

경두개 직류 자극-정신과적 활용과 현황

(주)와이브레인 기업부설 연구소

김 평 규 · 김 도 형

Transcranial Direct Current Stimulation-Psychiatric Application and Its Current Status

Pyungkyu Kim, BS, Dohyoung Kim, PhD

Ybrain Inc., Seongnam, Korea

Transcranial direct current stimulation (TDCS) is a clinically safe and effective method of delivering weak electric current to modulate cortical activities. And based on the cumulating scientific evidences, the method is recommended to treat major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. In this paper, we review the development of TDCS in the rising field of neuromodulation. Then with suggested biochemical and physical mechanism of TDCS, we summarize the reported cases of using TDCS to alleviate major neuropsychiatric disorders. And, in particular, the treatment of MDD is highlighted as an illustrative example of using TDCS. We discuss here the therapeutic potentials of this method in psychiatry. And in closing remarks, we evaluate the current technical limitations and suggest the future directions of this method in both the clinical and research aspects.

Key Words Transcranial direct current stimulation · Psychiatric disorders · Major depressive disorder · Neuromodulation.

Received: August 7, 2017 / Revised: August 28, 2017 / Accepted: October 17, 2017

Address for correspondence: Dohyoung, Kim, PhD

Ybrain Inc., 242 Pangyo-ro, Bundang-gu, Seongnam 13487, Korea

Tel: +82-31-7565-7415, Fax: +82-303-0948-2879, E-mail: mcsq2013@gmail.com

서 론

최근 급진적인 신경과학 발달로 신경조절술(neuromodulation)은 물리적 자극을 주는 다양한 방법을 이용하게 되었다.¹⁾²⁾ 본 기술은 크게 인체에 자극 장치를 삽입하는 침습적(invasive) 방식과 장치를 따로 삽입하지 않고 인체 외부에서 자극을 주는 비-침습적(non-invasive) 방식으로 나뉘어진다. 본태성 진전(essential tremor)이나 파킨슨병(Parkinson's disease) 환자를 대상으로 침습적인 전기 자극(electric stimulation)을 사용하는 뇌심부자극술(deep brain stimulation, 이하 DBS), 자기장(magnetic field)을 이용하는 비-침습적 경두개 자기 자극술(transcranial magnetic stimulation, 이하 TMS), 초음파(ultrasound)를 이용한 기능적 신경외과 수술(functional neurosurgery)과 신경조절술 등 나날이 발전해 나가고 있다.²⁻⁵⁾

정신과 영역에서는 전통적으로 약물요법(pharmacotherapy)과 정신요법(psychotherapy)을 주로 이용하였다.⁶⁾ 최근 TMS나 전기경련요법(electroconvulsive therapy, 이하 ECT)을 이용하여 기존의 방법으로 처치하기 어려운 약물 저항성 환자를 대상으로 하는 치료법이 다양해지고 있다.⁷⁾⁸⁾ 특히, 정신과 치료에 대한 저항성이 있는 환자나 약물 치료에 부담감이 큰 임신부 환자까지 그 대상의 범위도 확대되어 가고 있다.⁹⁾¹⁰⁾ 국내에서는 2016년을 기준으로 우울증 환자를 위한 인지 능력 개선과 뇌졸중 환자의 재활 치료용 승인 장비의 도입이 이루어지고 있으며, 많은 그룹에서 연구적 목적과 임상 승인을 위해서 경두개 직류 자극(transcranial direct current stimulation, 이하 TDCS) 사용이 확대되어 가는 중이다(NCT02320 890, NCT02657980). 유럽 일부 국가에서는 CE 인증을 통한 우울증, 뇌졸중, 중독, 편두통, 불안과 같이 다양한 적응증에 대한 승인을 받은 상태이며, 허가받은 적응증을 대상으로 임

상필드에서 활발히 사용되어지고 있다.¹¹⁾

TDCS는 패치 형태의 양극(anodal electrode)과 음극(cathodal electrode)을 두피에 부착하고, 비-침습적으로 일정한 전류(electric current)를 흐르게 하여, 뇌 활동에 영향을 주는 뇌 자극(brain stimulation) 방법이다.¹²⁾ 본 종설에서는 TDCS 기술에 대한 원리와 장단점을 소개하며, TDCS 기술을 활용한 대표적인 정신과 질환에 대한 최근까지의 연구결과와 치료 및 개선 원리에 대해 다뤄 보고자 한다.

TDCS의 원리

TDCS는 TMS와 같이 비-침습적 기술 범주에 속하지만, 상대적으로 시술이 간편하다.¹³⁾ 두피에 전기를 인가한다는 측면에서는 ECT와 비교될 수 있는데, 상대적으로 안전하며 편리하다고 볼 수 있다.¹⁴⁾ TDCS의 일반적인 적용방법은 식염수를 적신 20~30 cm² 크기의 스폰지 형태 패치를 사용하여, 5~30 분 동안 대략 0.5~2.0 mA의 약한 직류 전기 자극을 가한다.¹²⁾ 두피와 같은 여러 생체 조직들의 높은 저항으로 인하여, 실제로 뇌 피질에 전달되는 전류는 아주 낮다.¹⁵⁾

두피에 직접 가해지는 0.077~0.200 mA/cm²의 전류밀도(current density)는 자극받는 부위에 위치한 뇌 피질의 최대 전류밀도를 0.081~0.141 mA/cm² 수준으로 높여준다는 시뮬레이션 결과가 보고되었다.¹⁶⁾ 이 정도 범위에서는 뇌 피질에서 손상을 일으킬 만한 14.29 mA/cm²보다 훨씬 낮은 수준이지만, 뇌 활동에 영향을 줄 만한 수준의 전류밀도로 알려져 있다.¹⁷⁾ 한편으로 최근 Buzsaki 그룹의 사체연구(cadaver study)에 따르면, 적용되는 전류의 90%가 피부를 통해서 빠져나가 대뇌피질에 충분히 도달하지 못한다는 결과를 제시했으며, 살아 있는 인체에는 전류의 누수 현상(shunting effect)이 더 클 것으로 보았다. 물론 사후 검증의 한계와 고려하지 못한 환경적 요인에 의한 가능성이 있으므로, 심도 있는 추가 실험이 필요하다.¹⁸⁾ 여기서 시사하는 것은 뇌 자극의 모델링과 실제 인체에 작용하는 물리적 영향의 차이가 있음을 직접적으로 보여주는 것이며, 임상에서의 TDCS 적용과 뇌 활동의 변화를 확인한 다양한 결과들 또한 잊어서는 안 될 것이다.¹⁴⁾¹⁹⁾

비록 TDCS가 다른 신경조절술에 비해 안전하다고 앞서 언급되었지만, 부작용이 전혀 없지는 않다.²⁰⁾ 이전 209편의 TDCS 연구 논문들 중 172편에서만 가려움(itching), 간지러움(tingling), 두통(headache), 불편감(discomfort), 열감(burning sensation)과 같은 감각적 부분이 보고되었으며, 실제 자극을 받은 군과 가짜 자극을 받은 군 간의 유의미한 차이는 보이지 않았다.²¹⁾ 하지만 131명을 대상으로 진행한 대규모 연구에서는 실제 자극을 받았던 경우의 78%가 간지러움, 68%가

가려움을, 54%가 열감을, 25%가 통증을 느꼈으며, 이는 가짜 자극을 받은 군보다 유의미하게 높게 보고되었다.²²⁾ TDCS는 피부에 직접 전기를 가하기 때문에 피부조직에 변화를 줄 수 있으며, 또한 신경성 두통이나 조울증 및 우울증 환자 대상 치료 도중 조증 삽화 유발과 같은 경우가 보고되었다.²³⁾ 6편의 TDCS 연구 논문들의 15명의 대상자에게 지속적인 피부 변성(persistent skin lesion)이 일어났으며, 이외 6편 논문들의 8번의 경조증(hypomania)과 3번의 조증(mania)이 일어났다고 보고하였다. 또한 일반인 대상 연구 중에는 의도치 않은 인지 변화의 사례들도 있었으며, 이러한 부작용 사례들은 TDCS와 연관 짓지는 못하였으나, 위험성이 존재하는 것은 사실이므로 전문가에 의한 관리 및 시술이 필요하다.²⁴⁾ 이에 정신 질환에 대한 신경과학적 이해와 TDCS의 치료 작용 원리에 대한 이해가 더욱 견고하게 정립되어야 하며, 적용 시에는 제대로 된 교육과 절차를 따르는 것이 중요하다.

현재까지 알려진 가장 유력한 TDCS의 작용 원리는 인가된 전류에 의해 발생된 전기 자극에 의해서, 생체 조직의 전위 변화가 피질 신경세포들의 휴지전위(resting potential)에 미세한 영향을 주게 되며,²⁵⁾ 이로 인한 신경세포의 자발적 방전율(spontaneous discharge rate)을 변화시키는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ TDCS의 양극 자극(anodal stimulation)을 가해 대뇌피질의 휴지전위를 역치 전위(action potential)에 가깝게 함으로, 신경세포들의 활성도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 반대로 음극 자극(cathodal stimulation)을 가하면, 대뇌피질의 휴지전위가 역치 전위로부터 멀어지므로, 일반적으로 신경의 활성도가 억제되는 것으로 설명되며, 기초연구에서는 이 가설과 일치하는 결과들을 보여주었다.²⁶⁾

TDCS는 N-methyl-D-aspartic acid(이하 NMDA)를 통해서 뇌의 활성화에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.²⁷⁾ 이러한 TDCS의 영향은 여러 시간 동안 지속되지만, NMDA 수용체의 길항제(antagonist)인 dextromethorphan에 의해서 분 단위로 단축되는 것으로 알려져 있다.²⁸⁾ 또한 TDCS는 시냅스 전달(synaptic transmission)과 시냅스 가소성(synaptic plasticity)에 큰 역할을 하는 NMDA 수용체와 함께, 시냅스 형성(synaptic formation)에 중요한 역할을 하는 칼슘 이온(Ca⁺) 유입과 뇌-유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, 이하 BDNF)의 유전자 발현에 직접적인 영향을 주고, 조울 작용을 한다는 동물 실험 결과 또한 보고되었다.²⁹⁾ 한편으로 시냅스 형성에 미세관(microtubule)이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며,³⁰⁾ TDCS 자극에 의해서 시냅스 형성이 영향을 받는 것 또한 알려진 사실이다. 흥미롭게도 초음파 자극의 주된 가설로 미세관 공진(resonant vibration) 현상이 존재하는데,³⁾ 이 가설은 미세관 활동 조절이 시냅스 형성

과 신경 활동에 영향을 준다는 것이다.³¹⁾³²⁾

앞서 언급된 BDNF는 뇌의 발달과 가변성에 중요한 역할을 하고 있으며 정신과 질환과 깊은 연관이 있다.³³⁾ 이에 따라 BDNF의 기능과 관계된 연구에 비추어 볼 때 TDCS의 적용은 우울증과 치매, 뇌전증과 같은 다양한 뇌 질환에 사용할 수 있는 가능성이 있으며 그와 관련된 연구들이 다양하게 보고되었다.³⁴⁾ 특히, 우울증 치료와 관련하여 많은 연구가 진행되었고, 현재에도 진행되고 있다.³⁵⁾ 신경세포 이외에 교세포(glia cells)의 활동에도 큰 변화를 주는 것으로 보고되었으며, TDCS로 인하여 칼슘 이온의 세포 내 유입이 증가하는 결과가 알려졌다.³⁶⁾ 주목할 만한 점은 신경세포의 반응과는 달리, 별아교세포(astrocyte)의 칼슘 이온의 세포 내 유입은 음극과 양극에 따른 큰 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과는 TDCS에 대한 원리적 접근이 신경세포 활성화에 대한 관점에서 벗어나 좀 더 넓은 의미에서 교세포의 잠재적 조절 작용과 앞서 언급한 미세관 활동까지 고려된 접근을 해야 한다.³⁷⁻⁴⁰⁾

본 론

전기를 사용한 치료법은 1960년대 TDCS의 형태로 발전하여, 우울증 완화 효과에 대해 보고되었으나,⁴¹⁾⁴²⁾ 당시 떠오르던 약물 치료와 ECT에 대한 사회적 오명으로 자취를 감추게 되었다.¹⁴⁾⁴³⁾ 비교적 최근인 2000년대에 들어 TDCS 기술을 이용한 정상인의 인지 및 운동 기능 향상에 효과를 보고한 여러 사례들이 있었으며,⁴⁴⁻⁴⁶⁾ 이를 통해서 정신과 질환에도 도움을 줄 수 있는 가능성이 다시금 부상하였다.⁴⁷⁾

주요 우울장애(Major depressive disorder)

우울증은 여러 생리학적 요소들과 사회적, 환경적 그리고 심리학적 스트레스들과 함께 복합적으로 이루어져 발병되는 질병이다.⁴⁸⁾ 내재된 유전자 결합과 호르몬 불균형은 외부 스트레스로 인해서 무너진 뇌 항상성(homeostasis)을 더욱 더 악화시키며, 우울증이나 불안증과 같은 정신 질환으로 발병하는 연구결과들이 보고되었다.⁴⁹⁾⁵⁰⁾ 또한 최근, 기능적 자기 공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI)이나 뇌파(electroencephalogram, 이하 EEG)와 같은 뇌 관찰방법을 통하여 중증 우울증 환자의 변화된 뇌의 구조와 기능들을 보여주었다.⁵¹⁾ 전반적으로 감정이나 판단을 주관하는 뇌 영역들의 신경세포 수 감소나 활동력이 줄어들었으며, 네트워크를 형성하고 있는 특정 뇌 영역들의 활동 역시 비정상적인 것으로 밝혀졌다.⁵²⁾ 또한 좌측 배외측 전전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex, 이하 DLPFC)의 비활성화(hypoactivity)와 우측 DLPFC의 과활성화(hyperactiv-

ity)로 인한 차이가 발병 요인으로 제시되었다.⁵¹⁾ 따라서 major depressive disorder(이하 MDD)의 치료를 위해 좌측 DLPFC를 활성화시키며, 우측 DLPFC 활성 정도를 낮춤으로써, 양쪽 뇌의 균형을 맞추어 주는 것이 TDCS의 우울증 치료 관련 핵심 원리이다.⁵³⁻⁵⁶⁾

주의력(attention)과 작업 기억력(working memory) 같은 인지 능력이 크게 감소된 MDD 환자의 DLPFC를 좌측 DLPFC를 양극으로, 우측 DLPFC를 음극으로 TDCS 자극을 하였으며, 주의력, 작업 기억력과 집행 기능(executive function) 등의 인지 능력이 개선되는 효과가 보고되었다.⁵⁷⁻⁶¹⁾ 2006년부터 MDD 환자의 증상 호전을 위한 여러 임상시험들이 진행되었다. 초기의 연구들은 대부분 좌측 DLPFC에 양극 자극을, 우측 안와 위쪽 부분(supraorbital region, 이하 SO)에 음극 자극을 적용하였으며, 0.028~0.057 mA/cm² 수준의 낮은 전류밀도로 자극하였다(표 1). 이후에는 우측 SO에서 동일 반구의 DLPFC에 음극 자극을 적용하는 프로토콜로 변화하였으며, 0.057~0.080 mA/cm² 수준의 더욱 더 강한 전류밀도로 자극을 주는 방향으로 연구되었다.⁵⁴⁾⁶²⁾

TDCS는 정신과 질환 중 우울증에 대한 임상적 연구들이 많이 진행되었으나, 항우울 치료효과에 상충되는 결과들이 존재하였다.⁶²⁻⁶⁵⁾ 이 같은 논란은 정립되지 않은 여러 TDCS 프로토콜, 우울증 하위 유형에 따른 특성, 그리고 다른 측정 방식으로 인한 것으로 생각된다.⁶⁶⁾⁶⁷⁾ 우울증이란 질병의 공통적인 특성에 맞는 TDCS의 적용 방식과 임상 진행 방법에 대한 정립이 필요하며, 이를 통해서 TDCS의 효과를 입증하는 것은 중요한 과제로 보여진다.

많은 연구들 중 가장 주목받을 만한 것은 Brunoni 등⁵³⁾이 진행했던 대규모 MDD 환자 대상 다단계(multi-phase) 무작위 배정 비교 임상시험(randomized controlled clinical trial, 이하 RCT)이다. 이 시험은 총 세 단계로 나뉘었으며, 첫 번째 단계에서는 6주간 120명 대상으로 진행하였다. 대상자들은 네 개의 치료법 중 하나로 진행하였다. 첫 번째 집단은 위약(placebo)과 허위 자극(sham stimulation)을, 두 번째는 sertraline과 허위 자극을, 세 번째는 위약과 실제 자극(real stimulation)을, 그리고 네 번째는 sertraline과 실제 자극을 받았다. 항우울제는 선택세로토닌수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI) 계열의 sertraline이었으며, 6주간 매일 섭취하였다. TDCS 프로토콜은 좌측 DLPFC에 양극을, 우측 DLPFC에 음극을 0.080 mA/cm² 수준의 자극으로 2주간 주중 매일 30분씩 받았으며, 이후 4주간 2주에 한 번씩 다시 받았다. 각 집단 간의 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(이하 MADRS)의 변화를 비교하였으며, 본 연구에서는 각 치료방법의 효과 및 안정성을 비교하

Table 1. Randomized, controlled trials of major depression disorder with TDCS

Article	Sample size	Depression scale	Anode	Cathode	Stimulation density (mA/cm ²)	Number of sessions (session duration)	Clinical improvement
Anodal TDCS of left DLPFC, cathode TDCS of right SO							
Fregni et al. (2006) ⁽⁶⁵⁾	10 patients (5 active, 5 sham)	HDRS, BDI	Left DLPFC	Right SO	0.028	5 (20 min)	Real > sham
Fegni et al. (2006) ⁽⁷⁵⁾	18 patients (9 active, 9 sham)	HDRS	Left DLPFC	Right SO	0.028	5 (20 min)	Real > sham
Boggio et al. (2008) ⁽⁷⁶⁾	40 patients (21 active DLPFC, 7 active occipital, 10 sham)	HDRS, BDI	Left DLPFC or occipital	Right SO	0.057	10 (20 min)	Real > sham
Loo et al. (2010) ⁽⁶⁴⁾	34 patients (19 active, 15 sham)	HDRS, MADRS	Left DLPFC	Right SO	0.028	5 (20 min)	Real = sham
Loo et al. (2012) ⁽⁷⁷⁾	60 patients (31 active, 29 sham)	MADRS	Left DLPFC	Right SO	0.057	15 (20 min)	Real > sham
Palm et al. (2012) ⁽⁷⁸⁾	22 patients (crossover)	HDRS	Left DLPFC	Right SO	0.057	10 (20 min)	Real > sham
Anodal TDCS of left DLPFC, cathode TDCS of right DLPFC							
Blumberger et al. (2012) ⁽⁸²⁾	24 patients (13 active, 11 sham)	HDRS	Left DLPFC	Right DLPFC	0.057	15 (20 min)	Real = sham
Brunoni et al. (2013) ⁽⁵⁴⁾	103 patients (four armed)	MADRS	Left DLPFC	Right DLPFC	0.080	10 (30 min)	Real > sham

TDCS : transcranial direct current stimulation, DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex, SO : supraorbital region, HDRS : Hamilton depression rating scale, BDI : Beck depression inventory, MADRS : Montgomery-Asberg depression rating scale

였다. 결과적으로 6주 동안 sertraline이나 TDCS의 실제 자극 간의 효과나 안정성에서는 차이가 없었다.⁵⁴⁾ 참고로 개별적인 접근보다 약물 치료와 TDCS의 동시 적용 시에 MADRS 점수에서 더 높이 향상되었다. 이외에는 모든 집단의 인지 수행 능력에 변화나 향상은 없었다. TDCS를 실제로 받은 집단에서 높이 보고된 피부 홍조(skin redness)를 제외한 모든 부작용들은 TDCS 적용과 상관성이 없었다. 그리고 본 연구에서 전체적으로 5번의 경조증과 2번의 조증이 발생하였다. 3번의 경조증과 2번의 조증은 동시 적용 시에 발생하였으며, sertraline을 복용한 집단과 TDCS를 적용받은 집단 각각 1번 경조증이 발생하였다.

본 연구의 두 번째 단계에서는 이전 단계에서 TDCS 허위 자극을 받았던 그룹 대상으로 실제 자극을 적용하여, 우울증상의 호전이 보고되었다.⁶⁸⁾ 그리고 마지막 세 번째 단계에서는 첫 번째 단계에서 호전을 보였던 환자들 대상으로 다시 우울증 재발 시까지, 최대 6개월간의 후속 조치(follow-up)를 진행하였다. 처음 3개월간은 격주 1회, 이후 3개월은 매달 1회씩 TDCS 효과 유지 자극(maintenance stimulation)을 적용하였다. 개인에 따라서 최대 9번의 유지 자극을 적용하였으며, 평균적으로 11.7주까지 TDCS의 효과를 유지하였다.⁶⁸⁾

대규모 임상 이전의 메타분석 연구들은 TDCS의 효과에 대해서 불명확한 연구도 있었으나,⁶⁶⁾ 이후의 TDCS 임상 결과들은 우울증 효과가 있는 것으로 보인다.⁶⁹⁾⁷⁰⁾ 추후에는 약물의 한계성을 보여주는 치료 저항성 우울증(treatment-resistant depression)이나 산전·산후 우울증(perinatal depression)과 같은 하위 유형들에 대한 효능과 안전성에 대해 많은 연구들을 통해서 밝혀져야 되며, 2016년부터 산전·산후 우울증 대상 임상(NCT02116127)이 진행되고 있다.⁷¹⁾

양극성 장애(Bipolar disorder)

양극성 장애(bipolar disorder)는 재발률이 높고 만성적이며, 기존 치료에 대한 반응이 아주 낮다.⁷²⁾ 이러한 이유들로 TDCS를 통한 치료가 그 대안으로 제시되었지만, 우울증에 비해서 양극성 장애에 대한 TDCS 임상시험은 극히 적다.⁷⁰⁾⁷³⁾ 기존 보고된 결과들 중 조증 삽화(manic episode)보다는 우울 삽화(depressive episode)의 완화에 대해서만 보고되었으며,⁷⁴⁾ TDCS 자극으로 인한 조증(treatment-emergent mania)이 유발되는 부작용 사례들 또한 존재하는 것으로 알려져 있다.⁷⁵⁾ 아직 양극성 장애 대상으로의 TDCS 적용 프로토콜이나 작용 원리 이해가 부족한 상황이나, 최근 호주의 Loo 그룹(NCT01562184)과 브라질의 Brunoni 그룹(NCT02152878)의 60명 대규모 RCT가 완료되었고, 결과는 곧 보고될 것으로 보인다.⁷⁶⁾

조현병(Schizophrenia)

조현병(schizophrenia)은 성장기 스트레스와 같은 환경적 요소에 의해서, 내재된 유전자가 신경 발달(neurodevelopment) 과정에 관여함으로써 발병되는 질병으로 알려져 있다.⁷⁷⁻⁷⁹⁾ 일반적으로 발병 이전의 유아기부터 청소년기까지는 경미한 사회, 운동, 인지 장애들로 나타나며, 20~30대의 성인 시점까지 서서히 질환의 3가지 주요 증상들로 악화된다.⁸⁰⁻⁸²⁾ 환각이나 망상 등의 양성 증상(positive symptom), 사회장애나 정서둔마 등의 음성 증상(negative symptom), 그리고 기억력이나 판단력 저하 등의 인지장애(cognitive dysfunction) 들이 존재한다.⁸³⁾

유전학 연구에 따르면, BDNF와 neuregulin1(이하 NRG1) 같은 단백질 요소들이 신경 발달에 악영향을 끼치는 것으로 밝혀졌다.⁸⁴⁻⁸⁸⁾ 특히 BDNF는 전두엽(prefrontal cortex, PFC) 과 해마(hippocampus) 부위에서 정상인 대비 낮은 수준으로 발현되며, NRG1 이상 발현으로 인하여 비정상적인 신경 회로와 NMDA 수용체가 형성되는 것으로 알려져 있다.^{84,85,89)} 특정 뇌 부위의 비정상적 신경 연결성 발달과 관련하여,⁸⁰⁾ 도파민 경로(dopamine pathway)와 글루탐산염 경로(glutamate pathway)의 주요 부위들에 도파민 과다 분비, 도파민 수용체(dopaminergic receptor) 과다 생성, NMDA 수용체의 비활성화 같은 문제가 있다고 밝혀져 있다.⁹⁰⁾ 도파민 경로의 경우, 중뇌변연계 경로(mesolimbic pathway)와 중뇌피질 경로(mesocortical pathway)의 조절 작용 문제가 가장 유력한 원인으로 알려져 있으며, 글루탐산염 경로의 경우, 피질뇌간 경로(cortical-brainstem pathway)와 피질선조체 경로(cortico-striatal pathway)의 조절 작용 문제가 도파민 경로에 상호작용으로 영향을 준다고 밝혀졌다.⁹⁰⁾

현재 학계에서는 양성 증상에 연관되어 있다고 알려진 중뇌 변연계 경로에서는 도파민이 과다 분비되고 있으며, 음성 증상에 연관되어 있다고 알려진 중뇌피질 경로에서는 도파민이 과소 분비되어 있다고 보고되었다.^{91,92)} 그리고 인지장애는 글루탐산염 비활성화와 연관되어 있다고 알려져 있다.⁹⁰⁾ 항정신병약물(antipsychotic medication)은 이러한 신경전달물질의 비정상적 활동을 조절하는 데 중점을 두었다.⁹³⁾ 도파민 수용체에 길항작용을 주는 정형 약물과 그 외의 세로토닌이나 글루탐산염 다른 수용체에도 길항작용을 주는 비정형 약물 둘 다 양성 증상에 큰 효과를 보여주었으며, 대부분의 항정신병 약물을 사용 시, 30%는 조현병 증상이 크게 호전이 되었고, 30%는 부분적 반응을, 그리고 나머지 40%는 전혀 반응이 없었다고 보고되었다.^{94,95)}

흥미롭게도 조현병의 이상 증상 발병 이전 예방 치료(preventative treatment) 시 증상이 호전되는 경우가 보고되었는

데, 이는 뇌의 비정상적 발달을 방지하여 얻은 결과라고 볼 수 있다.^{96,97)} 기존 정형 약물은 도파민 시스템에 직접적인 영향을 끼치므로, 중뇌 변연계 경로의 과활성화를 막으며 양성 증상을 완화할 수 있지만, 반대로 저활성화 되어 있는 중뇌피질 경로에서는 음성 증상과 이외 인지장애에 악화를 일으킬 수 있다.⁹⁸⁾ 그리고 만약 두 개 이상의 항정신병 약물에 반응이 없을 시에는 클로자핀이 처방되지만, 이러한 처방에도 반응이 없는 경우가 30% 정도로 보고되었다.⁹⁴⁾

근래에는 신경생화학적으로 복잡성을 띠고 있는 조현병의 병리학적 근거를 통해서 TMS와 같은 신경 조절 기술로 치료 방법이 활발히 연구 중이다.^{99,100)} TMS를 통한 조현병 환자의 언어성 환청(auditory verbal hallucination, 이하 AVH)에 효과가 있다는 결과들이 보고되어,¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾ TDCS를 통한 치료방법도 기대를 받고 있다.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾ 특히 25~30%의 AVH를 겪는 환자들은 약물 저항성(drug-resistant)을 가진 것으로 알려져 있다.¹⁰⁸⁾ 뇌 영상 결과에 따르면 약물 저항성 조현병 환자들의 전두-측두(frontal-temporal)의 분리성이 특징적으로 나타난다.¹⁰⁹⁾ 또한 AVH와 음성 증상은 저하된 DLPFC와 과활성화된 좌측 측두-두정(temporal-parietal) 부분들과 연관성이 있다고 보고되었다.¹¹⁰⁾ 이러한 뇌의 불균형적 활동이나 구조적인 문제들을 바탕으로, 대부분의 조현병 대상 연구는 좌측 DLPFC에 양극 자극을, 동일한 방향의 측두-두정 부분에 음극 자극을 적용하는 방식으로 연구가 진행되었다.^{111,112)} 매일 1회 자극을 사용하는 일반적인 TDCS와 다르게, 조현병 대상의 연구에서는 하루 2회 자극을 사용하는 임상연구가 있으며, 좌측 측두-두정 부분과 달리 우측 SO 부분에 음극 자극을 적용한 사례도 있었다(표 2).

AVH 증상을 가진 환자 대상으로 진행한 RCT 연구는 DLPFC에 양극 자극을, 측두-두정 부분 음극 자극을 사용하여 매일 2회 자극을 받은 경우에만 auditory hallucinations rating scale(AHRS)가 약 30% 유의미하게 감소되었다.^{111,113-115)} 이와 다르게 매일 1회 자극을 받았을 경우에는 허위 자극과 유의미한 차이가 없었다.^{116,117)} 또한 좌측 DLPFC에 양극 자극을, 우측 SO에 음극 자극을 적용하였을 시에는 음극 증상, 인지장애, 중독장애에 많은 개선이 있었다.^{118,119)} 이외 다양한 방식으로 진행된 소규모 임상들은 엇갈리는 결과들이 보고되었다.^{116,120-122)} 그러므로 대규모 임상을 통한 효과 검증과 최적화된 자극 프로토콜을 찾아내는 것이 필요하다.

중독(Addictive disorder)

알코올 혹은 니코틴과 같은 중추신경계에 작용하는 중독 물질(addictive substance)을 지속적으로 사용하는 경우에 뇌의 구조와 기능에 변화를 줄 수 있다.¹²³⁾ 이러한 변화로 인하여

Table 2. Randomized, controlled trials of schizophrenia with TDCS

Article	Sample size	Clinical outcomes	Anode	Cathode	Stimulation density (mA/cm ²)	Number of sessions (session duration)	Number of sessions per day	Clinical improvement
Anodal TDCS of left DLPFC, cathode TDCS of left temporo-parietal region								
Brunelin et al. (2012) ⁽¹¹⁾	30 AVH patients (15 active, 15 sham)	AVH scale	Left DLPFC	Left TP	0.057	10 (20 min)	2	Real > sham
Mondino et al. (2015) ⁽¹⁴⁾	28 AVH patients (15 active, 13 sham)	AVH scale	Left DLPFC	Left TP	0.057	10 (20 min)	2	Real > sham
Fröhlich et al. (2016) ⁽¹⁷⁾	26 AVH patients (13 active, 13 sham)	AVH scale	Left DLPFC	Left TP	0.057	5 (20 min)	1	Real = sham
Mondino et al. (2016) ⁽¹⁵⁾	23 AVH patients (11 active, 12 sham)	AVH scale	Left DLPFC	Left TP	0.057	10 (20 min)	2	Real > sham
Anodal TDCS of left DLPFC, cathode TDCS of right SO								
Smith et al. (2015) ⁽¹⁹⁾	29 patients (14 active, 15 sham)	Matrices CCB	Left DLPFC	Right SO	0.039	15 (20 min)	1	Real > sham
Palm et al. (2016) ⁽¹⁸⁾	20 patients (10 active, 10 sham)	PANSS and SANS	Left DLPFC	Right SO	0.057	10 (30 min)	1	Real > sham

TDCS : transcranial direct current stimulation, DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex, TP : temporo-parietal region, SO : supraorbital region, AVH : auditory verbal hallucination, CCB : consensus cognitive battery, PANSS : positive and negative symptoms scale, SANS : scale for the assessment of negative symptoms

중독 대상에 대한 금단(withdrawal)과 갈망(craving) 증상이 발현하며, 반복적인 금단 및 갈망 증상 발현으로 인한 중독 질환의 재강화(reinforcement)를 볼 수 있다.⁽¹²⁴⁾ 갈망 증상에 대한 억제 작용은 DLPFC, 안와전두피질(orbitofrontal cortex, 이하 OFC), 전대상피질(anterior cingulate cortex, 이하 ACC) 주변부 중심으로 이루어진다.⁽¹²⁵⁾ 반면에 DLPFC와 ACC의 비활성화는 중독과 같은 고위험 행위를 유발시킨다고 알려져 있다.⁽¹²⁶⁾ 그러므로 신경조절술을 통하여 DLPFC를 활성화시켜, 갈망 증상을 억제하고, 중독 질환(addictive disorder)을 완치하는 치료방법이 제시되었다.⁽¹²⁷⁾

다수의 TMS 연구에서는 DLPFC 활성화가 중독 완화에 효과적이라고 보고하였으며 기능성 신경촬영법 연구에서 제시된 DLPFC와 갈망 증상의 연관성을 바탕으로,⁽¹²⁸⁻¹³¹⁾ 최근에는 이를 기반으로 한 TDCS 연구가 활발히 진행되었다.⁽¹³²⁾ 하지만 기존 우울증 프로토콜과 달리, TMS에서는 좌우 상관없이 DLPFC 부위에 자극을 주었으며,⁽¹³³⁾ TDCS에서는 좌측 DLPFC에 음극 자극을, 우측 DLPFC에 양극 자극한 경우에만 의미 있는 결과가 보고되었다.⁽⁶³⁾ 하지만 다른 자극 위치에 대해서는 아직 임상적 증거가 불충분하다고 알려져 있다.

중독 재활연구에서는 알코올, 코카인, 니코틴 중독 환자 대상으로 갈망 증상 감소를 위한 연구가 진행되었고, 다음 소개될 3개의 연구는 2.0 mA의 전류를 좌측 DLPFC에 음극 자극을, 우측 DLPFC에 양극 자극을 적용하였다(표 3). Klaus 등⁽¹³⁴⁾은 33명의 알코올중독자(alcoholics) 대상으로 TDCS를 5일간 매일 적용하였다. 적용 시에는 처음 13분 자극을 맞고, 20분 휴식 후에, 13분 재자극을 받았다. 이 연구에서는 실제로 갈망이나 이외 중독 관련 증상에 호전이 없었지만, 6개월 후 추적조사를 통해서 재발 가능성은 낮춰진 것으로 보고되었다. Batista 등⁽¹³⁵⁾은 36명의 정제 코카인(crack cocaine) 사용자 대상으로 TDCS를 3주 동안 5회 20분 자극을 적용하였으며, 1주 후 추적조사가 진행되었다. 이 연구에서는 갈망과 불안 증상이 호전되었으며, 환자들이 인지하는 삶의 질 또한 개선되었다고 알려졌다. Boggio 등⁽¹³⁶⁾은 27명의 흡연자 대상으로 5일간 매일 20분 적용하였다. 본 연구 진행 중 담배 흡연 횟수가 줄었으며, 갈망 증상 또한 호전되었다고 보고되었다.

보상회로를 관장하는 DLPFC의 활동을 조절하여 갈망과 같은 대표적인 중독 질환의 증상을 완화시키며, 뇌 활동과 구조의 변화를 바탕으로 치료의 가능성을 제시하였다.⁽¹³⁷⁾ 현재로는 임상적 증거가 불충분하지만, 대마초(marijuana)나 메스암페타민(methamphetamine) 중독과 같은 다양한 환자를 대상으로 진행한 연구에서 의미 있는 결과들이 보고되었다.⁽¹³⁸⁾⁽¹³⁹⁾ 그 외에 식욕 조절 연구도 보고되었으며, 인터넷, 게임 및 도박과 같은 행위중독에서도 앞서 언급된 결과와 비슷

Table 3. Randomized, controlled trials of addictive disorder with transcranial direct current stimulation (TDCS)

Article	Sample size	Clinical outcomes	Anode	Cathode	Stimulation density (mA/cm ²)	Number of sessions (session duration)	Clinical improvement
Klauss et al. (2014) ¹³⁴⁾	33 alcoholic patients (16 active, 17 sham)	Abstinence maintenance	Left DLPFC	Right DLPFC	0.057	5 (26 min)	Real > sham
Batista et al. (2015) ¹³⁵⁾	36 crack-cocaine addiction patients (17 active, 19 sham)	Crack-cocaine craving and anxiety	Left DLPFC	Right DLPFC	0.057	5 (20 min)	Real > sham
Boggio et al. (2009) ¹³⁶⁾	27 smoking patients (13 active, 14 sham)	Cigarette craving and consumption	Left DLPFC	Right DLPFC	0.057 / 0.02	5 (20 min)	Real > sham

DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex

한 효과가 있을 것이라고 기대하고 있다.¹⁵¹⁾¹⁴⁰⁾ 한편으로는 뇌 자극술을 이용한 방법은 간접적인 전두엽 조절 작용에 의한 것으로 볼 수 있다. 그러므로 환자 개인의 성향과 경험을 토대로 상담과 약물 치료 등 다양한 방법을 병행해야 한다.

강박 장애(Obsessive-compulsive disorder)

강박 장애(obsessive-compulsive disorder, 이하 OCD)는 아직 정확한 원인을 밝혀내지는 못하였지만, 보조운동 영역(presupplementary motor area, 이하 pre-SMA)에서 과활성화가 일어나는 것으로 알려져 있다.¹⁴¹⁾ 현재 인지행동 치료(cognitive-behavioral therapy)가 우선적으로 적용되며, clomipramine과 같은 항우울제와 여러 SSRI 계열의 약물들이 치료에 병행되기도 한다.¹⁴²⁾¹⁴³⁾ 기존 치료에 저항성이 있을 경우에는 뇌심부자극술이나 TMS를 사용한 사례도 있다.¹⁴⁴⁾¹⁴⁵⁾ 이는 ACC, DLPFC, OFC 등의 뇌 부위가 연관되어 있는 피질-선조체-시상-피질회로(cortico-striato-thalamo-cortical circuit)의 문제로 인하여 OCD가 발현된다고 추정하고 있으며,¹⁴⁶⁾ DBS는 효과적인 치료방법으로 알려져 있다.¹⁴⁷⁾ TMS 또한 현재까지는 자극 프로토콜에 대해서 명확하게 성립되지 않았으나, 기존 연구를 바탕으로 OFC나 pre-SMA 부위 자극이 효과적인 것이라 예상하고 있다.¹⁴⁸⁾ D'Urso 등¹⁴⁹⁾은 TDCS를 사용하며, 음극 자극만을 pre-SMA에 적용하였을 시에 효과적이라고 보고하였다. OCD의 경우 뇌의 반구 간 활동 불균형이 하나의 원인으로 알려져 있으며, 신경조절술을 활용하여 현재 제시된 자극 부위 이외의 다양한 위치에 대한 자극이 효과적일 수 있다는 의견을 제시하였다.¹⁵⁰⁾

주의력결핍과다활동장애(Attention-deficit hyperactivity disorder)

주의력결핍과다활동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, 이하 ADHD)는 신경 회로와 여러 신경전달물질 시스템의 이상으로 알려져 있다.¹⁵¹⁾ 특히, 도파민 시스템은 과잉

행동(hyperactivity), 노르에피네프린(norepinephrine) 시스템은 주의력 결핍(attention-deficit), 세로토닌(serotonin)은 충동성(impulsivity)과 관련이 깊은 것으로 알려져 있다.¹⁵²⁾ 현재 ADHD 치료는 도파민, 노르에피네프린 조절 작용을 바탕으로 메틸페니데이트(methylphenidate), 덱스트로아메페타민(dextroamphetamine) 치료를 일반적으로 사용한다.¹⁵³⁾¹⁵⁴⁾ 이와 다르게 TMS 연구들은 ADHD 관련 뇌의 특정 부위가 문제가 있다고 제기하여,¹⁵⁵⁾¹⁵⁶⁾ 이를 개선하고자 DLPFC에 자극을 적용하였다.¹⁵⁷⁾ 개선이 된 결과가 보고된 이후, Cachoeira 등¹⁵⁸⁾은 ADHD 성인 환자 17명 대상으로 TDCS를 5일간 매일 적용하였다. 적용 시 프로토콜은 ADHD 환자의 우측 DLPFC가 비활성화되었다는 fMRI 연구 결과를 기반으로,¹⁵⁹⁾ 2.0 mA의 전류를 좌측 DLPFC에는 음극 자극으로, 우측 DLPFC에는 양극 자극으로 20분간 인가하였으며, 집중력이 증가된 결과를 보고하였다. 유사한 소규모 연구결과들이 보고되었으나, 소아·청소년 대상으로 전기 자극을 적용한다는 것에 대한 안전성 및 유해성에 대한 논란이 많다.¹⁶⁰⁾ 그리고 현재까지는 대규모 임상 사례가 없었으며, 연구 설계 단계에 놓여있는 상태이다.

자폐 스펙트럼 장애(Autism spectrum disorder)

자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder, 이하 ASD)는 대표적으로 언어와 사회적 증상이 있다.¹⁶¹⁾ 특이하게도 정상인 대비 환자의 오른쪽 뇌 구조가 왼쪽보다 크며, 왼쪽 뇌 활동이 오른쪽보다 낮은 것이 밝혀졌다.¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾ 이를 토대로 Amatachaya 그룹은 20명의 ASD 어린이 환자 대상으로 1.0 mA의 양극 전류를 왼쪽 DLPFC에 20분간 적용시켰다.¹⁶⁵⁾ 1회 적용을 통해서 ASD 치료에 효과가 있었음을 보고하였다. TDCS 효과는 적용 후 24시간 동안 지속되었으며, 뇌 활동과 전반적인 인지 능력이 완화되었다. TDCS 활용의 확대가 가장 기대되는 대상 질환으로 소아 청소년 자폐장애의 특성에 맞는 최적화된 대규모 장기 추적연구가 절실히 필요하다.

Table 4. Major montages of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders

Disorders	Based mechanism	Anode	Cathode	Stimulation density (mA/cm ²)	Number of sessions (session duration)	Number of sessions per day	Clinical improvement
Major depressive disorder	Balancing DLPFC asymmetry	Left DLPFC	Right DLPFC	0.080	10 (30 min)	1	Cognitive performances
Schizophrenia	Dopamine pathway regulation	Left DLPFC	Left TP	0.057	10 (20 min)	2	Auditory verbal hallucinations
		Left DLPFC	Right SO	0.057	10 (30 min)	1	Negative symptoms
Addictive disorder	Craving reduction	Left DLPFC	Right DLPFC	0.057	5 (20 min)	1	Reduced cravings

DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex, TP : temporo-parietal region, SO : supraorbital region

결론

최근 비-침습적 neuromodulation인 TDCS의 괄목할 만한 임상결과가 정신 질환 치료의 가능성을 열었으며, 현재 유럽에서는 우울증과 중독을 포함한 여러 질환을 치료하는 데 적극적으로 활용하고 있는 추세이다(표 4). 발표된 대규모 임상 결과에서는 유의미한 부작용 사례가 없었지만, 앞서 언급한 바와 같이 피부 화상에 대한 위험성 혹은 원하지 않는 인지 변화가 존재하는 것은 명백한 사실이다. 그러므로 TDCS 치료는 정신 질환에 대한 신경과학적 이해를 바탕으로, 일관된 적용 절차에 맞게 전문가에 의해 시행되어야 한다.

현재 TDCS는 질환에 따른 치료 효능 최적화를 위한 다양한 연구가 활발히 진행되고 있다. 자극 위치 및 강도 최적화를 위해서 정밀하게 자극하는 high-definition 기술과 뇌 모델링이 접목된 연구가 확대되고 있다.¹⁶⁶⁾¹⁶⁷⁾ 한 예로 스페인 의료기기 기업 Neuroelectrics는 개인 MRI 이미지를 통한 최적화 기술을 개발하였으며,¹⁶⁸⁾ 다른 예로 이스라엘 기업 EIMindA는 EEG 변화에 따라 실시간으로 자극 위치와 강도가 조절되는 시스템을 개발하였다.¹⁶⁹⁾¹⁷⁰⁾ 이러한 연구개발은 뇌의 여러 부위를 동시에 자극하는 부분과 전기장의 자극 범위를 깊고 한정적으로 자극하는 데에 목적을 두고 있다.

기존의 TDCS와는 별도로, 전류의 형태가 바뀌는 방식인 경두개 교류 자극(transcranial alternative current stimulation)이나 경두개 무작위 전류 자극(transcranial random-noise stimulation) 같은 신경조절술을 활용한 연구도 이루어지고 있다.²⁷⁾¹⁷¹⁾ 위와 같은 기술은 대뇌피질에 직접적인 영향으로 시냅스 기능 변화와 네트워크 활성화 조절을 하는 하향(top-down) 방식이지만,¹⁷²⁾ 말초신경 자극(peripheral nerve stimulation, PNS)으로 뇌 활동에 영향을 주는 상향(bottom-

up) 방식의 neuromodulation도 존재한다.¹⁷³⁾ 예를 들어 펄스 자극을 사용한 안면 삼차신경(trigeminal nerve) 자극은 상향 방식의 대표적인 방법으로 볼 수 있으며, 편두통 완화와 교감신경계의 변화를 목적으로 연구되었다.¹⁷⁴⁾ 이와 같은 기법은 직류 자극과는 작용 원리가 다르지만, 각각의 신경조절술의 장·단점을 고려하여 활용 목적에 따라 이용될 수 있다.

현재까지 많은 연구가 이루어졌음에도 불구하고, 밝혀야 하는 부분이 여전히 많은 분야인 만큼, 대규모 연구에 대한 관심과 투자가 계속해서 이루어져야 할 것으로 보인다. 또한 복잡한 정신과 질환의 특성상 신경조절술 자극만을 이용하여 완치 치료는 불가능한 만큼, 약물과의 동시 사용, 모니터링 기술 등을 통한 개인 최적화와 같은 심도 있는 접근이 필요할 것이다.

중심 단어: 경두개 직류 자극·정신과적 장애·주요 우울장애·신경조절술.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Luan S, Williams I, Nikolic K, Constantinou TG. Neuromodulation: present and emerging methods. *Front Neuroeng* 2014;7:27.
- 2) Tyler WJ. Noninvasive neuromodulation with ultrasound? A continuum mechanics hypothesis. *Neuroscientist* 2011;17:25-36.
- 3) Hameroff S, Trakas M, Duffield C, Annabi E, Gerace MB, Boyle P, et al. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study. *Brain Stimul* 2013;6:409-415.
- 4) Jang C, Park HJ, Chang WS, Pae C, Chang JW. Immediate and longitudinal alterations of functional networks after thalamotomy in essential tremor. *Front Neurol* 2016;7:184.
- 5) Yoo SS, Bystritsky A, Lee JH, Zhang Y, Fischer K, Min BK, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity. *Neuroimage* 2011;56:1267-1275.
- 6) Huhn M, Tardy M, Spinelì LM, Kissling W, Förstl H, Pitschel-Walz G,

- et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014;71:706-715.
- 7) **Hollis C, Morriss R, Martin J, Amani S, Cotton R, Denis M, et al.** Technological innovations in mental healthcare: harnessing the digital revolution. *Br J Psychiatry* 2015;206:263-265.
 - 8) **Hasey GM.** Transcranial magnetic stimulation: using a law of physics to treat psychopathology. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:97-101.
 - 9) **Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD.** Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348:233-237.
 - 10) **Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Hoie B.** Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health* 2015;18:1-39.
 - 11) **Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, et al.** Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regul Aff* 2015;32:22-35.
 - 12) **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.
 - 13) **Priori A, Hallett M, Rothwell JC.** Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul* 2009;2:241-245.
 - 14) **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.
 - 15) **Kim JW, Lee J.** Application of transcranial direct current stimulation in psychiatry. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2016;55:158-167.
 - 16) **Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A.** Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage* 2007;35:1113-1124.
 - 17) **Bikson M, Datta A, Elwassif M.** Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1033-1034.
 - 18) **Underwood E.** NEUROSCIENCE. Cadaver study challenges brain stimulation methods. *Science* 2016;352:397.
 - 19) **Nitsche MA, Paulus W.** Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527 Pt 3:633-639.
 - 20) **Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al.** Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimulation* 2016;9:641-661.
 - 21) **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.
 - 22) **Kessler SK, Turkeltaub PE, Benson JG, Hamilton RH.** Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2012;5:155-162.
 - 23) **Brunoni A, Loo C, Nitsche M.** Safety and tolerability. In: Brunoni A, Nitsche M, Loo C, editors. *Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders*. 1st ed. Cham: Springer;2016. p.343-350.
 - 24) **Matsumoto H, Ugawa Y.** Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clin Neurophysiol Pract* 2017;2:19-25.
 - 25) **Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW.** Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature* 1962;196:584-585.
 - 26) **Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, et al.** Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol* 2013;591:2563-2578.
 - 27) **Paulus W.** Transcranial electrical stimulation (tES-tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21:602-617.
 - 28) **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;125:2238-2247.
 - 29) **Podda MV, Cocco S, Mastrodonato A, Fusco S, Leone L, Barbati SA, et al.** Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of Bdnf expression. *Sci Rep* 2016;6:22180.
 - 30) **Pelletier SJ, Cicchetti F.** Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18:pyu047.
 - 31) **Okamoto K, Bosch M, Hayashi Y.** The roles of CaMKII and F-actin in the structural plasticity of dendritic spines: a potential molecular identity of a synaptic tag? *Physiology (Bethesda)* 2009;24:357-366.
 - 32) **Dent EW, Baas PW.** Microtubules in neurons as information carriers. *J Neurochem* 2014;129:235-239.
 - 33) **Autry AE, Monteggia LM.** Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 2012;64:238-258.
 - 34) **Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J, Kranzler HR, van Dyck CH, Charney DS, et al.** Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:387-393.
 - 35) **Borrioni B, Archetti S, Costanzi C, Grassi M, Ferrari M, Radeghieri A, et al.** Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in Alzheimer's disease-related depression. *Neurobiol Aging* 2009;30:1406-1412.
 - 36) **Monai H, Ohkura M, Tanaka M, Oe Y, Konno A, Hirai H, et al.** Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nat Commun* 2016;7:11100.
 - 37) **Araque A, Navarrete M.** Glial cells in neuronal network function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;365:2375-2381.
 - 38) **Radman T, Ramos RL, Brumberg JC, Bikson M.** Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimul* 2009;2:215-228. e1-e3.
 - 39) **Hummel FC, Celnik P, Pascual-Leone A, Fregni F, Byblow WD, Buetefisch CM, et al.** Controversy: Noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients. *Brain Stimul* 2008;1:370-382.
 - 40) **Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA.** Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:303.
 - 41) **Costain R, Redfearn JW, Lippold OC.** A controlled trial of the therapeutic effect of polarization of the brain in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1964;110:786-799.
 - 42) **Redfearn JW, Lippold OC, Costain R.** A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1964;110:773-785.
 - 43) **Moffa AH, Valiengo L, Shiozawa P, Brunoni AR.** Novel neurotherapeutics in psychiatry: use and rationale of transcranial direct current stimulation in major depressive disorder. *Rev Psiquiatr Clin* 2014;41:15-20.
 - 44) **Au J, Katz B, Buschkuohl M, Bunarjo K, Senger T, Zabel C, et al.** Enhancing working memory training with transcranial direct current stimulation. *J Cogn Neurosci* 2016;28:1419-1432.
 - 45) **Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R.** Battery powered thought enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *Neuroimage* 2014;85 Pt 3:895-908.
 - 46) **Ehsani F, Bakhtiary AH, Jaberzadeh S, Talimkhani A, Hajihassani A.** Differential effects of primary motor cortex and cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning in healthy individ-

- uals: a randomized double-blind sham-controlled study. *Neurosci Res* 2016;112:10-19.
- 47) **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.
 - 48) **Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH.** Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 2016;22:238-249.
 - 49) **Krishnan V, Nestler EJ.** The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455:894-902.
 - 50) **Manji HK, Drevets WC, Charney DS.** The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001;7:541-547.
 - 51) **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.
 - 52) **Drevets WC, Price JL, Furey ML.** Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008;213:93-118.
 - 53) **Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Vieira GP, et al.** Sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical trial--SELECT TDCS: design, rationale and objectives. *Contemp Clin Trials* 2011;32:90-98.
 - 54) **Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao 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.
 - 55) **Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG.** Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:845-850.
 - 56) **Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquer JT, Ribeiro RB, et al.** Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008;23:74-76.
 - 57) **Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C6, Vanderhasselt MA.** The effect of the interval-between-sessions on prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123:1159-1172.
 - 58) **Mulquiney PG, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB.** Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2384-2389.
 - 59) **Ohn SH, Park CL, Yoo WK, Ko MH, Choi KP, Kim GM, et al.** Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport* 2008;19:43-47.
 - 60) **Boggio PS, Bermpohl F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, et al.** Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 2007;101:91-98.
 - 61) **Wolkstein L, Plewnia C.** Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. *Biol Psychiatry* 2013;73:646-651.
 - 62) **Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZJ.** A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Front Psychiatry* 2012;3:74.
 - 63) **Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al.** Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017;128:56-92.
 - 64) **Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, et al.** A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:61-69.
 - 65) **Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A.** Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006;8:203-204.
 - 66) **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.
 - 67) **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.
 - 68) **Valiengo L, Benseñor 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 crossover and follow-up phases. *Depress Anxiety* 2013;30:646-653.
 - 69) **Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, et al.** Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1443-1452.
 - 70) **Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al.** Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry* 2016;208:522-531.
 - 71) **Vigod S, Dennis CL, Daskalakis Z, Murphy K, Ray J, Oberlander T, et al.** Transcranial direct current stimulation (tDCS) for treatment of major depression during pregnancy: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:366.
 - 72) **Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al.** Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
 - 73) **Alonzo A, Aaronson S, Bikson M, Husain M, Lisanby S, Martin D, et al.** Study design and methodology for a multicentre, randomised controlled trial of transcranial direct current stimulation as a treatment for unipolar and bipolar depression. *Contemp Clin Trials* 2016; 51:65-71.
 - 74) **Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, et al.** Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:96-101.
 - 75) **Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Júnior B, Gálvez V, Loo CK.** Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS): a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2017;10:260-262.
 - 76) **Pereira Junior Bde S, Tortella G, Lafer B, Nunes P, Benseñor IM, Lotufo PA, et al.** The bipolar depression electrical treatment trial (BETTER): design, rationale, and objectives of a randomized, sham-controlled trial and data from the pilot study phase. *Neural Plast* 2015;2015:684025.
 - 77) **Green IW, Glausier JR.** Different paths to core pathology: the equifinal model of the schizophrenia syndrome. *Schizophr Bull* 2016;42: 542-549.
 - 78) **Lewis DA, Levitt P.** Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:409-432.
 - 79) **Pulver AE.** Search for schizophrenia susceptibility genes. *Biol Psychiatry* 2000;47:221-230.
 - 80) **Lewis DA, Lieberman JA.** Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 2000;28:325-334.
 - 81) **Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH.** Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:286-293.
 - 82) **Riglin L, Collishaw S, Richards A, Thapar AK, Maughan B, O'Donovan MC, et al.** Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2017;4:57-62.

- 83) **Lefebvre S, Demeulemeester M, Leroy A, Delmaire C, Lopes R, Pins D, et al.** Network dynamics during the different stages of hallucinations in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2016;37:2571-2586.
- 84) **Harrison PJ, Law AJ.** Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 2006;60:132-140.
- 85) **Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE.** Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003;8:592-610.
- 86) **Kendler KS.** A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015;20:77-83.
- 87) **Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F, et al.** A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet* 1995;11:287-293.
- 88) **Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, et al.** Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008;320:539-543.
- 89) **Siekmeier PJ, vanMaanen DP.** Dopaminergic contributions to hippocampal pathophysiology in schizophrenia: a computational study. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1713-1721.
- 90) **Johnsen MS.** Aspects of the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia : Neurobiology in schizophrenia [dissertation]. Oslo: University of Oslo;2011.
- 91) **O'Connor WT, O'Shea SD.** Clozapine and GABA transmission in schizophrenia disease models: establishing principles to guide treatments. *Pharmacol Ther* 2015;150:47-80.
- 92) **Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM.** Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012;3:195.
- 93) **Kim DH, Stahl SM.** Antipsychotic drug development. In: Swerdlow NR, editors. *Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and Its Treatment*. 1st ed. New York, NY: Springer;2010. P.123-139.
- 94) **Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al.** Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 2013;382:951-962.
- 95) **Stahl SM.** *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press;2013.
- 96) **Andersen SL.** Commentary on the special issue on the adolescent brain: Adolescence, trajectories, and the importance of prevention. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;70:329-333.
- 97) **Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Feldon J, Riva MA, et al.** Preventive effects of minocycline in a neurodevelopmental two-hit model with relevance to schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2016;6:e772.
- 98) **Moritz S, Andreou C, Klingberg S, Thoering T, Peters MJ.** Assessment of subjective cognitive and emotional effects of antipsychotic drugs. Effect by defect? *Neuropharmacology* 2013;72:179-186.
- 99) **Cole JC, Green Bernacki C, Helmer A, Pinninti N, O'reardon JP.** Efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of schizophrenia: a review of the literature to date. *Innov Clin Neurosci* 2015;12:12-19.
- 100) **Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE.** Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr Res* 2012;142:40-45.
- 101) **Aleman A, Sommer IE, Kahn RS.** Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:416-421.
- 102) **d'Alfonso AA, Aleman A, Kessels RP, Schouten EA, Postma A, van Der Linden JA, et al.** Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:77-79.
- 103) **Lee SH, Kim W, Chung YC, Jung KH, Bahk WM, Jun TY, et al.** A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005;376:177-181.
- 104) **Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, Urban N, Malaspina D, Lisanby SH.** rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:563-576.
- 105) **Arumugham SS, Thirthalli J, Andrade C.** Efficacy and safety of combining clozapine with electrical or magnetic brain stimulation in treatment-refractory schizophrenia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:1245-1252.
- 106) **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.
- 107) **Minzenberg MJ, Carter CS.** Developing treatments for impaired cognition in schizophrenia. *Trends Cogn Sci* 2012;16:35-42.
- 108) **Shergill SS, Murray RM, McGuire PK.** Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr Res* 1998;32:137-150.
- 109) **Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC.** Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002;51:1008-1011.
- 110) **Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P.** Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168:73-81.
- 111) **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.
- 112) **Shiozawa P, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR.** Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of persistent visual and auditory hallucinations in schizophrenia: a case study. *Brain Stimul* 2013;6:831-833.
- 113) **Andrade C.** Once- to twice-daily, 3-year domiciliary maintenance transcranial direct current stimulation for severe, disabling, clozapine-refractory continuous auditory hallucinations in schizophrenia. *J ECT* 2013;29:239-242.
- 114) **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.
- 115) **Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny MF, Saoud M, Poulet E, Brunelin J.** Effects of fronto-temporal transcranial direct current stimulation on auditory verbal hallucinations and resting-state functional connectivity of the left temporo-parietal junction in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42:318-326.
- 116) **Fitzgerald PB, McQueen S, Daskalakis ZJ, Hoy KE.** A negative pilot study of daily bimodal transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain Stimul* 2014;7:813-816.
- 117) **Fröhlich F, Burrello TN, Mellin JM, Cordle AL, Lustenberger CM, Gilmore JH, et al.** Exploratory study of once-daily transcranial direct current stimulation (tDCS) as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2016;33:54-60.
- 118) **Palm U, Keeser D, Hasan A, Kupka MJ, Blautzik J, Sarubin N, et al.** Prefrontal transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a double-blind, sham-controlled proof-of-concept study. *Schizophr Bull* 2016;42:1253-1261.

- 119) **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.
- 120) **Gomes JS, Shiozawa P, Dias AM, Valverde Ducos D, Akiba H, Trevizol AP, et al.** Left dorsolateral prefrontal cortex anodal tDCS effects on negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul* 2015;8:989-991.
- 121) **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.
- 122) **Rassovsky Y, Dunn W, Wynn J, Wu AD, Iacononi M, Hellemann G, et al.** The effect of transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia: A preliminary study. *Schizophr Res* 2015;165:171-174.
- 123) **Dani JA, Jenson D, Broussard JL, De Biasi M.** Neurophysiology of nicotine addiction. *J Addict Res Ther* 2011;S1: pii: 001.
- 124) **Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD.** Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:639-648.
- 125) **Volkow ND, Baler RD.** Addiction science: uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology* 2014;76 Pt B:235-249.
- 126) **Gowin JL, Mackey S, Paulus MP.** Altered risk-related processing in substance users: imbalance of pain and gain. *Drug Alcohol Depend* 2013;132:13-21.
- 127) **Hone-Blanchet A, Fecteau S.** The use of non-invasive brain stimulation in drug addictions. In: Kadosh RC, editors. *The Stimulated Brain: Cognitive Enhancement Using Non-Invasive Brain Stimulation*. Oxford: Elsevier;2014. p.425.
- 128) **Bellamoli E, Manganotti P, Schwartz RP, Rimondo C, Gomma M, Serpelloni G.** rTMS in the treatment of drug addiction: an update about human studies. *Behav Neurol* 2014;2014:815215.
- 129) **Yavari F, Shahbabaie A, Leite J, Carvalho S, Ekhtiari H, Fregni F.** Noninvasive brain stimulation for addiction medicine: from monitoring to modulation. *Prog Brain Res* 2016;224:371-399.
- 130) **Rachid F.** Neurostimulation techniques in the treatment of nicotine dependence: a review. *Am J Addict* 2016;25:436-451.
- 131) **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.
- 132) **Weber MJ, Messing SB, Rao H, Detre JA, Thompson-Schill SL.** Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: a tDCS-fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2014;35:3673-3686.
- 133) **Mishra BR, Praharaj SK, Katshu MZ, Sarkar S, Nizamie SH.** Comparison of anticraving efficacy of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a randomized double-blind study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015;27:e54-e59.
- 134) **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.
- 135) **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;18: pii: pyv066.
- 136) **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.
- 137) **Jansen JM, Daams JG, Koeter MW, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE.** Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2472-2480.
- 138) **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.
- 139) **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.
- 140) **Goldman RL, Borckardt JJ, Frohman HA, O'Neil PM, Madan A, Campbell LK, et al.** Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite* 2011;56:741-746.
- 141) **de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Hesenfeld 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.
- 142) **Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen D.** A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* 2004;24:1011-1030.
- 143) **Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team.** Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:1969-1976.
- 144) **Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albuher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al.** Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:510-516.
- 145) **Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Inacco C, Smeraldi E.** Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:226-230.
- 146) **Posner J, Marsh R, Maia TV, Peterson BS, Gruber A, Simpson HB.** Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 2014;35:2852-2860.
- 147) **Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA.** Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:410-424.
- 148) **Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F.** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013;47:999-1006.
- 149) **D'Urso G, Brunoni AR, Mazzaferro MP, Anastasia A, de Bartolomeis A, Mantovani A.** Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, partial crossover trial. *Depress Anxiety* 2016;33:1132-1140.
- 150) **Gonçalves ÓF, Carvalho S, Leite J, Pocinho F, Relvas J, Fregni F.** Obsessive compulsive disorder as a functional interhemispheric imbalance at the thalamic level. *Med Hypotheses* 2011;77:445-447.
- 151) **Biederman J.** Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215-1220.
- 152) **Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA.** A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 2005;28:397-419; discussion 419-468.
- 153) **Kuczenski R, Segal DS.** Locomotor effects of acute and repeated threshold doses of amphetamine and methylphenidate: relative roles of dopamine and norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:876-883.
- 154) **Solanto MV.** Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 2002;130:

- 65-71.
- 155) **Frodl T, Skokauskas N.** Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:114-126.
 - 156) **Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al.** Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 2012;169:1038-1055.
 - 157) **Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y.** Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD subjects: a randomized controlled pilot study. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:755-758.
 - 158) **Cachoeira CT, Leffa DT, Mittelstadt SD, Mendes LST, Brunoni AR, Pinto JV, et al.** Positive effects of transcranial direct current stimulation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder—a pilot randomized controlled study. *Psychiatry Res* 2017; 247:28-32.
 - 159) **Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K.** Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013;70:185-198.
 - 160) **Soff C, Sotnikova A, Christiansen H, Becker K, Siniatchkin M.** Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124:133-144.
 - 161) **Margolis A, Milham MP.** 44.0 neural circuitry underlying three common and often co-occurring childhood disorders: autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and learning disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2016;55:S328.
 - 162) **Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT, Ziegler DA, Makris N, Kennedy DN, et al.** Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Ann Neurol* 2002;52:588-596.
 - 163) **Floris DL, Chura LR, Holt RJ, Suckling J, Bullmore ET, Baron-Cohen S, et al.** Psychological correlates of handedness and corpus callosum asymmetry in autism: the left hemisphere dysfunction theory revisited. *J Autism Dev Disord* 2013;43:1758-1772.
 - 164) **Kleinmans NM, Müller RA, Cohen DN, Courchesne E.** Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2008;1221:115-125.
 - 165) **Amatachaya A, Jensen MP, Patjanasontorn N, Auvichayapat N, Suphakunpinoy C, Janjarasjitt S, et al.** The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behav Neurol* 2015;2015:928631.
 - 166) **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 stimulation* 2013;6:644-648.
 - 167) **Edwards D, Cortes M, Datta A, Minhas P, Wassermann EM, Bikson M.** Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. *Neuroimage* 2013;74:266-275.
 - 168) **Ruffini G, Mateu OR, Pascual-Leone A, Fox MD, Miranda PMC.** Method and a system for optimizing the configuration of multisite transcranial current stimulation and a computer-readable medium. *Barcelona S.L.: Neuroelectrics*;2013.
 - 169) **Castillo-Saavedra L, Gebodh N, Bikson M, Diaz-Cruz C, Brandao R, Coutinho L, et al.** Clinically effective treatment of fibromyalgia pain with high-definition transcranial direct current stimulation: phase II open-label dose optimization. *J Pain* 2016;17:14-26.
 - 170) **Geva AB, Stern Y, Reches A.** Neurophysiological data analysis using spatiotemporal parcellation. *Herzliya: Elminda Ltd.*;2013.
 - 171) **Paulus W, Nitsche MA, Antal A.** Application of transcranial electric stimulation (tDCS, tACS, tRNS): From motor-evoked potentials towards modulation of behaviour. *European Psychologist* 2016;21:4-14.
 - 172) **Dimov LF, Franciosi AC, Campos AC, Brunoni AR, Pagano RL.** Top-down effect of direct current stimulation on the nociceptive response of rats. *PLoS One* 2016;11:e0153506.
 - 173) **Taylor AG, Goehler LE, Galper DI, Innes KE, Bourguignon C.** Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research. *Explore (NY)* 2010;6:29-41.
 - 174) **Tyler WJ, Boasso AM, Mortimore HM, Silva RS, Charlesworth JD, Marlin MA, et al.** Transdermal neuromodulation of noradrenergic activity suppresses psychophysiological and biochemical stress responses in humans. *Sci Rep* 2015;5:13865.
 - 175) **Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A.** Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety* 2006;23: 482-484.
 - 176) **Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al.** A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:249-254.
 - 177) **Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P.** Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012;200:52-59.
 - 178) **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.