS 강도를 결정하기 위해서는 더 많은 연구가 필요한 상태이다.²⁹⁾

경두개 직류자극술(tDCS)의 적응증과 효과

현재 경두개 직류자극술은 기억력 및 인지기능의 향상, 운동조절능력의 향상과 같은 두뇌 개발이나 학업능력의 향상을 목적으로 사용되기도 하고 음식물에 대한 욕구를 줄이거나 충동성 및 위험한 행동을 감소시킬 목적으로 사용되기도 한다. 또한 정신과 질환에서 보면 조현병의 환청과 음성 증상을 치료하거나 우울증 치료, 중독 증상의 완화를 위하여 시도되기도 하는 등 점점 그 활용 범위가 넓어지면서 급격한 양적 성장 추세를 보이고 있다.

주요 우울장애(Major depressive disorder)

우울증은 대표적인 정신과 질환으로 평생 유병률은 6~12%에 이르며 잦은 재발로 만성적인 기능저하를 불러일으키기도 하며 심한 경우 자살의 위험이 매우 높아지는 질환이다.³⁰⁾ tDCS의 우울증 치료 효과를 알아본 연구는 2000년대 초부터 시작하여 계속 증가하고 있다. 최근 연구들은 tDCS의 항우울효과를 보고하고 있고, 약물치료에 쉽게 호전되지 않는 치료저항성 우울증에서도 치료 효과가 있다고 하며,³¹⁾ 추가

로 단순 우울증이 아닌 뇌경색과 같은 신경과적 질환 발병 후 발생한 우울증에도 효과가 있다고 보고되고 있다.³²⁾ 우울증에서 주로 사용하는 tDCS의 형태는 양극을 좌측 배외측 전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex, 이하 DLPFC)에 설치하고 음극은 우측 배외측 전두엽 피질에 설치하는 bicephalic position을 사용하게 된다.²²⁾ 전극을 위와 같이 배치하는 이유는 첫째, 우울증에서 상대적으로 좌뇌의 활성도가 떨어지고, 우뇌의 활성도가 상승한다는 prefrontal asymmetry theory가 있으므로 이를 교정하기 위한 신경조절이 필요하다는 점이 그 근거이고,³³⁾ 둘째는 우울증 환자에서 나타나는 저활성화된 피질 영역과 과활성화된 피질하 영역의 불균형을 교정하기 위해서는 tDCS의 top-down neuromodulatory effect가 필요하기 때문이다.³⁴⁾ 마지막으로 또 다른 비침습 두뇌자극술인 rTMS를 사용시 좌측 DLPFC를 자극하고 우측 DLPFC를 억제하는 방법이 우울증에 효과가 있는 것으로 입증되었기 때문이다.³⁵⁾

우울 증상의 완화를 목표로 한 tDCS 연구들은 매우 많이 보고되고 있으나, 그중에서 치료법의 효과를 검증하기 위해서는 무작위 배정 비교임상시험(randomized controlled clinical trial, 이하 RCT)을 기반으로 한 메타분석 연구를 가장 신뢰할 수 있다. 최근 두 가지 메타분석 연구를 살펴보면, Kalu 등³⁶⁾의 연구에서는 실제 자극을 받은 환자들이 위자극을 받는 환자들보다 우울 증상이 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 반면, Berlim 등³⁷⁾은 두 집단 간에 치료 반응률(response rate)에는 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 이러한 결과의 차이는 최종 결과를 측정하는 방식이 달랐기 때문으로 생각된다. Kalu 등³⁶⁾은 우울 증상을 점수화하여 상승하는지 여부를 측정한 반면, Berlim 등³⁷⁾은 관해 혹은 치료 반응률에 대한 지표를 사용하여 연구를 진행하였다. 그 외에도 여러 연구에서 tDCS의 항우울치료 효과에 대하여 엇갈린 보고들을 하고 있는데, 이는 환자군의 특성, 시술 방법과 시술 결과 측정 방식의 다양함 등으로 인해 발생하는 것으로 생각된다. 최근 보고된 대규모의 통제된 다단계(multi-phase) 연구결과를 살펴보면,³⁸⁾ 1단계에서 120명의 우울증 환자를 tDCS 시술과 항우울제 복용 여부에 따라 네 가지 그룹으로 배정하여 연구를 진행하였다 : sham tDCS/placebo(위약) vs. sham tDCS/sertraline(약물치료) vs. active tDCS/placebo(tDCS) vs. active tDCS/sertraline(병합치료). 모든 환자는 주중 10일을 연속으로 시술받았고, 그 외 추가로 2일 시술을 받았다. tDCS만을 시행한 환자들은 위약군에 비해 더 유의한 우울 증상의 감소를 보였고, 병합치료군은 다른 모든 군들에 비해 유의한 우울 증상 감소를 보였다. 2단계에서는 위자극에 반응이 없었던 23명의 환자들을 대상으로

active tDCS를 시행하였고 우울 증상의 호전을 보였다.³⁹⁾ 3단계에서는 active tDCS에 반응을 보였던 42명의 환자를 대상으로 24주간의 유지치료를 진행하였고 평균 11.7주까지 반응이 유지되는 것으로 나타났다.³⁹⁾ 위와 같이 우울증에서 tDCS의 사용에 관한 긍정적인 결과들을 많이 보고하고 있고 실제 임상에서의 사용 역시 전 세계적으로 확대되고 있는 추세이다. 향후 긍정적인 연구결과들이 일관적이고 지속적으로 보고된다면 rTMS와 같이 우울증 치료에 있어 적응증을 획득할 수 있을 것으로 기대된다.

조현병(Schizophrenia)

조현병은 평생 유병률이 0.5~1.5%에 달하고 환자의 기능을 손상시키는 정도가 큰 대표적인 정신질환이다.⁴⁰⁾ 가장 우선적 치료 선택인 항정신병약물(antipsychotic medication)을 사용하더라도 30%는 관해, 30%는 부분적인 반응, 40%는 반응을 보이지 않는다고 한다.⁴¹⁾ 두 가지 약물에도 반응을 보이지 않는, 치료저항성 조현병 환자인 경우에 클로자핀을 사용하게 되지만, 이 역시 30%는 치료에 큰 반응을 보이지 않는다. 이런 경우 생각할 수 있는 것이 비약물치료이다. 따라서 조현병을 대상으로 하는 tDCS에 관한 연구는 주로 약물 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 치료저항성 조현병 환자에게 초점이 맞춰져 있다. 아직 그 결과와 근거가 부족하지만, 최근 메타분석 연구에서 조현병 환자에게 rTMS를 사용한 경우 환청과 음성 증상이 감소하는 것으로 나타남으로써 tDCS의 가능성 역시 기대를 받고 있다.^{42,43)}

조현병에서 가장 많이 사용되고 있는 전극 배치방법은 양극은 좌측 배외측 전두엽 피질(DLPFC), 음극은 좌측 측두두정 접합(temporo-parietal junction) 영역에 위치하는 것이다. 이러한 전극 배치가 조현병의 증상을 감소시킨다는 여러 연구결과들이 있다. Brunelin 등⁴⁴⁾은 30명의 환자를 대상으로 매일 두 번씩 총 10세션을 시행한 결과, 위자극에 비하여 환청이 유의하게 감소했고 효과는 3개월까지도 지속되는 것으로 나타났다. 위 연구와 같은 프로토콜로 진행한 Mondino 등⁴⁵⁾의 연구에서도 약물에 반응하지 않았던 환청이 실제 자극을 받은 환자들에서 위자극에 비해 유의하게 감소한 것으로 나타났다. 이 외에도 많은 개방형 연구에서 조현병의 양성 과음성 증상을 호전시켰다는 보고들이 있다.⁴⁶⁾ 재미있는 것은 담배를 피지 않는 환자인 경우와 신경가소성(neuroplasticity)과 연관된 유전자(catechol-O-methyltransferase)에 특정 변이가 있는 경우에 tDCS의 효과가 더 컸다는 연구결과도 보고되었다.^{47,48)} 조현병 환자를 대상으로 tDCS를 적용할 때 다른 전극 배치방법을 사용하기도 한다. 양극은 좌측 DLPFC에 그대로 두고 음극은 우측 안와위 영역에 위치하여 시술하

는 경우 치료저항성 조현병 환자의 양성파 음성 증상을 줄였다고 보고한 연구가 있었고,⁴⁹⁾ 반대로 임상적 호전이 없었다는 연구결과도 있다.⁵⁰⁾ 그 외에도 양측 전두엽에 양극과 음극을 위치하는 경우 긴장증적(catatonic) 증상과 음성 증상이 호전되었다는 연구결과가 있었고,⁵¹⁾ 음극을 베르니케 영역(Wernicke's area)에 두고, 양극은 우측 안와위에 위치시킨 경우 10세션 tDCS 시술 후 환청이 유의하게 감소했다고 보고한 연구도 있었다.⁵²⁾

현재까지 조현병을 대상으로 tDCS 사용의 안정성 측면을 종합해 볼 때 짧은 기간 동안의 사용시에 주목할만한 위험성은 없는 것으로 보고하고 있다.⁵³⁾ 부작용 측면에서도 앞서 말한 대로 간지림, 따끔거림, 피곤 등의 조절할 수 있는 부작용들만 나타났다.⁵⁴⁾ 한 연구에 따르면 임신 중인 조현병 환자에게 tDCS를 시행하였고, 별다른 부작용 없이 환청만 호전되었다는 결과를 보고하기도 하였다.⁵⁵⁾ 하지만 아직까지는 장기간, 반복적인 사용에 대한 안전성과 부작용 여부는 밝혀지지 않았으므로 이에 대한 고려는 필요할 것이다.

물질 사용 장애(Substance use disorders)

중독과 관련된 여러 증상 중 중독된 자극에 의하여 발생하는 갈망(craving) 증상은 중독 질환의 재발과 밀접한 관계가 있다. 중독에서 회복이 되더라도 물질 또는 행위에 노출되면 그것을 원하는 갈망상태에 이르고 이를 이성적으로 이겨 내지 못하면 중독 질환이 재발하게 된다. 이러한 갈망 증상은 도파민이 중요한 역할을 하는 뇌의 보상회로(central reward system)에 의해 발생하는 것으로 알려졌고,⁵⁶⁾ 이를 조절하고 통제하는 전두엽 피질의 기능을 강화시키는 것이 치료법 중 하나로 여겨진다.⁵⁷⁾ 그러므로 tDCS는 본능을 조절하고 통제하는 전두엽 피질을 직접 활성화시킴으로써 갈망 증상을 비롯한 중독 증상을 조절할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 하지만 아직까지 임상적 사용 보고가 많지는 않으며, 특히 치료의 근거를 뒷받침할 수 있는 RCT 연구결과는 부족한 상태이다. 2008년 Boggio 등⁵⁸⁾은 13명의 알코올 의존증 환자를 대상으로 양측 DLPFC에 tDCS를 시행하였을 때 위자극에 비해 갈망 증상이 감소하였고, 일정 기간 알코올 자극에 의해 다시 갈망 증상이 발생하지 않는 예방효과(protective effect)가 있었다고 보고하였다. 2013년 da Silva 등⁵⁹⁾의 연구에서는 13명의 알코올 의존증 환자들에게 좌측 DLPFC에 양극 자극만 위치하였고, 총 5주간 치료를 진행한 경우 갈망 증상은 감소시켰지만, 재발을 막지는 못하는 것으로 나타났다. 한편 2014년 Klauss 등⁶⁰⁾의 연구에서는 환자들에게 양측 DLPFC에 자극을 위치하고 매일 두 차례 치료를 진행한 결과 갈망 증상은 호전되지 않았지만 재발 가능성은 낮은 것

로 보고되었다.

알코올 이외 다른 물질 관련 연구들을 살펴보면, Fregni 등⁶¹⁾은 니코틴에 관한 tDCS의 치료 효과를 연구하였다. 24명의 환자들을 대상으로 양극 자극을 좌측 혹은 우측 DLPFC에 준 경우와 위자극군을 비교하였는데, 실제 자극을 준 두 군에서 흡연에 대한 갈망 증상이 현저하게 줄어드는 것으로 나타났다. 그 외 흡연에 관한 다른 tDCS 연구에서도 실제 자극을 받은 환자들의 갈망 증상 혹은 담배소비량 등이 감소하는 것으로 나타났다.^{62,63)} 총 13명의 코카인 중독 환자들을 대상으로 양측 DLPFC에 총 5차례 tDCS 시술을 받은 경우 위자극군에 비해 3개월 후 재발의 정도가 현저하게 낮은 것으로 나타났고,⁶⁴⁾ 이후 더 많은 대상자를 모집한 연구(총 36명)에서도 실제 자극을 받은 경우에 최소한 1주일 이상 재발을 늦출 수 있는 것으로 보고되었다.⁶⁵⁾ 대마초(cannabis) 중독 환자 25명을 대상으로 한 연구에서는 우측 DLPFC에 양극 자극을 준 경우에만 좌측 DLPFC에 양극 자극을 준 경우와 위자극군보다 환자들의 마리화나 갈망을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.⁶⁶⁾ 그 외 메스암페타민(methamphetamine)에 관한 연구도 있었는데, 총 30명의 환자를 대상으로 우측 DLPFC에 양극 자극을 한 차례만 시행하고 난 뒤 갈망 증상이 유의하게 감소하였고, 대신 다시 노출했을 경우 갈망 증상은 바로 상승하는 것으로 나타났다.⁶⁷⁾ 아직 인터넷, 게임 및 도박과 같은 행위중독에 있어서는 RCT 연구가 보고되지 않았으나 tDCS가 조절과 통제와 관련된 전두엽의 피질을 활성화하는 만큼 행위중독에서 나타나는 갈망 증상에도 효과가 있을 것으로 기대하고 있다.

강박장애(Obsessive-compulsive disorder)

강박장애의 원인으로 추정되는 가설 중 하나가 피질-선조체-시상-피질회로(cortico-striato-thalamo-cortical circuitry)의 기능이상이다. 이와 관련된 뇌 영역으로는 보조운동영역(supplementary motor area, 이하 SMA), 전방대상피질(anterior cingulate cortex), DLPFC, 안와전두피질(orbitofrontal cortex, 이하 OFC), 기저핵(basal ganglia) 등이 보고되고 있다.⁶⁸⁾ 이러한 신경해부학적 원인이 어느 정도 입증되었기 때문에 치료저항성 강박장애의 경우에는 DBS와 같은 침습적 두뇌자극술이 FDA에서 효과적인 치료법으로 인정을 받고 있다. 비침습 두뇌자극술 중 rTMS는 어느 정도 연구가 되어 있는 반면, tDCS 연구결과는 많지 않아 전극의 위치, 세기 등과 같은 적용방법이 확립되어 있지 않다. 관련된 연구를 살펴보면, Mondino 등⁶⁹⁾은 치료저항성 강박장애 환자를 대상으로 좌측 OFC에 음극 자극을 10세션 시행한 결과 강박증상이 감소했다고 보고하였고, Narayanaswamy

등⁷⁰⁾은 좌측 SMA에 음극 자극을 주었을 때 호전된 강박증상이 유지되었다고 보고하였다. 재미있는 것은 좌측 SMA에 양극 자극을 주었을 때 강박증상이 악화되었던 환자들이 반대로 음극 자극을 주었을 때는 강박증상이 호전된 것으로 나타났다.⁷¹⁾ 한 사례 보고에서도 DLPFC에 양극 자극을 주었을 때는 증상의 변화가 없었지만, pre-SMA에 음극 자극을 준 경우 강박증상이 30% 감소한 것으로 나타났다.⁷²⁾ 위와 같은 연구결과들은 강박장애 환자들이 행동조절과 관련된 인지적인 작업 수행시 pre-motor 혹은 motor 영역이 비정상적으로 과활성화되는 현상과 연결될 수 있다.⁷³⁾ Senço 등⁷⁴⁾은 tDCS를 시행할 때 음극을 pre-SMA에 두고, 양극을 어깨 삼각근에 위치시킨다면 전기장이 내측 전두엽부터 선조체까지 영향을 미칠 수 있고, 이는 곧 피질 영역과 피질하 영역까지 치료 효과를 줄 수 있으며 이로 인해 강박증상이 호전되는 것으로 설명하였다.

소아·청소년에서의 사용

성인에서 진단을 받은 여러 정신질환들도 실제로는 어린 시절에 발병한 경우들이 많다. 소아·청소년기에 발병한 정신질환은 질병에 노출 기간이 길고, 기능적 손실이 커 결국은 삶의 광범위한 손상을 줄 수 있으므로 이에 대한 적절한 개입이 필요하다.⁷⁵⁾ 소아·청소년은 뇌의 신경가소성(neuroplasticity)이 가장 큰 시기이므로 tDCS와 rTMS와 같은 신경조절(neuromodulation) 치료가 가장 효과적일 것으로 기대하고 있다.⁷⁶⁾ 그럼에도 불구하고 실제 임상에서의 사용과 연구결과들은 성인에 비해 많이 부족하며, 대부분이 사례 보고나 개방형 연구들로만 이뤄져 있어 과학적인 근거 마련이 필요한 상태이다.

우선 자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder, 이하 ASD)에 대한 연구를 살펴보면, Schneider와 Hopp⁷⁷⁾은 ASD 환자를 대상으로 개방형 연구를 진행하였고, 브로카 영역(Broca's area)에 양극 자극을 한 차례 시행하였을 때 언어 습득이 좋아지는 것으로 나타났다. 이후 ASD에 tDCS를 적용한 유일한 이중맹검, 위자극 연구가 보고되었는데, 실제 자극을 준 환자들의 아동기 자폐증 평정척도(Childhood Autism Rating Scale)와 자폐증 평가 설문지(Autism Treatment Evaluation Checklists)의 점수가 호전되는 것으로 나타났다.⁷⁸⁾ 아동기 조현병 환자들을 대상으로 RCT 연구가 하나 보고되었는데, 실제 tDCS로 인한 증상의 호전은 유의하지 않은 것으로 나타났다. 이는 연구참여자의 수가 12명으로 통계적인 차이를 보이기에는 부족하다는 점이 중요한 이유로 제시되었고, 안정성 및 내성에 관해서는 위험성이 없는 것으로 보고하였다.⁷⁹⁾ 소아·청소년 정신질환 중 가장 흔하고 대표적

인 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit/hyperactivity disorder, 이하 ADHD)는 조절과 통제를 담당하는 상위인지기능의 손상 혹은 기능이상(cognitive impairment)이 질병의 원인으로 생각되기 때문에 이를 강화시켜줄 수 있는 tDCS의 활용 가능성이 더 기대되는 질환이다. 하지만 소아·청소년을 대상으로 한 연구는 없었고, 최근 성인 ADHD 환자를 대상으로 한 RCT 연구가 하나 보고되었다. 좌측 DLPFC에 양극 자극을 20분간 한 차례 시행하고 시행 전후의 억제조절력(inhibitory control)을 평가하는 연구였는데, 실제 자극을 받은 환자와 위자극을 받은 환자들의 인지기능의 차이는 크지 않은 것으로 나타났다.⁸⁰⁾ 하지만 이 연구에서도 중대한 부작용 보고는 없었으며, 단 한 차례 자극만 받은 뒤 평가를 진행하였으므로 ADHD에 대한 tDCS의 효과 여부를 판단하기 위해서는 추가 연구가 필요한 상태이다. 그 외 소아·청소년 우울증에 tDCS를 사용한 연구는 아직 보고되지 않았다.

앞서 언급한대로 소아·청소년은 성인에 비해 두뇌자극술에 민감하게 반응하여 더 좋은 결과를 기대할 수 있지만, 반대로 부정적인 결과를 나타낼 가능성도 더 높다고 할 수 있다.²⁷⁾ 실제로 성인과 소아·청소년은 뇌의 신경해부학적 구조와 기능이 다르므로 같은 전류를 사용하더라도 서로 다른 결과를 야기할 수 있다. Moliadze 등⁸¹⁾에 의하면 소아·청소년에서 0.5 mA의 음극 전류를 사용했을 때 뇌피질의 활성이 유도된 반면, 1 mA의 전류를 사용했을 때는 피질척수로(corticospinal)의 활성이 유도되었고 이는 성인과는 다른 결과라고 하였다. 그러므로 현재 성인에서 tDCS 사용 프로토콜로 널리 사용되고 있는 0.5~2.0 mA, 최대 20분 사용시 안전하고 효과적이라는 내용을 소아·청소년에 적용시키기는 어려울 것이다.²⁹⁾ 향후 연구에서는 대규모 집단에서 특정 질환에 따라 어떤 전극을 어떤 강도로 얼마나 사용할 것인지, 그리고 그 효과를 확인하기 위한 뇌영상 혹은 신경생리학적 도구는 어떤 것을 사용할 것인지에 관한 내용이 포함되어야 할 것이다.

결론

지금까지 정신과 영역에서 경두개 직류자극술의 활용 가능성을 알아보기 위하여 tDCS의 역사, 작용기전, 시술장비의 종류 및 방법, 안정성과 부작용, 실제 임상에서의 사용 및 치료 효과에 대한 연구결과들을 살펴보았다. 몇 년 전부터 tDCS는 학문적인 연구 목적과 임상 진료에서의 유용성 등으로 인해 전 세계적으로 주목을 많이 받고 있고, 방대한 양의 연구 결과들이 발표되고 있다. 기계 특성상 위험성이 낮고, 작동이

간단하며, 휴대할 수 있다는 장점을 가지고 있고, 일반적인 치료에 반응하지 않는 치료저항성 환자에서 행동 및 증상변화를 일으킬 수 있다는 점 때문에 정신질환에 대한 새로운 치료방법으로 기대를 받고 있다. 하지만 과학적인 근거로써 뒷받침할 수 있는 무작위 배정, 이중맹검 연구는 최근에 들어서야 활발히 이뤄지고 있어서 아직은 근거가 부족한 상태이다. 그러므로 임상적인 호전을 기대할 수 있는 경우임에도 불구하고 아직은 의료기계로 허가를 받은 국가가 없어서 실제로 사용하기는 어려운 상태이며, 기존의 사용한 경우는 허가외사용(off-label use)이거나 연구 목적인 경우가 대부분이다. 또 다른 비침습 두뇌자극술인 경두개 자기자극술과 같이 우울장애를 포함한 여러 정신질환의 치료법으로 승인을 받기 위해서는 대규모, 다기관, 무작위배정, 이중맹검 연구를 통해 반복적이고 일관된 효과를 입증하는 과정이 필요할 것이다. 추가로 임상적인 활용을 확대하기 위해서는 방법론적인 보완이 필요하다. 예를 들어 전극의 크기, 전류의 강도, 전극의 위치, 세션의 간격 및 횟수, 회복 유지를 위한 부스터 세션 등에 대한 기준이 확립된다면 활용 가능성이 더 커질 것으로 기대된다.

중심 단어 : 정신건강의학과 · 경두개 직류자극술 · 비침습 두뇌자극술.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Pascual-Leone A, Wagner T. A brief summary of the history of non-invasive brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9:527-565.
- Barker AT, Jalinsky R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998; 9:2257-2260.
- Aleman A. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:53-59.
- 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.
- 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.
- Nitsche MA, Grunley J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex* 2004;14:1240-1245.
- Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21:602-617.
- Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 2004;557(Pt 1):175-190.
- Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol* 2009;219:14-19.
- Kuo HI, Bikson M, Datta A, Minhas P, Paulus W, Kuo MF, et al. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain Stimul* 2013;6:644-648.
- Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011;17:37-53.
- Shahid S, Wen P, Ahfock T. Numerical investigation of white matter anisotropic conductivity in defining current distribution under tDCS. *Comput Methods Programs Biomed* 2013;109:48-64.
- Zaghi S, Acar M, Hultgren B, Boggio PS, Fregni F. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist* 2010;16:285-307.
- Ferrucci R, Priori A. Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): motor control, cognition, learning and emotions. *Neuroimage* 2014;85 Pt 3:918-923.
- Antal A, Paulus W. Transcranial direct current stimulation and visual perception. *Perception* 2008;37:367-374.
- Oliveira JF, Zanão TA, Valiengo L, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett* 2013; 537:60-64.
- Tedesco Triccas L, Burridge JH, Hughes AM, Pickering RM, Desikan M, Rothwell JC, et al. Multiple sessions of transcranial direct current stimulation and upper extremity rehabilitation in stroke: a review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2016;127:946-955.
- Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:123-129.
- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125(Pt 10): 2238-2247.
- Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9:527-565.
- Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul* 2012;5: 175-195.
- Kim DY, Park CI, Jung KJ, Ohn SH, Park KD, Park JB, et al. Improvement of chronic post-stroke hemiparetic upper limb function after 2 week transcranial direct current stimulation. *J Korean Acad Rehabil Med* 2009;33:5-11.
- Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2009;120: 1033-1034.
- Knotkova H, Nafissi A, Leuschner Z, Das D, Dhokal I, Cruciani R. Safety of the transcranial direct current stimulation (tDCS): evaluation of 815 tDCS sessions in 100 chronic-pain patients. *J Pain* 2011; 12:P54.
- Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:1133-1145.
- Vicario CM, Nitsche MA. Non-invasive brain stimulation for the treatment of brain diseases in childhood and adolescence: state of the art, current limits and future challenges. *Front Syst Neurosci* 2013; 7:94.
- Andrade C. Transcranial direct current stimulation for refractory auditory hallucinations in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2013;74: e1054-e1058.
- Kessler SK, Minhas P, Woods AJ, Rosen A, Gorman C, Bikson M. Dosage considerations for transcranial direct current stimulation in

- children: a computational modeling study. *PLoS One* 2013;8:e76112.
- 30) Kessler RC, Birmbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V. Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med* 2010;40:225-237.
 - 31) Palm U, Schiller C, Fintescu Z, Obermeier M, Keeser D, Reisinger E, et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul* 2012;5:242-251.
 - 32) Bueno VF, Brunoni AR, Boggio PS, Bensenor IM, Fregni F. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression. *Neurocase* 2011;17:318-322.
 - 33) Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:369-376.
 - 34) Northoff G, Wiebking C, Feinberg T, Panksepp J. The 'resting-state hypothesis' of major depressive disorder—a translational subcortical-cortical framework for a system disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1929-1945.
 - 35) Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:65-75.
 - 36) Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42:1791-1800.
 - 37) Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013;47:1-7.
 - 38) 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.
 - 39) Valiengo L, Bensenor IM, Goulart AC, de Oliveira JF, Zanao TA, Boggio PS, et al. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (select-TDCS): results of the cross-over and follow-up phases. *Depress Anxiety* 2013;30:646-653.
 - 40) McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
 - 41) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-962.
 - 42) Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014;215:505-513.
 - 43) Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IE. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry* 2014;76:101-110.
 - 44) Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:719-724.
 - 45) Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Suaud-Chagny MF, Brunelin J. Fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces source-monitoring deficits and auditory hallucinations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;161:515-516.
 - 46) Bose A, Shivakumar V, Narayanaswamy JC, Nawani H, Subramaniam A, Agarwal SM, et al. Insight facilitation with add-on tDCS in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;156:63-65.
 - 47) Brunelin J, Hasan A, Haesebaert F, Nitsche MA, Poulet E. Nicotine smoking prevents the effects of frontotemporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in hallucinating patients with schizophrenia. *Brain Stimul* 2015;8:1225-1227.
 - 48) Shivakumar V, Chhabra H, Subbanna M, Agarwal SM, Bose A, Kalmady SV, et al. Effect of tDCS on auditory hallucinations in schizophrenia: Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism. *Asian J Psychiatr* 2015;16:75-77.
 - 49) Palm U, Keeser D, Blautzik J, Pogarell O, Ertl-Wagner B, Kupka MJ, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:583-585.
 - 50) Smith RC, Boules S, Mattiuz S, Youssef M, Tobe RH, Sershen H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: a randomized controlled study. *Schizophr Res* 2015;168:260-266.
 - 51) Shiozawa P, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for catatonic schizophrenia: a case study. *Schizophr Res* 2013;146:374-375.
 - 52) Homan P, Kindler J, Federspiel A, Flury R, Hubl D, Hauf M, et al. Muting the voice: a case of arterial spin labeling-monitored transcranial direct current stimulation treatment of auditory verbal hallucinations. *Am J Psychiatry* 2011;168:853-854.
 - 53) Agarwal SM, Shivakumar V, Bose A, Subramaniam A, Nawani H, Chhabra H, et al. Transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:118-125.
 - 54) Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007;72:208-214.
 - 55) Shenoy S, Bose A, Chhabra H, Dinakaran D, Agarwal SM, Shivakumar V, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for auditory verbal hallucinations in schizophrenia during pregnancy: a case report. *Brain Stimul* 2015;8:163-164.
 - 56) Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:166-180.
 - 57) Engelmann JM, Versace F, Robinson JD, Minnix JA, Lam CY, Cui Y, et al. Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage* 2012;60:252-262.
 - 58) Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008;92:55-60.
 - 59) 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.
 - 60) Klauss J, Penido Pinheiro LC, Silva Merlo BL, de Almeida Correia Santos G, Fregni F, Nitsche MA, et al. A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1793-1803.
 - 61) Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:32-40.
 - 62) Boggio PS, Liguori P, Sultani N, Rezende L, Fecteau S, Fregni F. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett* 2009;463:82-86.
 - 63) Fecteau S, Agosta S, Hone-Blanchet A, Fregni F, Boggio P, Ciraulo D, et al. Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: a preliminary study. *Drug Alcohol Depend* 2014;140:78-84.
 - 64) Conti CL, Moscon JA, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM. Cognitive related electrophysiological changes induced by non-invasive cortical electrical stimulation in crack-cocaine addiction. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1465-1475.

- 65) Batista EK, Klauss J, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM. A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015 Jun 10 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyv066>.
- 66) Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, Fecteau S, Pascual-Leone A, Fregni F. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend* 2010;112:220-225.
- 67) Shahbabaie A, Golesorkhi M, Zamanian B, Ebrahimipoor M, Keshvari F, Nejati V, et al. State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1591-1598.
- 68) Milad MR, Rauch SL. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci* 2012;16:43-51.
- 69) Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Saoud M, Brunelin J. Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation over the left orbitofrontal cortex in a patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J ECT* 2015;31:271-272.
- 70) Narayanaswamy JC, Jose D, Chhabra H, Agarwal SM, Shrinivasa B, Hegde A, et al. Successful application of add-on transcranial direct current stimulation (tDCS) for treatment of SSRI resistant OCD. *Brain Stimul* 2015;8:655-657.
- 71) D'Urso G, Brunoni AR, Anastasia A, Micillo M, de Bartolomeis A, Mantovani A. Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 2016;22:60-64.
- 72) Das S, Holland P, Schonewille M, de Zeeuw C, Frens MA, Donchin O. Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in cerebellar learning depends on the state of neuronal network. *Brain Stimul* 2014;7:e3.
- 73) de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld DJ, Veltman EM, et al. Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2012;169:1100-1108.
- 74) Senço NM, Huang Y, D'Urso G, Parra LC, Bikson M, Mantovani A, et al. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Rev Med Devices* 2015;12:381-391.
- 75) Patel V, Flisher AJ, Hetrick S, McGorry P. Mental health of young people: a global public-health challenge. *Lancet* 2007;369:1302-1313.
- 76) Rubio-Morell B, Rotenberg A, Hernández-Expósito S, Pascual-Leone Á. [The use of noninvasive brain stimulation in childhood psychiatric disorders: new diagnostic and therapeutic opportunities and challenges]. *Rev Neurol* 2011;53:209-225.
- 77) Schneider HD, Hopp JP. The use of the Bilingual Aphasia Test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism. *Clin Linguist Phon* 2011;25:640-654.
- 78) Amatachaya A, Auvichayapat N, Patjanasontorn N, Suphakunpinyo C, Ngernyam N, Aree-Uea B, et al. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behav Neurol* 2014;2014:173073.
- 79) Mattai A, Miller R, Weisinger B, Greenstein D, Bakalar J, Tossell J, et al. Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. *Brain Stimul* 2011;4:275-280.
- 80) Cosmo C, Baptista AF, de Araújo AN, do Rosário RS, Miranda JG, Montoya P, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One* 2015;10:e0135371.
- 81) Moliadze V, Schmanke T, Andreas S, Lyzhko E, Freitag CM, Siniatchkin M. Stimulation intensities of transcranial direct current stimulation have to be adjusted in children and adolescents. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1392-1399.
- 82) George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 2010;35:301-316.
- 83) Tortella G, Casati R, Aparicio LV, Mantovani A, Senço N, D'Urso G, et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World J Psychiatry* 2015;5:88-102.