

알츠하이머병 쥐 모델에서 경두개 직류 전기자극의 효용성 검토

김지은*, 박예은**, 정진형***, 이상식**

Review : Effectiveness of transcranial direct current stimulation in rodent models of Alzheimer's disease

Ji-Eun Kim*, Ye-Eun Park**, Jin-Hyoung Jeong***, Sang-Sik Lee**

요약 알츠하이머병은 치매를 일으키는 원인 중 가장 높은 빈도를 차지하는 신경퇴행성 질환으로서, 아직은 증상을 개선시키는 정도의 약물적 치료가 주를 이룬다. 이러한 경구약제의 치료적 한계성 및 신약개발의 어려움에 직면하여 임상에서는 비약물적 치료에 대한 관심이 높아지고 있다. 경두개 직류전기자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)은 낮은 강도의 직류전류를 이용한 비침습적 뇌조절술의 한 종류로서, 그 안전성에 대해서는 이미 널리 입증받은 바 있다. 본 중설에서는 알츠하이머병 쥐 모델에게 tDCS를 적용함으로써 얻을 수 있는 행동학적, 신경생리학적, 뇌조직학적 회복에 대한 객관적 근거들을 살펴봄으로써, 인간 대상 tDCS연구의 배경근거를 제시하고자 한다.

Abstract Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, showing progressive neurodegeneration. Although oral medications for symptomatic improvement still take a huge part of treatment, there are several limitations caused by pharmacology-based real world clinic. In this respect, non-pharmacologic treatment for AD is rising to prominence. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a one of the non-invasive neuromodulation technique, using low-voltage direct current. In terms of safety, tDCS already has been proven through numerous previous reports. This review focused on behavioral, neurophysiologic and histopathologic improvement by applying tDCS in AD rodent models, thereby suggesting reliable background evidence for human-based tDCS study.

Key Words : Alzheimer's Disease, AD rodent model, Brain stimulation, Depression, tDCS

1. 서론

치매를 일으키는 원인 질환 중 가장 높은 비중을 차지하는 알츠하이머병 (Alzheimer's disease)은 베타 아밀로이드 및 타우 병리로 대표되는 만성퇴행성 뇌질환이다. 세포 외 베타아밀로이드와 세포 내 인산화 타우의 축적으로 인해 뉴런 및 시냅스의 변성과 대뇌위축이 발생하게 되면 기억력을 비롯한 다양한 인지기능이 점진적으로 저하되며 중국

에는 일상생활의 장애가 초래되는 임상경과를 밟게 된다.[1] 알츠하이머병의 병리 소견이 질환의 말기에 운동과 움직임을 담당하는 대뇌피질 영역까지 침범하게 되면, 인지기능 저하 뿐만 아니라 삼킴장애, 강직 및 보행 장애를 유발하게 되며, 이로 인해 잦은 낙상과 골절, 욕창, 흡인성 폐렴 등의 감염질환과 같은 다양한 신체적 합병증을 일으켜 환자를 사망에 이르게 한다.

그동안 수십년에 걸쳐 많은 연구자들에 의해 알

This research was supported by the first research project of the National Research Foundation of Korea (NRF-2020R1G1A1103054).

*Department of Neurology, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine

**Corresponding Author : Department of Biomedical Engineering, Catholic Kwandong University (lsskyj@cku.ac.kr)

***Department of Biomedical IT, Catholic Kwandong University

Received September 17, 2021

Revised September 28, 2021

Accepted October 25, 2021

츠하이머병의 근본치료제(disease modifying drug) 개발을 위한 노력이 꾸준히 진행되어 왔지만 수많은 임상연구들이 실패했으며, 현재 임상에서 실제로 투여되고 있는 의약품들은 증상을 일시적으로 완화시킬 뿐 알츠하이머병의 진행과정을 멈추게 하거나 질병자체를 근본적으로 치료하지는 못한다.[2] 그나마 2021년 6월 anti-amyloid monoclonal antibody인 Aducanumab이 FDA 승인을 받았으나, 상당한 금액의 고가약제라 접근성이 낮다는 점, 한국에서도 승인을 받으려면 추가적 기간이 소요된다는 점, 아직 임상적 효용성과 안전성에 대한 장기적 데이터가 없다는 점 등으로 인해, 실제 수많은 알츠하이머병 환자들에게 실질적 도움을 줄 시기가 언제일지는 장담이 어려운 실정이다.

이렇듯 아직은 알츠하이머병의 두 가지 대표 병리인 베타아밀로이드와 인산화 타우를 영구히 없앨 수 있는 근본 치료제가 상용화되지 못한 상황이므로, 뇌 내 신경전달물질인 아세틸콜린의 분해를 더디게 하는 아세틸콜린 분해효소 억제제(Acetylcholinesteraseinhibitor)나, NMDA 수용체 차단을 통해 신경세포의 과흥분과 손상을 막는 메탄틴 제제(NMDA receptor antagonist)와 같은 약물치료 혹은 다양한 비약물적 치료를 이용하여 질환의 경과를 느리게 하는 것에 목표를 두고 환자를 치료하게 된다.[3]

신경조절술은 비약물적 치료로써 전기나 자기장을 이용해 신경 신호전달경로에 영향을 주고 시냅스를 통하여 여러 신경 경로의 기능을 조절하는 치료법으로 알려져 있다. 비침습적 신경조절술 중에서, 신경계 질환에서 흔히 사용되는 방법으로는 경두개 자기자극(transcranial magnetic stimulation)과 경두개 전기자극(transcranial electrical stimulation)이 있다. 경두개 전기자극 중에서도 경두개 직류 자극(transcranial direct current stimulation, 이하 tDCS)의 경우 이미 주요우울장애, 조현병, 강박장애 등 정신과적 질환에서 효용성과 안전성을 입증한 바 있으며, 비용적으로 저렴하고 기계의 크기가 작아 이동이 용이한 장점이 있

어 현재 신경조절술 임상연구에서 가장 많이 사용되어지고 있다.[4]

tDCS는 두피에 위치한 2개의 전극사이에 약한 직류전류(0.5~2mA)를 발생 시켜 뇌 피질의 활성도를 증가 또는 감소시킴으로써 뇌를 자극할 수 있는 활성화된 방법 중 하나이다. tDCS는 신경학적 발화가 시간의 한정에 의해 일어나지 않으므로 다른 전기 자극 방법들에 비해 흥분독성의 유발을 제한할 수 있게 되며, 시술 중 소양감, 열감 등 가벼운 감각증상들이 있을 수 있지만 이를 제외하면 두드러진 부작용은 드문 것으로 보고되고 있다.[5] 경두개 직류자극은 대략 15년 전에 비침습적인 뇌 자극 방법으로 도입되었으며 국한된 뇌 영역과 운동기능, 지각, 인지기능간의 연관성을 확립하는 연구에 이용되고 있다. 또한 최근에는 운동장애, 뇌졸중, 뇌전증, 치매나 통증 등의 다양한 신경계질환에서 치료효과에 따른 결과가 보고되고 있다. 더불어 tDCS는 최근, 치매와 관련하여 0.1mA ~ 2mA의 전류를 통한 두피 자극을 시행하였을 경우 불안감, 우울감 등 치매 초기증상에서 나타날 수 있는 정서적인 증상들을 해소시키는 것에 도움이 되었다고 보고된 바 있다.[6]

이에 본 저자들은 알츠하이머병 치매 동물실험 모델군에 tDCS를 적용하여 피질 자극 및 활성화를 유발함으로써, 인지능력의 향상 등에 효과를 확인한 연구들을 살펴보고 그 결과를 종합해보았다. 이를 통해 tDCS가 치매 동물 모델의 증상 개선 측면에서 가지는 객관적 효용성을 확인하고, 이를 실제 임상현장에서 치매 치료의 일환으로 사용할 가능성 및 방향성의 근거로서 제시해 보고자 한다.

2. 연구방법

2.1 문헌연구

전기를 이용하여 질환을 치료하는 의학 기술은 약 250년이 넘는 오랜 역사를 가지고 있다. 지금까지 소개된 두뇌자극술 중 직접 뇌 안에 전기신호를 가하여 질환을 치료하는 침습 두뇌자극술이 이용되고 있지만 전극을 뇌에 삽입하는 수술과 설치과

정에서 두뇌에 미세 손상을 줄 수 있다는 단점이 보여진다.[7]

이러한 방법을 대신하여 저비용과 저위험성의 장점을 가진 비침습 두뇌자극술은 여러 가지 실험을 바탕으로 연구 성과들을 내고 있다. Barker 등 다른 연구자들에 의해 TMS를 활용하여 인간의 뇌를 안전하게 자극할 수 있다는 사실이 보고되었고, Priori등[8]에 의해 0.5mA의 약한 직류 전기자극을 가하였을 때 인간 두뇌의 활성도를 조절할 수 있다는 tDCS가 처음으로 소개되었다. 그 이후 수많은 연구를 통해 비침습 두뇌자극술이 정신질환의 치료에 많은 도움을 줄 수 있는 것으로 밝혀지고 있다. tDCS는 자극 부위가 넓어 국소자극이 어렵다는 단점이 있으나 이동이 간편하며 소음이나 통증이 적고 장비가격이 저렴하다는 장점을 가지며, 이러한 tDCS는 현재 우리나라에서 2013년 우울증 치료법으로 정식승인을 받았다.

비침습 두뇌자극술에 속해있는 tDCS는 직류 전류를 두피에 흘려 뇌를 자극하는 치료기술이다. tDCS의 효과는 전극의 종류, 위치, 그리고 전류강도에 따라 달라진다. 양극은 대뇌피질의 활성도를 증가시키고, 음극은 활성도를 억제시키는 작용을 한다. 현재의 기술에서는 시각인지능력의 향상을 위해서는 정수리와 후두부에 음극과 양극을 배치하는 것이 효과적이라고 알려졌고[9], 운동조절능력의 향상을 위해서는 음극은 좌측 전두부에, 양극은 우측 측두부에 두는 것이 효과적이라고 하며[10], 기억인지능력 향상을 위해서는 음극을 우측 전두부에 양극을 좌측 전두부에 놓는 것이 좋다고 보고되어지고 있다.[7, 11]

2.2 실험동물 모델

Rodent model과 관련된 문헌을 조사하기 위하여 pubmed 및 Riss 검색 서비스를 이용하였다. 검색한 항목 중 알츠하이머병에서의 rodent model 관련 문헌은 3000개 이상이지만 tDCS를 이용하여 알츠하이머병 Rodent model에 적용한 논문은 2건으로 검색되었으며[12, 13], 이 실험 결과로는 임상 시험을 진행하기에 만족스럽지 않아

최근까지의 연구동향을 살펴보았다.

김준태 2020, 김수강 외 2020에서는 실험을 위해 체중 약 $240g \pm 40g$ 의 Sprague Dawley계 흰쥐(7주령) 15마리를 사용하여 실험을 하였다. 실험동물의 분류 기준으로는 정상 동물 실험군과 매 유발 이후 정확한 시간에 맞춰 tDCS를 처리한 동물 실험군 치매 유발 이후 아무런 처치를 실시하지 않은 실험 대조군으로 총 3개의 개체군으로 나누었다.

인지기능 회복에 따른 행동학적 평가의 경우 tDCS 처리 14일 뒤부터 21일, 28일 후에 평가를 실시하였으며, 조직학적 검사와 면역조직화학적 검사는 치매 유도 후 35일째에 검사를 실시한다. 사육실의 온도는 $20 \pm 5^\circ\text{C}$, 습도는 $55 \pm 10\%$ 를 유지하였으며, 명암주기는 12(07:00 ~ 19:00)시간으로 한다.[14]

2.3 실험방법

2.3.1 알츠하이머 치매 유발

You-Mi Kim, Dong-Hyun Kim 등에 의한 방법에 의하면 외과적인 모든 절차는 Pentobarbital Sodium(40 mg/kg, i.p.; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)의 용액을 주사한 후에 완전한 마취가 된 상태에서 실시하며, bregma 후방 0.8mm, 시상 봉합사 측면 1.5mm, 뇌 표면 아래 3.6mm로 설정한 좌표를 통해 두개골의 양측 뇌실에 구멍을 뚫는다. 26gauge 바늘을 각 측뇌실에 수동으로 낮춘 후에, 병변 쥐에게 streptozotocin(STZ) 1.5mg/kg, 식염수 중 5ul을 양측 뇌실 내 (intracerebroventricular, ICV) 주입한다. sham-operation 그룹의 Rats는 동일한 수술 절차를 받고 STZ 대신 동일한 양의 식염수를 주입하는 방식을 택하였다.[15]

2.3.2 tDCS

Carla Cavaleiro, 김준태 외 2020에 의하여 동물실험모델에게 실험을 진행할 때 치매 유도 후 1주일 뒤부터 2mA의 강도로 자극을 주었으며, 양

극 전극은 대뇌피질의 경두개 부위에 자극을 주기 위하여 경두로부터 1cm 띄운 후 식염수로 적셔진 솜을 패치로 사용하였다. 실험동물이 움직이지 않도록 하기 위하여 홀더를 이용하여 움직이지 않도록 하고, 전극과 피부 간의 전기적 저항을 줄이기 위하여 삭모 후 젤을 이용한다. 적용 시간은 10분씩, 1일 1회 주 5회로 4주동안 동일한 시간에 적용하였다.[16, 17]



그림 1. tDCS
Fig. 1. tDCS

사용된 장치는 The Brain Driver v2.1이며, 피부 표면에 배치될 때 전극을 통해 극소량의 전기를 생성하고 범위는 0.5mA ~ 2.0mA까지 사용한다. 또한, 양극과 음극 배치에 따라 주의력 향상, 기억 범위, 통찰력 향상, 인지향상, 시각 운동 학습 등과 같은 표적행동을 개선시킨다.

2.3.3 간독성 검사

정진형, 정우영 등이[18] 보고한 방법에 의하면 흰쥐의 간독성을 평가하기 위해 20일간 사육하였고 glutamic oxaloacetic transaminase(GOT)와 glutamic pyruvic transaminase (GPT) 활성을 측정한다. 혈청 GOT와 GPT 활성은 측정용 kit 시약 (ALAT(GPT)FS(IFCC mod., ASAT(GOT)FS(IFCC mod.))을 사용하여 혈액자동분석기(Respons® 920, Holzheim, Germany)로 측정하였다.

2.3.4 신경학적 검사

Bederson 등[19]의 방법에서 흰쥐의 신경학적 기능 검사는 A β 유도 이전과 유도 이후의 흰쥐의 뇌손상에 따른 행동기능을 확인하고 치매의 유발 유무를 행동반응학적으로 평가하는 검사이다. 이러한 신경학적 기능평가를 통하여 A β 유도로 대뇌손상 유발 후에 흰쥐의 앞다리와 뒷다리의 기능을 확인할 수 있었다.[20]

2.3.5 Y-maze 행동 실험

Y-maze에 대한 실험 장치는 Plexiglas로 만든 검은색 미로로 구성되어 있다. A, B 및 C로 표시된 Y-미로의 세 팔 각각은 길이 40cm, 높이 30cm, 폭 15cm[21, 22]이고 동일한 각도로 배치되고 15cm에서 15cm의 정삼각형 중심 영역에 수렴된다. 가장 긴 축. 미로에 서식하는 각 쥐를 한쪽 팔 끝에 놓고 8분 세션 동안 미로를 통해 자유롭게 움직일 수 있다.[23] 각 팔 항목의 순서는 수동으로 기록되었다(즉, ACBABA CACBCACAC 등). 공간 기억의 척도로 간주되는 자발적 교대 행동은 겹치는 세 가지 집합(즉, ACB, ABA, CAC, BCA, CAC)에서 연속적인 선택에 대해 세 가지 팔 모두에 진입하는 것으로 정의된다.[22] 자발적 교대 행동의 백분율은 실제 대 가능한 교대의 비율로 계산된다.[24]

2.3.6 인지평가

인지 기능은 다른 작업을 통해 평가된다.[25] Visual Recognition Task(VRT)[26, 27]를 통해 인지 수행의 tDCS 효과가 각성의 변화를 반영할 수 있는지 여부를 조사하기 위해 시행한다.

VRT는 작업에서 컴퓨터 제어 절차를 사용하여 시각 기억을 구체적으로 평가했다.

작업은 인코딩 및 인식 단계로 구성되었으며, 동물, 사람, 사물의 그림을 10초 동안 컴퓨터 화면에 표시하는 인코딩 단계(2개 항목)로 시작하여 1초 후에 환자에게 단일 사진을 보여주는 인식 단계(테스트 시험) 그리고 그 그림이 이전에 제시되었는지 여부를 묻는 방식이다. 환자는 테스트 동안 이

절차를 8번 받게 되며, 이 8개의 인코딩/인식 시퀀스에는 2개, 4개, 6개 및 8개 자극에 대한 2개의 연구 시도가 포함된다. 따라서 환자들은 테스트 동안 총 40개의 도면을 연구했다. 각 연구 시도에는 테스트 시도(인정 단계)가 포함된다. 각각의 2개 항목 연구 시험 후에 3개의 시험이 제시된다. 각 4개 항목 연구 시도 후 6개의 테스트 시도; 각 6개 항목 연구 시도 후 8번의 테스트 시도; 각 8개 항목의 연구 시도 후 10번의 테스트 시도가 이루어지며 학습을 피하기 위해 이 작업의 대체 버전을 사용하고 평가 세션 간에 무작위로 지정했다. 메모리 점수는 각 조건에 대해 인식된 총 항목 수이다.[25]

2.3.7 EEG 기록 및 분석

EEG는 인지 및 행동 테스트를 실시한 직후 의료 인력의 지속적인 통제하에 대상자가 깨어 있고 등받이가 편안한 의자에 앉아 조용한 방에서 기록된다. EBNeuro Mizar-Light 시스템(EBNeuro, Florence, IT)을 사용하여 10-20 국제 시스템에 따라 21개의 전극(Ag/AgCl)을 배치했습니다. 평균 참조가 사용되었다. 샘플링 주파수는 0.5-500Hz의 대역통과와 7uV/mm의 감도로 1,024Hz입니다. 추가 분석을 위해 신호를 저장하고, EEG는 신경심리학 및 행동 평가에 사용된 동일한 시점에서 눈을 감고 5분 동안 기록했다. tDCS 치료가 끝난 시기를 기준으로 기준선(T0), tDCS 치료 5일 후(T1), 1주 후(T2), 4주 후(T3)로 그래프를 기록한다.

데이터 처리에는 크로스 플랫폼 MATLAB 환경(The Math-Works 7.0, Inc)에서 실행되는 소프트웨어 도구 상자 EEGLAB이 사용된다. 전처리 절차에는 아티팩트 거부 및 필터링이 포함되며, EEG는 매개변수 전력 스펙트럼 추정을 통해 주파수 영역에서 분석된다[28]. EEG 진동 활동의 고전적 대역, 즉 델타(1-3Hz), θ (4-7Hz), α (8-12Hz) 및 β (13-35Hz)의 스펙트럼 전력은 각 주제에 대해 계산된다.

우리는 이전에 Marceglia 등이 설명한 것과 동일한 분석 방법론을 선택하였다.[29] 알츠하이머병에서 EEG 진동 활동을 평가하며, 보다 구체적으로,

Klimesch에 의해 언급된 바와 같이 EEG 주파수 대역의 정확한 정의는 피험자마다 다를 수 있으므로 대역 전력을 완전히 독립 변수로 간주해서는 안된다.[30] 따라서 우리는 Marceglia 등의 보고에서와 동일한 방법론을 적용하였다. 전체 2-7Hz "저주파수" 범위를 커버하기 위해 델타 및 세타 대역의 기여도를 합산하고(즉, 델타 및 세타에 대한 전력을 별도로 계산한 다음 합산), 전체 8-25Hz "고주파" 대역을 커버하기 위해 알파 및 베타 대역을 사용하고 이 두 개의 광대역에 대한 분석에 집중했다.

또한 두피를 전두엽(Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8), 측두두정엽(T3, T4, T5, T6, P3, P4), 중앙부 등 4개의 관심 영역으로 나누었다. (C3, C4) 및 후두부 (O1, O2). 각 관심 영역의 저주파 및 고주파 전력을 얻기 위해 해당 영역에 속하는 각 전극 아래에서 측정된 EEG 진동을 평균화했다. 비대칭이 예상되지 않는다는 가정에 따라 오른쪽 및 왼쪽 영역의 평균을 구하였다.

3. 결과

3.1 신경학적 기능검사

알츠하이머 치매 유발 이전과 이후에 신경학적 기능 평가에서는 시기별로 각 구간 유의한 차이는 나타나지 않았다($p>0.5$). 그러나 치매 유발 이전과 이후 시기별 각 군내의 신경학적 기능평가는 각 군내에서 유의한 차이가 나타났다 ($p<.001$)(Table 1).[20]

표 1. 각 그룹의 신경 기능 점수[20]

Table 1. The neurological function score in each group[20]

	pre	post	p-value
Control I(n=15)	5.00±0.00	1.53±0.64	0.000
Experimental II (n=15)	5.00±0.00	1.53±0.74	0.000

3.2 Y-maze 실험결과

Y-maze test는 단기기억형태의 순간 공간인지를 평가하기 위한 방법으로(뇌의 해마부위에 비가역적인 손상을 일으킴으로써 AD와 유사한 증상을 나타내는 STZ를 이용하여 기억력과 학습능력이 감퇴된 마우스 모델을 대상으로 Y-maze를 실시하였다.[31]

8분 동안 Y-maze에서의 마우스의 행동을 관찰한 결과, STZ group은 control group (100%) 대비 약 78%로 기억력 저하(약 22% 감소)를 보였다. 이에 반해 tDCS treatment group은 86%로 STZ group과 비교하였을 때 농도 의존적으로 기억력을 개선시키고 control group과 유사하거나 조금 낮은 수준으로 나타났다. 또한, 각 arm을 통과한 총 횟수를 바탕으로 마우스의 기본적인 운동능력에는 큰 문제를 보이지 않은 것으로 나타났다. 따라서 그림 2에서 보여준 결과는 STZ에 의한 인지 결함으로부터 나타난 행동 장애에 대한 개선 효과를 나타내고 있다.[16]

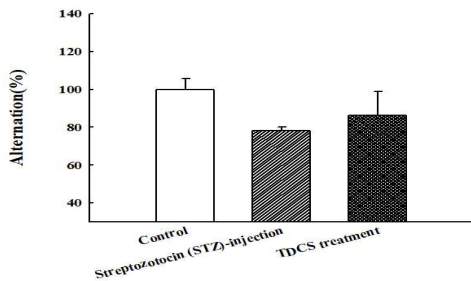


그림 2. Y-maze 실험결과(Control group - 100%, STZ 치매 유도 group - 78%, tDCS treatment group - 86%)

Fig. 2. Y-maze Experiment experimental result (Control group - 100%, STZ Dementia Induction group - 78%, tDCS treatment group - 86%)

3.3 간기능 실험평가

이군용 등은 모든 실험이 종료된 후에 In vitro 실험을 진행하기 위해 마취제로 실험동물을 마취한 후, 뇌를 꺼내는 동시에 심장의 우심방에서 혈

액을 채취하여 혈액검사를 진행하고 실험결과를 보고하였다.[32]

3.4 Rat의 신경해부학적 차이

김수강 등의 보고에 의하면[33]에서는 뇌를 적출하는 방법과 그 결과에 대해 보고했다. 먼저 적출방법으로는 최종 실험이 끝난 동물실험 모델들의 신경해부학적 차이를 보기 위하여 동물용 마취제를 사용하여 마취를 시킨 후 횡경막을 절단하여 희생시킨 다음 뇌를 적출하였으며, 적출 후 냉동마이크로톰을 사용하여 40um 크기로 섹션을 수집하고, 이를 바탕으로 hippocampus를 확인하기 위하여 nissl stain 염색이 진행되었다. 다음 결과로는 염색 후 hippocampus의 인지기능을 담당하는 CA1 ~ CA3, DG 부분을 광학현미경(Olympus BX43, OLYPUS Global, Japan)을 통하여 해마에서 해당하는 각 부분을 컴퓨터 프로그램(Cellsens Entry - Olympus 지원)을 통하여 촬영했으며, 인지기억력을 담당하는 CA1의 경우 Control군과 STZ군, tDCS군을 각 현미경으로 관찰한 결과 Control군에 비하여 STZ군의 CA1에서의 세포의 비구조화를 확인하고, Control군과 tDCS를 처리한 실험군은 정성적 차이가 관찰되지 않음을 확인하였다.[33]

CA2와 CA3의 경우 역시 Control군과 STZ군, STZ+tDCS군을 각 현미경으로 관찰한 결과 Control군에 비하여 STZ군의 CA2에서의 세포의 비구조화를 확인할 수 있었으며, Control군과 STZ+tDCS를 처리한 실험군은 정성적 차이가 관찰되지 않았다.

해마를 구성하는 신경세포들의 신호 출력점인 DG(Dentate gyrus)를 Control군과 STZ군, STZ+tDCS군을 각 현미경으로 관찰한 결과 Control군에 비하여 STZ군의 구간별 정성적 유의성이 유의하지 않음을 확인할 수 있었으며, Control군과 STZ+tDCS를 처리한 실험군은 정성적 차이가 관찰되지 않았다.

3.5 신경심리학 및 행동효과에 대한 결과

Roberta Ferrucci, Simona Mrakic-Spota 등이[25]에서 보고한 결과에 따르면, 신경 심리학 및 행동 변수에 대한 Anodal 및 Sham tDCS의 효과를 평가하기 위해 세션에서 시간 경과가 유의미한 변화를 보이는지 평가했다. Anodal tDCS가 sVRT를 크게 개선한 반면 Sham tDCS는 적용 후 테스트 결과의 변화를 유도하지 못했다는 것을 발견했다.

sVRT(그림 3)는 Anodal tDCS(ANOVA $p = 0.025$)에 의해 개선되었지만 Sham tDCS(ANOVA $p = 0.15$)에 의해 개선되지 않았다. 포스트 - 혹은 T1 671.59 ± 132.1 대 488.46 ± 65.32 , 대 Anodal tDCS (T0 이후 T0와 비교 분석은 T1, T2 및 T3에서 sVRTs의 유의한 감소를 보였다 ($P = 0.002$, T2 : 501.62 ± 57.22 , $P = 0.003$, T3: 465.63 ± 49.34 , $p = 0.005$). Anodal 및 Sham tDCS 후 백분율 변화의 비교 분석은 이러한 관찰을 확인했다(ANOVA 요인 "자극 유형", $p=0.046$).[25]

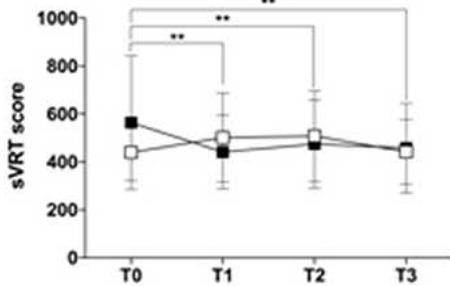


그림 3. 임상변수에 대한 결과[25]
Fig. 3. Results of clinical variables[25]

3.6 qEEG 효과 간의 상관관계

Simona Gardini, Fabiana Ruggiero 외 2018에서는 행동평가 외에 qEEG 효과 간의 상관관계에 대해서도 보고하였다. 그림 4는 Anodal

Sham tDCS 세션 동안 모든 다른 관심 영역에서 LF 및 HF 대역 전력에 대한 통계를 설명한다. LF 전력은 Frontal 및 Temporo-Parietal 영역에서 Sham tDCS보다 Anodal 후에 더 현저하게 감소하는 행동을 보여 Anodal tDCS가 FTD 환자의 생체 전기 패턴을 개선한다는 가설을 뒷받침한다. 반대로, HF 대역 전력에 대한 효과는 Anodal과 Sham tDCS 간에 유사하며 시간이 지남에 따라 일반적으로 감소하는 동작을 보인다.[25]

Area		S-tDCS			
		T0	T1	T2	T3
FRONTAL	LF	14.86 ± 13.08	9.53 ± 10.90	10.96 ± 4.88	7.95 ± 5.95
	HF	5.42 ± 1.68	3.40 ± 1.62	3.87 ± 0.85	4.85 ± 1.69
TEMPORO-PARIETAL	LF	30.41 ± 26.43	19.42 ± 22.31	18.13 ± 9.26	14.78 ± 9.55
	HF	9.48 ± 2.29	6.98 ± 3.70	6.42 ± 2.30	7.44 ± 2.61
CENTRAL	LF	27.12 ± 22.98	18.09 ± 17.41	15.74 ± 12.74	10.44 ± 10.45
	HF	9.69 ± 6.13	7.79 ± 4.25	6.00 ± 1.28	5.34 ± 4.48
OCCIPITAL	LF	48.46 ± 29.43	39.86 ± 30.02	46.13 ± 37.49	29.64 ± 34.11
	HF	30.56 ± 18.28	29.05 ± 24.48	27.99 ± 39.35	25.35 ± 45.79

그림 4. 모든 영역에서 저주파 및 고주파 대역의 qEEG 전력 (S-tDCS)[25]

Fig. 4. qEEG power in the low-and high-frequency bands at all time points and in all regions of interest(S-tDCS)[25]

Area		A-tDCS			
		T0	T1	T2	T3
FRONTAL	LF	26.78 ± 32.74	20.54 ± 27.21	28.15 ± 30.87	14.35 ± 11.07
	HF	5.98 ± 2.61	4.90 ± 1.68	4.85 ± 1.84	5.14 ± 2.09
TEMPORO-PARIETAL	LF	52.38 ± 71.09	41.99 ± 57.71	58.72 ± 66.36	37.13 ± 26.02
	HF	19.45 ± 18.28	12.65 ± 7.42	14.23 ± 8.76	15.77 ± 7.73
CENTRAL	LF	49.22 ± 69.20	44.15 ± 60.68	48.67 ± 60.68	19.39 ± 22.18
	HF	12.18 ± 8.52	10.37 ± 9.31	10.04 ± 10.25	9.62 ± 7.08
OCCIPITAL	LF	89.11 ± 107.82	70.74 ± 82.90	86.16 ± 105.10	40.18 ± 42.29
	HF	59.75 ± 90.60	32.34 ± 26.84	35.23 ± 33.71	32.05 ± 34.33

그림 5. 모든 영역에서 저주파 및 고주파 대역의 qEEG 전력 (A-tDCS)[25]

Fig. 5. qEEG power in the low-and high-frequency bands at all time points and in all regions of interest(A-tDCS)[25]

정면 영역의 LF 전력은 SVRT 모두와 유의한 상관관계가 있다. sVRT($b = 0.36$, $p = 0.003$)에 따라 EEG 패턴의 경향적인 개선이 이러한 환자에서 관찰된 임상 개선과 일치함을 나타내며, 반대로, 중앙 및 후두부 영역의 LF 전력과 모든 관심 영역의 HF 전력은 임상 결과와 유의한 상관 관계가 없었다.[25]

4. 결론

본 논문에서는 Rodent Model에서의 tDCS 적용과 관련된 선행연구 문헌들을 고찰해 봄으로써, tDCS가 알츠하이머병 동물 모델의 인지기능과 행동학적 반응의 개선 및 세포조직학적 회복에 긍정적인 영향을 주는 것을 확인하였다. 따라서, 본 연구들의 결과 및 이미 tDCS가 우울증과 같은 정신과적 질환에서는 널리 임상에서 사용되고 있음을 근거로 고려할 때, tDCS가 신경퇴행성 치매를 가진 환자에서의 인지증상이나 행동심리증상의 개선에 도움을 줄 수 있을 것이라는 추론 역시 충분히 가능할 것으로 보인다. 다만 동물 모델에서는 관찰하거나 측정하기 어려운 다양한 정서 및 심리증상이 실제 치매환자에서 개선되는지를 알아보기 위해서는 좀 더 심도 있게 디자인된 인간 기반 tDCS 연구가 실행되어야 할 것이다.

REFERENCES

- [1] Moon, Won-Jin. "Alzheimer dementia and microvascular pathology: blood-brain barrier permeability imaging." *J Korean Soc Radiol* 81 (2020): 488-500.
- [2] Min, Changho, Heonsu Ha, and Jongho Jeon. "Development of Fluorescent Small Molecules for Imaging of Alzheimer's Disease Biomarkers." *Applied Chemistry for Engineering* 32.1 (2021): 1-9.
- [3] Kim, Seong Yoon. "Past and Future of Drug Treatments for Alzheimer's Disease." *Journal of Korean Neuropsychiatric Association* 57.1 (2018): 30-42.
- [4] Kim, Yun-Hee. "Noninvasive brain stimulation: repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation." *Journal of the Korean Medical Association* 56.1 (2013): 30-37.
- [5] Jun-Tae Kim. "A Study on the Evaluation of CASE Clinical Efficiency Using tDCS in the Dementia Animal Experiment Model Group." Domestic doctoral thesis. Catholic Kwandong University Doctoral dissertation (2020).
- [6] Kang, Sa Yoon. "Clinical applications of transcranial direct current stimulation in neurological disorders." *Journal of the Korean Neurological Association* 35.2 (2017): 63-71.
- [7] Kim, Jun Won, and Jaewon Lee. "Application of transcranial direct current stimulation in psychiatry." *Journal of Korean Neuropsychiatric Association* 55.3 (2016): 158-167.
- [8] Priori, Alberto, et al. "Polarization of the human motor cortex through the scalp." *Neuroreport* 9.10 (1998): 2257-2260.
- [9] Antal, Andrea, and Walter Paulus. "Transcranial direct current stimulation and visual perception." *Perception* 37.3 (2008): 367-374.
- [10] Ferrucci, Roberta, and Alberto Priori. "Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): motor control, cognition, learning and emotions." *Neuroimage* 85 (2014): 918-923.
- [11] Oliveira, Janaina F., et al. "Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder." *Neuroscience letters* 537 (2013): 60-64.
- [12] Kim, Wang-In, et al. "Cognitive Function Improvement in Mouse Model of Alzheimer's Disease Following Transcranial Direct Current Stimulation." *Brain Sciences* 10.8 (2020): 547.
- [13] Gondard, Elise, et al. "Transcranial direct current stimulation does not improve memory deficits or alter pathological hallmarks in a rodent model of Alzheimer's disease." *Journal of psychiatric research* 114 (2019): 93-98.
- [14] Kim, Gi-do, Sim, Ki-Chol, and Kim,

- Kyung-Yoon. "The effect of transcranial direct current electrical stimulation on the enhancement of forelimb kinesthetic function in a rat model of focal ischemic brain injury." *Journal of the Korean Contents Association*, 11.4 (2011): 273-282.
- [15] Kim, You-Mi, et al. "Effects of treadmill exercise on the 5-hydroxytryptamine synthesis and tryptophan hydroxylase expression in the dorsal raphe of the rats with streptozotocin-induced Alzheimer's disease." *Journal of Coaching Development* 11.1 (2009): 67-75.
- [16] Su-Kang Kim, in-hyoung Jeong, Geun-Yong Lee, Woo-Young Jeong and Sang-sik Lee. "A study on the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation through Y-maze behavioral experiments in dementia-induced animal models." *Korean Electrical Society Vol.2020 No.10* (2020): 427-428.
- [17] Cavaleiro, Carla, et al. "Memory and cognition-related neuroplasticity enhancement by transcranial direct current stimulation in rodents: a systematic review." *Neural plasticity* 2020 (2020).
- [18] Su-Kang Kim, Jun-Tae Kim, Woo-Young Jeong, Jin-hyoung Jeong, Sang-sik Lee. "A Study on the Evaluation of CASE Clinical Efficiency Using tDCS in the Dementia Animal Experiment Model Group." *The Korean Institute of Electrical Engineers INFORMATION AND CONTROL SYMPOSIUM 2020.10*, 435-436.
- [19] Bederson, Joshua B., Isabelle M. Germano, and Lorraine Guarino. "Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat." *Stroke* 26.6 (1995): 1086-1092.
- [20] Lim, Gun-Hong. "The Effects of Task oriented Training on Motor and Cognitive Function in Alzheimer's Dementia Rat." *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society* 20.7 (2019): 119-126.
- [21] Vallée, Monique, et al. "Neurosteroids: deficient cognitive performance in aged rats depends on low pregnenolone sulfate levels in the hippocampus." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94.26 (1997): 14865-14870.
- [22] Roghani, Mehrdad, et al. "Time course of changes in passive avoidance and Y-maze performance in male diabetic rats." *Iranian Biomedical Journal* 10.2 (2006): 99-104.
- [23] Kim, Ka-Na, et al. "The protective and recovery effects of Peucedanum Japonicum Thunberg for vascular dementia." *Journal of Oriental Neuropsychiatry* 24.1 (2013): 123-130
- [24] Khalili, Mohsen, and Faezeh Hamzeh. "Effects of active constituents of *Crocus sativus* L., crocin on streptozotocin-induced model of sporadic Alzheimer's disease in male rats." *Iranian biomedical journal* 14.1-2 (2010): 59.
- [25] Ferrucci, Roberta, et al. "Behavioral and neurophysiological effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in fronto-temporal dementia." *Frontiers in behavioral neuroscience* 12 (2018): 235.
- [26] Kyungmin Lee. *Diagnosis and treatment of memory disorders. Medical POSTGRADUATES* 27.6 (1999): 362-367.
- [27] Boggio, Paulo Sergio, et al. "Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease." *Brain stimulation* 5.3 (2012): 223-230.
- [28] Delorme, Arnaud, and Scott Makeig. "EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis." *Journal of neuroscience methods* 134.1 (2004): 9-21.
- [29] Marceglia, Sara, et al. "Transcranial direct current stimulation modulates cortical neuronal activity in Alzheimer's disease." *Frontiers in neuroscience* 10 (2016): 134.
- [30] Klimesch, Wolfgang. "EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis." *Brain research reviews* 29.2-3 (1999): 169-195.
- [31] Webster, Scott J., et al. "Using mice to model Alzheimer's dementia: an overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models."

Frontiers in genetics 5 (2014): 88.

[32] Geun-Yong Lee. "A study on the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation using the STZ dementia-induced animal model." Domestic doctoral thesis. Catholic Kwandong University Doctoral dissertation (2020).

[33] Su kang Kim, Jin hyeong Jeong, Juntae Kim, Wooyoung Jung, and Sang sik Lee. A study on neuroanatomical differences using tDCS in the dementia animal model group. Korean Electrical Society Vol.2020 No.10 (2020): 425-426.

저자약력

김 지 은 (Ji-Eun Kim)

[일반회원]



- 2009년 2월 : 인제대학교 의과대학 졸업(학사)
- 2015년 2월 : 인제대학교 대학원 의학과(신경과학) 석사 졸업
- 2017년 2월 : 울산대학교 대학원 의학과(신경과학) 박사 졸업
- 2017년 3월 ~ 2019년 8월 : 강릉아산병원 신경과 강사
- 2019년 9월 ~ 현재 : 강릉아산병원 신경과 조교수

〈관심분야〉 경도인지장애, 치매, 인지신경학 및 노년학

박 예 은 (Ye-Eun Park)

[학생회원]



- 2019년 2월 : 가톨릭관동대학교 의료공학과 졸업(학사)
- 2021년 2월 : 가톨릭관동대학교 일반대학원 졸업(공학석사)
- 2021년 3월 ~ 현재 : 가톨릭관동대학교 일반대학원 박사과정 재학

〈관심분야〉 의용전기전자, 데이터 분석, 의용메카트로닉스

정 진 형 (Jin-Hyoung Jeong)

[정회원]



- 2012년 2월 : 가톨릭관동대학교 의료공학과 졸업(학사)
- 2014년 2월 : 가톨릭관동대학교 일반대학원 졸업(공학석사)
- 2017년 8월 : 가톨릭관동대학교 일반대학원 졸업(공학박사)
- 2017년 9월 ~ 2021년 2월 : 가톨릭관동대학교 초빙교수
- 2021년 3월 ~ 현재 : 가톨릭관동대학교 의료IT학과 조교수

〈관심분야〉 의료 시스템, 데이터 분석, 통신, 인공지능

이 상 식 (Sang-Sik Lee)

[중신회원]



- 1993-2000년 : LG전선(주)
- 1996-2000년 : 성균관대학교 박사
- 2001-2004년 : ㈜미도테크
- 2004-2010년 : 성균관대학교 연구교수
- 2011년-현재 : 가톨릭관동대학교 의료공학과 교수

〈관심분야〉 의용메카트로닉스, u-Health, 생체역학, 의용전기전자