



이 애 영

충남의대

Transcranial magnetic stimulation for cognitive enhancement

Ae Young Lee

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital

서론

경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation)은 두피를 통해 자기자극에 의해 유도된 전기자극이 신경세포에 전달되어 신경세포 활동성을 조절하는 비침습적이며 비교적 안전한 신경생리기제로 알려져 있고 다양한 질환의 진단 및 치료에 사용되어 왔다.

반복경두개자기자극(repetitive TMS, rTMS)은 빠르고 반복적인 진동자극(pulses)으로 신경활동성(neural activity)과 피질흥분성(cortical excitability)을 조절한다.¹ 수초에서 수분 동안 두개골 국소 부위에 자기장 펄스를 반복자극하여 두개골 아래 대뇌피질 기능을 흥분 또는 억제시킨다. rTMS에는 자극 빈도(frequency), 세기(intensity), 시간(duration), 위치(location), 그리고 치료 횟수(session)와 같은 다양한 변수가 있지만 초당 가해지는 펄스의 수로 정의되는 자극빈도에 따라 피질 억제 또는 흥분효과를 나타내므로 자극빈도가 매우 중요하다. 일반적으로 1 Hz 이하의 저빈도 자극은 신경세포 활동을 억제하고 1 Hz를 초과하는 고빈도 자극은 신경세포를 자극하여 흥분성을 증가시킨다.²

지금까지 치매를 포함한 다양한 신경질환에 rTMS치료를 시도하였고 일부 연구에서 인지기능 호전 효과와 안전성을 입증하였으나, 자기자극방법, 연구방법, 평가도구, 또는 대상에 따라 결과가 상이한 경우도 있었다.^{3,4}

이 글에서는 지금까지 rTMS를 활용한 연구결과를 검토하고 경두개자기자극 치료의 인지기능 개선 효과, 기전 및 향후 전망을 알아 보고자 한다.

본론

1. 인지기능 개선 효과(Cognitive effects)

rTMS를 활용한 메타분석연구에 의하면 고빈도 자극이 ADAS-cog로 평가하였을 때 통계적으로 상당히 의미있는 치료효과가 있었으며 위약대조군에 비하여 확실한 차이를 보여 주었고 이는 우울증 호전에 의한 이차적인 효과는 아니었다.^{5,6} rTMS의 인지기능 개선효과를 규명하기 위하여 주로 알츠하이머치매(Alzheimer dementia, AD)와 일부 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) 환자를 대상으로 연구가 진행되었다. AD와 MCI환자에게 rTMS를 적용한 결과를 메타분석한 연구에서 rTMS의 인지기능 효과를 정리해보면 1) 왼쪽 후외방 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)을 고빈도자극(high frequency stimulation)하고 오른쪽 DLPFC를 저빈도자극(low frequency stimulation) 하면 기억기능이 호전된다. 2) 오른쪽 하전두엽(inferior frontal gyrus, IFG)을 고빈도자극 하면 수행기능(executive function)이 향상된다, 3) 5~30회 고빈도 rTMS 치료(sessions)효과는 4~12주 정도 지속되었다.⁷

Ae Young Lee

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital
E-mail: aelee@cnu.ac.kr

2. 자극위치(Stimulation location)

지금까지 rTMS연구는 연구대상이 비교적 적고 연구마다 자극위치가 다르거나 자극횟수, 치료기간, 평가방법 등이 달라서 결과가 모두 일치하지는 않지만 알츠하이머 환자 대상으로 인지기능 호전을 위하여 공통적으로 가장 많이 자극한 위치는 후외방 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)이다. 알츠하이머치매에서 DLPFC의 직접 자극효과(direct stimulation)와 DLPFC와 기능적으로 연결된 원격지역을 활성화시키는 기전에 의해 인지기능이 호전되는 것으로 추정하였다.⁸ DLPFC는 작업기억과 인지유연성과 같은 수행기능(executive functions)에 중추적인 역할을 하며 경도인지장애나 알츠하이머치매에 의해 수행기능 손상이 발생하고 이로 인해 기억장애가 더욱 악화되는 것으로 알려져 있다.^{9,10} 또 DLPFC는 기억부호화(memory encoding)와 인출(retrieval)과정에서 내측두엽과 연계하여 장기기억(long-term memory) 형성에 관여하기도 한다.^{11,12} 정상적인 장기기억은 작업기억에서 정보가 얼마나 효율적으로 관리되는지에 의존하며 이런 기능을 DLPFC가 담당하므로^{11,13} 작업기억 과정이 차단되면 장기기억 형성에 지장이 생기기도 한다.¹⁴ 알츠하이머치매 환자를 대상으로 이중맹검위약대조군 연구를 전향적으로 시행한 rTMS 연구에서 대조군에 비하여 rTMS치료군에서 통계적으로 의미있는 인지기능 개선효과가 있었으며 특히 경증 알츠하이머치매에서 치료효과가 더 컸다.⁶

정상인에서 rTMS효과를 규명하기 위한 메타분석연구에서 DLPFC(dorsolateral prefrontal cortex)에 흥분 자극은 수행기능에, 억제 자극은 삽화기억(episodic memory)과 시각인지(visual perception)에 적지만 확실한 효과가 있어서 향후 인지기능 호전을 위한 치료기제 가능성을 제시하였다.¹⁵

다른 연구에서는 rTMS를 주요 인지기능을 담당하는 6개 뇌영역을 고루 자극하여 인지기능 호전효과를 입증하였다.⁶ 왼쪽 DLPFC와 6개 뇌영역을 자극했을 때 rTMS효과를 비교한 결과 인지기능 개선효과는 같았다는 연구도¹⁶ 있어서 앞으로 알츠하이머치매 치료를 위해 rTMS에 적합한 위치를 규명하는 후속연구가 필요하다.

3. 자극빈도(Stimulation frequency)

rTMS의 자극빈도는 알츠하이머치매 치료효과에 가장 큰

영향을 주는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 1 Hz 이하의 저빈도자극은 신경세포 활동을 억제하고 1 Hz를 초과하는 고빈도자극은 신경세포를 자극하여 흥분성을 증가시킨다.

고빈도 rTMS는 시냅스(synaptic activity)에서 학습과 기억에 가장 중요한 기전으로 알려져 있는 장기강화기능(long-term potentiation, LTP)을 유도하여 지속효과(after-effects)를 내는 것으로 추정하였다.¹⁷ TMS에 의해 유도된 효과 지속시간에 대해서 확실한 견해는 없지만 자기자극을 반복할수록 효과 지속시간이 길어진다.¹⁸

알츠하이머치매 환자를 대상으로 고빈도 rTMS를 적용한 5개 RCT연구에서 인지기능 개선효과가 뚜렷했던 반면, 저빈도 rTMS는 대조군(sham group)에 비해 ADAS-cog 점수 차이가 없었다.¹⁹ 최근 치매중증도가 같은 경증 알츠하이머치매 환자에게 rTMS를 적용한 경우(n=30)와 아세틸콜린분해효소억제제를 지속적으로 복용하고(n=60), 3년후 MMSE 점수와 CDR-SB를 비교한 연구에서 rTMS 적용 환자군에서 인지기능 감퇴가 적어 장기적인 후속효과의 가능성을 제시하였다.²⁰

4. 작용기전(Mechanisms)

rTMS의 인지기능 개선효과의 기전에 대해서 일치된 결론은 없는 상태이다. 동물실험에서 고빈도와 저빈도 rTMS후 해마의 학습과 기억기능이 뚜렷하게 호전된 연구가 있었으며 rTMS가 LTP를 증강시키며, 뇌에서 β -amyloid 축적감소 효과를 나타내기도 하였다.²¹ 다른 연구에서는 rTMS후 해마의 뇌유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)와 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)가 증가되었으며 시냅스 기능 향상과 연관된 NMDA 수용체(N-methyl-D-aspartate receptors)와 단백질 발현 증가를 입증하기도 했다.^{22,23} rTMS가 cholecystikinin 발현을 증가시켜 해마의 신경생성(neurogenesis)과 세포분화가 촉진되고 기억과 학습기능이 향상된다는 연구도 있었다.²⁴ 또 다른 기전으로 rTMS에 의한 미세변화(microscopic alterations)가 뇌의 네트워크 기능에 변화를 유도하고 네트워크 상호작용을 향상시켜 연상기억(associative memory)이 향상되고 다른 신경계의 네트워크 추가참여를 유도하여 기능이 보강되는 것을 fMRI로 확인한 연구도 있었다(Sole-Padullles et al., 2006).²⁵ 요약하면, rTMS 또는 TMS가 뇌기능 또는 인지기능에 영향을 주는 기전이 1) 신경전달물질 농도변화, 2) BDNF와 같은 뇌영양인자 조절, 3) 뇌혈류 증가, 4) 시냅스기능 또는

신경가소성 향상, 5) 아밀로이드 축적 감소, 6) 신경계 네트워크 상호작용 및 상태 변화 유도 등이 제시되어 있다.

5. 안전성(Safety consideration or adverse effects)

rTMS는 비교적 환자가 자극에 잘 견디며 심각한 후유증이나 부작용이 알려지지 않았지만 치료안전성은 중요한 문제이다. 드물기는 하지만 약 0.1%에서 뇌전증 위험성이 있으며 특히 1) 뇌전증 병력이 있거나, 2) 세로토닌재흡수차단제(serotonin reuptake inhibitors)처럼 뇌전증 역치(seizure threshold)를 낮추는 약물 복용, 3) 잠을 못 잔 경우(sleep deprivation) 잘 나타난다.²⁶ 5% 미만에서 경미한 두통, 이명, 피부불쾌감(cutaneous discomfort), 오심, 실신, 목근육 수축, 안구통증 및 눈물흘림(lacrimation), 경미한 추체외로 증상(mild extrapyramidal reactions), 피로감을 호소하였다.^{6,27,28}

TMS는 미주신경자극(vagal nerve stimulator), 심장박동기(cardiac pace maker), 또는 척수자극(spinal cord stimulator)와 같은 다른 종류의 신체 장치가 있는 사람에게도 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 반면 뇌심부자극(deep brain stimulation, DBS), 인공와우(cochlear implant), 경막외전극(epidural electrodes)이 있는 사람에게는 TMS를 하지 않는 것이 좋다.²⁸

결론

TMS는 적용이 쉽고 비침습적이며 비교적 안전한 신경자극장치로써 다양한 신경계 질환의 연구, 진단, 치료에 활용되어 왔다. TMS는 자극빈도와 횟수, 뇌의 해부학적 위치, 치료기간(session), 치료대상 질환, 효과 평가방법, 추적 기간 등에 따라 연구결과가 매우 상이하고, 기전에 대한 증거도 부족하지만 인지기능 개선효과에 대하여 비교적 긍정적인 연구결과가 많은 편이다. 다양한 신경계 질환에서 TMS의 효과를 증명할 수 있는 방법이 개발되고 정밀의학의 관점에서 질병이나 개인의 상태에 따라 TMS치료 세부지침이 확립된다면 적용 범위는 더 확대될 것이다. 특히 신경퇴행질환에 대한 TMS연구가 활발하게 진행되어 치료에 도움이 되기를 기대한다.

참고문헌

1. Valero-Cabre A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 83:381-404.
2. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014; 125(11):2150-206.
3. Guse, B, Falkai, P, Wobrock, T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J. Neural. Transm*. 2010;117:105-122.
4. Guo Q, Li C, Wang J. Updated Review on the Clinical Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatric Disorders. *Neurosci Bull*. 2017;33(6):747-56.
5. Dong X, Yan L, Huang L, Guan X, Dong C, Tao H et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2018;13:1-13.
6. Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined With Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):57-64.
7. Chou YH, Ton That V, Sunman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2020;86:1-10.
8. Iimori T, Nakajima S, Miyazaki T, Tarumi R, Ogyu K, Wada M, et al. Effectiveness of the prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive profiles in depression, schizophrenia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;88:31-40.
9. Guarino A, Favieri F, Boncompagni I, Agostini F, Cantone M, Casagrande M. Executive functions in Alzheimer disease: a systematic review. *Front Aging Neurosci.*, 2018;10:1-24.
10. Guarino G, Forte J, Giovannoli M, Casagrande M. Executive functions in the elderly with mild cognitive impairment: a systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging Ment. Health* 2019; 1:1-18.
11. Yuan B, Chen J, Gong L, Shu L, Liao W, Wang Z, et al. Mediation of episodic memory performance by the executive function network in patients with amnesic mild cognitive impairment: a resting-state functional MRI study. *Oncotarget*, 2016;7:64711-64725.
12. Balconi M, Ferrari C. Repeated transcranial magnetic stim-

- ulation on dorsolateral prefrontal cortex improves performance in emotional memory retrieval as a function of level of anxiety and stimulus valence. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2013;67:210-218.
13. Blumenfeld RS, Ranganath C. Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *J. Neurosci.*, 2006;26: 916-925.
14. Ranganath CV, Cohen MX, Brozinsky CJ. Working memory maintenance contributes to long-term memory formation: neural and behavioral evidence. *J. Cogn. Neurosci.*, 2005; 17:994-1010.
15. Patel R, Silla F, Pierce S, Theule J, Girard T. Cognitive functioning before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): A quantitative meta-analysis in healthy adults. *Neuropsychologia* 2020;141:1-8.
16. Alcala-Lozano R, Morelos-Santana E, Cortes-Sotres JF, Garza-Villarreal EA, Sosa-Ortiz AL, Gonzalez-Olvera JJ. Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease. *Brain stimulation*. 2018;11(3):625-7.
17. Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull.* 2006;69(1):86-94.
18. Barker AT and Shields K. Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache Current* 2017;57(3):517-524.
19. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, El Serogy YM, Ali AM. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *Journal of neurology*. 2012;259(1):83-92.
20. Lee J, Sohn EH, Oh E, Song CJ, Jeong S, Lee AY. Cognitive Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Cognitive Training: Long-Term Mitigation Neurodegenerative Effects of Mild Alzheimer's Disease. *International Journal of Gerontology* 2020;14:133-137.
21. Zhang XQ, Li L, Huo JT, Cheng M, Li LH. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cholinergic activity in the rat hippocampus after vascular dementia. *Neural Regen. Res.*, 2018;13:1384-1389.
22. Zhang N, Xing M, Wang Y, Tao H, Cheng Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances spatial learning and synaptic plasticity via the VEGF and BDNF-NMDAR pathways in a rat model of vascular dementia. *Neuroscience* 2015;311:284-291.
23. Ma J, Wang C, Lv J, Pang B, Han M, Wang Y. The role of hippocampal structural synaptic plasticity in repetitive transcranial magnetic stimulation to improve cognitive function in male SAMP8 mice. *Cell Physiol Biochem*, 2017;41:137-144.
24. Reisi AR, Ghaedamini M, Golbidi M, Shabrang Z, Arabpoor B, Rashidi. Effect of cholecystokinin on learning and memory, neuronal proliferation and apoptosis in the rat hippocampus. *Adv. Biomed. Res.*, 2015;4:227.
25. Sole-Padulles, Bartres-Faz D, Junque C, Clemente IC, Molinuevo JL, Bargallo N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb. Cortex*, 2006;16:1487-1493.
26. Oberman LM, Pascual-Leone A. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain Stimul* 2009; 2:246-7.
27. Wu Y, Xu W, Liu X, Xu Q, Tang L, Wu S. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai archives of psychiatry*. 2015;27(5):280-8.
28. Agarwal S, Koch G, Hillis AE, Huynh W, Ward NS, Vici S, et al. Interrogating cortical function with transcranial magnetic stimulation: insights from neurodegenerative disease and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:47-57.