



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0095128
(43) 공개일자 2025년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/00 (2021.01) A61B 5/374 (2021.01)

A61B 5/383 (2021.01) A61N 1/36 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/4088 (2013.01)

A61B 5/374 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2023-0185890

(22) 출원일자 2023년12월19일

심사청구일자 2023년12월19일

(71) 출원인

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

김도훈

서울특별시 용산구 서빙고로 31 용산씨티파크 2단지 201-1003

김지현

강원특별자치도 춘천시 충열로 32, 동부아파트 108-1408

(74) 대리인

특허법인본

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 정도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법

(57) 요약

본 발명은 정도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법에 관한 것이다. 본 발명은 정도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 단계; 대상체의 뇌로부터 뇌파 데이터를 획득하는 단계; 및 획득한 상기 뇌파 데이터에 기반하여, 전기 자극 신호를 출력하기 전에 획득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 획득한 뇌파 데이터를 비교하여, 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 정도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는 정도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 단계;를 포함하는, 정도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법을 제공한다.

대표도 - 도1

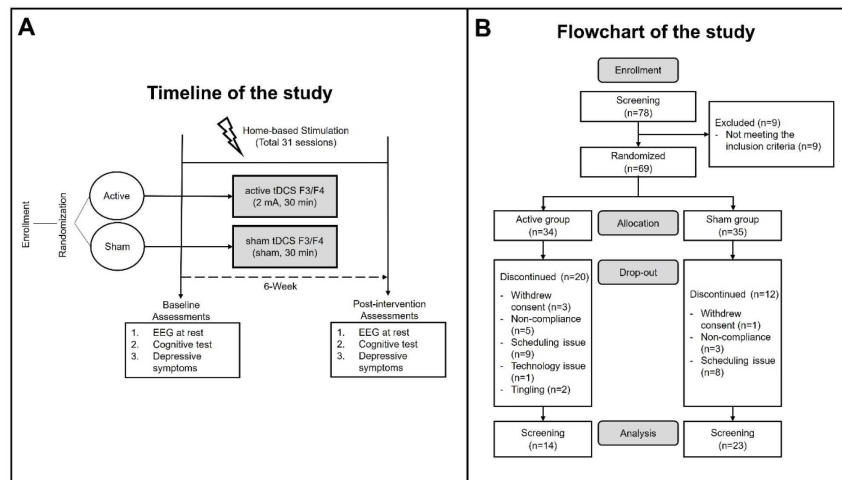


Figure 1. Timeline (A) and flowchart (B) of the experimental progress.

(52) CPC특허분류

A61B 5/383 (2021.01)

A61B 5/4842 (2013.01)

A61N 1/36025 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1405004788
과제번호	2021402B10-2123-0101
부처명	산림청
과제관리(전문)기관명	한국임업진흥원
연구사업명	스마트산림헬스케어기술개발(R&D)
연구과제명	산림치유의 효과검증, 관련 인자 탐색 및 치료예측 알고리즘의 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한림대학교
연구기간	2021.04.01 ~ 2023.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 단계;

대상체의 뇌로부터 뇌파 데이터를 획득하는 단계; 및

수득한 상기 뇌파 데이터에 기반하여, 전기 자극 신호를 출력하기 전에 수득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 수득한 뇌파 데이터를 비교하여, 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 단계;를 포함하는, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 단계는,

수득한 상기 뇌파 데이터에 기반하여, 전기 자극 신호를 출력하기 전에 수득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 수득한 뇌파 데이터를 비교하여, 우뇌 전두엽 영역(right frontal region), 좌뇌 중앙 영역(left central region) 및 마루 영역(parietal region)에서 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 단계인, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 전기 자극 신호를 출력하는 단계는 경두개 직류 전기 자극(tDCS; Transcranial Direct Current Stimulation) 장치에 의해 수행되는, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

베타파는 12~20hz의 주파수 범위를 갖고, 고베타파는 20~30hz의 주파수 범위를 갖는 것인, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 전기 자극 신호를 출력하는 단계는 경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌의 배외측 전전두엽 피질에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 단계인, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법.

청구항 6

경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 전기 자극 신호 출력부;

대상체의 뇌로부터 뇌파 데이터를 획득하는 뇌파 입력부; 및

입력 받은 상기 뇌파 데이터에 기반하여 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 판단부;를 포함하며,

상기 판단부는 전기 자극 신호를 출력하기 전에 수득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 수득한 뇌파 데이터를 비교하여, 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는, 경도

인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 전자 장치.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 판단부는 전기 자극 신호를 출력하기 전에 획득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 획득한 뇌파 데이터를 비교하여, 우뇌 전두엽 영역(right frontal region), 좌뇌 중앙 영역(left central region) 및 마루 영역(parietal region)에서 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 전자 장치.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 전기 자극 신호 출력부는 경두개 직류 전기 자극(tDCS; Transcranial Direct Current Stimulation) 장치인, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 전자 장치.

청구항 9

제6항에 있어서,

베타파는 12~20hz의 주파수 범위를 갖고, 고베타파는 20~30hz의 주파수 범위를 갖는 것인, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 전자 장치.

청구항 10

제6항에 있어서,

상기 전기 자극 신호 출력부는 경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌의 배외측 전전두엽 피질에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 것인, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 전자 장치.

청구항 11

기기; 및 상기 기기와 네트워크를 형성한 서버;를 포함하며,

상기 기기는, 경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 전기 자극 신호 출력부; 대상체의 뇌로부터 뇌파 데이터를 획득하는 뇌파 입력부; 및 상기 뇌파 데이터를 서버로 전송하는 통신부;를 포함하고,

상기 서버는, 상기 뇌파 데이터를 수신하는 수신부; 수신된 상기 뇌파 데이터에 기반하여 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 판단부;를 포함하며, 상기 판단부는 전기 자극 신호를 출력하기 전에 획득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 획득한 뇌파 데이터를 비교하여, 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 시스템.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 판단부는 전기 자극 신호를 출력하기 전에 획득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 획득한 뇌파 데이터를 비교하여, 우뇌 전두엽 영역(right frontal region), 좌뇌 중앙 영역(left central region) 및 마루 영역(parietal region)에서 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 시스템.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 전기 자극 신호 출력부는 경두개 직류 전기 자극(tDCS; Transcranial Direct Current Stimulation) 장치인, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 시스템.

청구항 14

제11항에 있어서,

베타파는 12~20hz의 주파수 범위를 갖고, 고베타파는 20~30hz의 주파수 범위를 갖는 것인, 정도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 시스템.

청구항 15

제11항에 있어서,

상기 전기 자극 신호 출력부는 정도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌의 배외측 전전두엽 피질에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 것인, 정도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 정도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 정도 인지 장애(mild cognitive impairment; MCI)는 정상적인 노화와 치매 사이의 과도기 상태를 나타낼 수 있다. MCI는 개인의 연령 및 교육 수준에 비해 예상되는 것보다 더 큰 인지 저하가 특징이지만 환자의 일상 활동에는 큰 영향을 미치지 않다. 우울증은 MCI 환자에서 가장 흔하며 유병률은 34%이다. 우울증은 MCI에서 치매로 진행될 가능성을 증가시키고, 심각한 인지 장애를 악화시키며, 독립적인 삶을 영위할 수 있는 능력을 감소시키고 사망률을 증가시킨다. 따라서 인지뿐만 아니라 우울증을 해결하기 위해서는 적절한 개입이 필요하다. 그러나 MCI 증상과 동시에 발생하는 우울증에 대한 명확한 전략은 약리학적 개입을 포함하여 확립되지 않았다. 최근 검토 연구에 따르면 기존 항우울제의 사용은 치매의 보호 요인이 아닌 것으로 나타났을 뿐만 아니라 우울증이 있는 MCI 환자의 우울 증상을 치료하는 데도 효과가 없는 것으로 나타났다.

[0003] MCI에 대한 잠재적인 비약리학적 치료법으로서 경두개 직류 자극(trans cranial direct current stimulation; tDCS)은 주목을 받고 있는 비침습적 신경조절 방법이다. tDCS는 낮은 진폭의 직접 전류로 자발적인 피질 흥분성을 조절할 것으로 예상된다. 뇌의 가소성을 변화시켜 신경정신병적 증상을 개선한다는 가설이 있다. 배외측 전전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex; DLPFC)을 표적으로 삼는 것은 인지 및 우울 증상을 치료하는 가장 일반적인 프로토콜이다. DLPFC는 인지 조절과 작업 기억에서 중심적인 역할을 한다. 이 뇌 영역은 광범위한 인지 작업에서 활성화되므로 유연한 신경 조절은 작업의 하향식 처리로 이어질 수 있다. 이와 관련하여, tDCS에 의해 유도된 DLPFC의 신경 흥분성의 외인성 증가가 인지 조절의 개선과 밀접한 관련이 있다는 연구 결과가 있다. 그러나 MCI에서 DLPFC의 특정 연결 패턴은 아직 명확하지 않다.

[0004] 또한, DLPFC는 우울증의 병태생리학에 결정적으로 관여하는 감정 조절 및 인지 조절에 기여하는 전두두정엽 네트워크의 중요한 뇌 영역이다. 구조적 자기공명영상(MRI)을 사용한 신경영상 연구에서는 노인성 우울증이 DLPFC의 피질하 허혈성 손상의 증거를 보여준다는 사실이 밝혀졌다.

[0005] 따라서, 이용 가능한 약리학적 치료법의 한계를 고려할 때, DLPFC를 표적으로 하는 tDCS는 우울증이 있는 MCI 환자에게 이상적인 대안이 될 수 있다.

[0006] 최근 보고된 혼합된 결과에도 불구하고 건강한 개인의 기억, 주의력 및 인지 조절을 포함한 다양한 인지 영역에서 DLPFC를 표적으로 하는 tDCS의 효과를 보고하는 증거가 점점 늘어나고 있다. 더욱이, 가장 최신의 체계적인 검토에서는 tDCS가 환자의 우울 증상을 완화하는 데 효과적이라는 결론이 일관되게 나왔다.

[0007] MCI 환자의 경우 tDCS 연구는 지금까지 인지 증상에만 제한적으로 초점을 맞춰왔다. 무작위 대조 시험(randomized controlled trial; RCT)에서는 DLPFC에 대한 4주 양극 tDCS가 MCI 환자의 시각적 지속 주의력과 시각적 기억력을 향상시키는 것으로 확인되었다. 최근 MCI 및 치매에 대한 RCT의 메타 분석에서는 tDCS의 제한된 효과에 관한 명확한 증거가 부족한 것으로 나타났다. 이는 아마도 소수의 연구 연구와 일관되지 않은 프로토콜 때문일 수 있다. MCI에 최적화된 tDCS 프로토콜은 아직 확립되지 않았다. 그러나 최근 RCT에서는 왼쪽 DLPFC에 양극 전극을 배치하고 오른쪽 DLPFC에 음극 전극을 배치하여 양방향 자극이 제안되었다. 양측 전두엽 자원은 작업 기억과 관련된 인지 과정 중에 활성화되는 것으로 자주 발견되었다. 더욱이, 양반구 자극에 의해 유도된

반구간 상호작용은 유도된 전류를 뇌 깊은 곳과 더 넓은 영역에 걸쳐 전달할 수 있다. 최근 RCT에 따르면, 양측 자극을 이용한 tDCS를 6개월간 실시한 결과, 초기 치매 환자의 전반적인 인지 및 언어 기능이 향상되고 실행 기능 저하가 예방되는 것으로 나타났다. MCI 환자의 우울증 치료에 대한 tDCS의 결과는 아직 연구되지 않았다. 예외적으로 최근 MCI, MCI + 우울증, 노인성 우울증 환자를 위한 인지 교정과 tDCS를 결합한 새로운 프로토콜이 연구되었다.

[0008] 본 발명은 우울증, 인지 기능 및 다양한 바이오마커와 같은 다중 영역 지표를 평가하려고 시도한다. MCI에서 우울증의 역할에 대한 기본 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았지만 우울증은 전구증상, 치매의 위험 요인, 인지 장애의 결과, 또는 혈관 질환에서 알츠하이머병 같은 질환과 관련된 요인으로 여겨진다.

[0009] 또한 tDCS의 효능을 평가할 때 뇌파검사(electroencephalography; EEG)와 같은 신경생리학적 지표를 고려해야 한다. 정량적 EEG는 tDCS 도중과 이후에 뇌 두피의 전기 활동에 대한 전기도를 기록하고 자극에 의해 영향을 받는 뇌 영역을 생체 내에서 측정할 수 있는 방법이다. MCI 우울증 환자가 전임상 치매 증후군을 반영하는 AD 환자와 유사한 EEG 패턴을 가지고 있다는 증거에도 불구하고, 이들 환자에 대한 tDCS에 대한 EEG 연구는 없다. 임상 평가와 병행하여 정량적 EEG 분석을 통해 tDCS의 신경 조절 효과와 임상적 이점과의 연관성을 명확히 할 수 있다.

[0010] 본 발명에 사용된 tDCS는 가정용이며 원격으로 모니터링되는 웨어러블 장치이다. 환자가 집에서 직접 이 기기를 사용하면 실시간으로 진로기록을 확인할 수 있다. 이는 사용자 친화적이고 비용 효율적이며 시간 효율적일 뿐만 아니라 신체적, 경제적 제약을 받기 쉬운 노인들에게 집에서 편안하게 치료를 제공함으로써 개인 건강 관리자 역할도 할 수 있다.

[0011] 전반적으로, 우리는 우울증 증상이 있는 MCI 환자의 tDCS의 정량적 EEG 활동의 변화를 통해 임상적 및 전기생리학적 효능을 모두 평가하는 것을 목표로 했다. 우리는 다음과 같은 가설을 세웠다: (1) tDCS는 우울 증상과 인지 기능을 크게 향상시키고, 가짜 자극에 비해 개입 후 휴식 상태 EEG 활동의 변동을 일으킬 것이며, (2) EEG 지수의 변화와 우울 증상의 변화, 인지 기능 기능은 활성 그룹에서만 상관된다.

선행기술문헌

[0012] 1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56(3):303-308.

[0013] 2. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Int Med. 2004;256(3):240-246.

[0014] 3. Panza F, Frisardi V, Capurso C, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum Am J Geriatr Psychiatr. 2010;18(2):98-116.

[0015] 4. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, Castro Costa E, Diniz BS. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatr. 2016;31(8):905-911.

[0016] 5. Lyketsos CG, Steele C, Baker L, et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. J Neuropsychiatr Clin Neurosci. 1997;9(4):556-561.

[0017] 6. 한국 공개특허공보 제10-2022-0033676호

[0018] 7. 한국 등록특허공보 제10-1266964호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 본 발명은 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법, 장치 및 시스템을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0020] 본 개시의 목적들은 이상에서 언급한 목적으로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 본 개시의 다른 목적 및 장점들은 하기의 설명에 의해서 이해될 수 있고, 본 개시의 실시 예에 의해 보다 분명하게 이해될 것이다. 또한, 본 개시의 목적 및 장점들은 특허 청구 범위에 나타낸 수단 및 그 조합에 의해 실현될 수 있음을 쉽게 알 수 있을

것이다.

과제의 해결 수단

- [0021] 본 발명은 경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 단계; 대상체의 뇌로부터 뇌파 데이터를 획득하는 단계; 및 획득한 상기 뇌파 데이터에 기반하여, 전기 자극 신호를 출력하기 전에 획득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 획득한 뇌파 데이터를 비교하여, 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 단계;를 포함하는, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법을 제공한다.
- [0022] 상기 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 단계는, 획득한 상기 뇌파 데이터에 기반하여, 전기 자극 신호를 출력하기 전에 획득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 획득한 뇌파 데이터를 비교하여, 우뇌 전두엽 영역(right frontal region), 좌뇌 중앙 영역(left central region) 및 마루 영역(parietal region)에서 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 단계이다.
- [0023] 상기 전기 자극 신호를 출력하는 단계는 경두개 직류 전기 자극(tDCS; Transcranial Direct Current Stimulation) 장치에 의해 수행된다.
- [0024] 상기 베타파는 12~20hz의 주파수 범위를 갖고, 상기 고베타파는 20~30hz의 주파수 범위를 갖는 것이다.
- [0025] 상기 전기 자극 신호를 출력하는 단계는 경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌의 배외측 전전두엽 피질에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 단계이다.
- [0026] 본 발명은 또한, 경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 전기 자극 신호 출력부; 대상체의 뇌로부터 뇌파 데이터를 획득하는 뇌파 입력부; 및 입력 받은 상기 뇌파 데이터에 기반하여 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 판단부;를 포함하며, 상기 판단부는 전기 자극 신호를 출력하기 전에 획득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 획득한 뇌파 데이터를 비교하여, 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 전자 장치를 제공한다.
- [0027] 본 발명은 또한, 기기; 및 상기 기기와 네트워크를 형성한 서버;를 포함하며, 상기 기기는, 경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 전기 자극 신호 출력부; 대상체의 뇌로부터 뇌파 데이터를 획득하는 뇌파 입력부; 및 상기 뇌파 데이터를 서버로 전송하는 통신부;를 포함하고, 상기 서버는, 상기 뇌파 데이터를 수신하는 수신부; 수신된 상기 뇌파 데이터에 기반하여 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하는 판단부;를 포함하며, 상기 판단부는 전기 자극 신호를 출력하기 전에 획득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 획득한 뇌파 데이터를 비교하여, 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는, 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 시스템을 제공한다.
- [0028] 상기 판단부는 전기 자극 신호를 출력하기 전에 획득한 뇌파 데이터와 전기 자극 신호를 출력한 후에 획득한 뇌파 데이터를 비교하여, 우뇌 전두엽 영역(right frontal region), 좌뇌 중앙 영역(left central region) 및 마루 영역(parietal region)에서 베타파 및 고베타파가 증가되는 경우 경도 인지 장애가 개선된 것으로 판단하는 것이다.
- [0029] 상기 전기 자극 신호 출력부는 경두개 직류 전기 자극(tDCS; Transcranial Direct Current Stimulation) 장치이다.
- [0030] 상기 베타파는 12~20hz의 주파수 범위를 갖고, 상기 고베타파는 20~30hz의 주파수 범위를 갖는 것이다.
- [0031] 상기 전기 자극 신호 출력부는 경도 인지 장애를 갖고 있는 대상체의 뇌의 배외측 전전두엽 피질에 전기 자극을 위한 전기 자극 신호를 출력하는 것이다.

발명의 효과

- [0032] 본 발명은 경도 인지 장애의 개선 여부를 판단하기 위한 방법, 장치 및 시스템을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0033] 도 1은, 본 발명의 실험 방법의 흐름도를 나타낸다.

도 2는, 델타, 베타 및 높은 베타 주파수 대역에서 경두개 직류 자극 전후의 EEG 패턴 변화를 나타낸다.

도 3은, 경두개 직류 자극 활성 그룹에서 인지 점수와 고베타 대역 및 베타 대역이 양의 상관관계가 있음을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 이하 본원을 실시예 및 실험예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본원의 범위가 이들 실시예 및 시험예에 한정되는 것은 아니다.
- [0035] 실험 방법
- [0036] 환자
- [0037] MCI와 우울증 증상이 모두 있는 환자들은 정신과 병동과 지역 정신 건강 센터가 있는 지역 병원의 광고를 통해 모집되었다. 연구의 포함 기준은 다음과 같다: (a) 경도 신경인지 장애에 대한 DSM-5 기준을 충족함; (b) Petersen이 정의한 기준, 즉 기억 장애, 정상적인 일상 생활 활동, 정상적인 일반 인지 기능, 연령에 따른 비정상적인 기억 및 치매 부재에 기초하여 확정된 MCI 진단됨; (c) 임상적 치매 등급(CDR) 척도에서 0.5~1점 또는 전체 악화 척도(GDS)에서 2~5점; (d) 단일 또는 재발성 에피소드 및 기분 저하를 포함하여 MADRS(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)에서 경도 수준 ≥ 7 의 우울 증상이 있는 경우.
- [0038] (a) 인지 강화제(도네페질, 리바스티그민, 갈란타민 및 메만틴)를 사용하는 경우, (b) 두부 외상, 간질 또는 파킨슨병을 포함한 신경 질환이나 상태가 있었던 경우, (c) 양극성 장애, 약물 남용, 현재 알코올 의존 및 성격 장애를 포함한 특정 DSM-V 기준과 일치하는 기타 정신 장애가 있었던 경우, (d) 신경조절 장치(예: 두개골판)에 대한 다른 금기사항이 있었던 경우, (e) 심혈관 기능과 같은 뇌 기능에 영향을 미치는 임상적으로 심각한 질병이 있거나 내분비 질환이 있는 경우에는 그 환자를 제외하였다.
- [0039] 대면 진단 인터뷰는 이용 가능한 모든 정보 소스를 사용하여 각 환자의 병력, 증상 및 심리사회적 기능을 검토한 보드 인증 임상 정신과 의사에 의해 수행되었다. 모집된 78명 중 60~85세 총 187명 37명이 분석됐는데, 그 중 41명이 초기 기준을 충족하지 못하거나 탈락했다(도 1).
- [0040] tDCS 프로토콜
- [0041] 이 연구는 6주간 무작위 배정, 이중 맹검(blind), 가짜 대조(sham-controlled) 설계로 진행되었다(도 1). 포함 기준을 충족하는 참가자는 무작위로 선정되었다. 환자들은 임상 심리학자에 의해 활성 tDCS 또는 가짜 그룹에 무작위로 배정되었으며, 임상 심리학자는 연구 그룹에 대해 알지 못했으며 참가자의 무작위 컴퓨터 생성 식별 번호만 알고 있었다. 연구에 참여하지 않은 연구자는 참가자를 활성 tDCS 또는 가짜 그룹에 무작위로 할당하고 참가자의 식별 번호를 연구를 수행하고 데이터를 분석하는 다른 연구자에게 전달했다.
- [0042] 분석이 완료될 때까지 그룹을 연구한다. 각 참가자는 아무런 활동이나 작업을 수행하지 않고 동일한 의자에 편안하게 앉아 실험 환경에서 기본 평가 직후 첫 번째 치료 시험을 받았다. 참가자들을 대상으로 체크리스트를 통해 tDCS 활용 교육을 진행하였다. 이후 참가자들은 6주 동안 집에서 추가로 30번의 시험을 위해 독립적으로 스스로 치료해야 했다(총 31번의 시험). 모든 지원이 완료되면 참가자들은 중재 후 평가를 위해 일주일 이내에 병원을 방문했다. 동일한 순서의 정신과적 증상 평가, 신경인지 테스트 및 휴식 상태 EEG 기록이 기준 시점과 중재 후 6주에 환자를 대상으로 수행되었다.
- [0043] 사용된 tDCS 장치는 MIND-D(YBrain, 대한민국)였다. 이 장치에는 0.9% 염화나트륨(약 7ml 식염수)에 담긴 둥근 등근 스폰지 패치가 있는 전극(전극 크기 28.26cm^2 및 전류 밀도 $0.07\text{mA}/\text{cm}^2$)이 있다. 장치는 2mA에서 30분 동안 적용되었으며 F3 및 F4에 위치한 DLPFC에 왼쪽 양극 및 오른쪽 음극 자극이 적용되었다.
- [0044] 가정 기반 및 원격 감독 tDCS 장치
- [0045] tDCS 장치는 참가자의 인구통계학적 정보를 저장하고 자극 설정을 모듈로 보내는 도킹 스테이션과 스마트폰과 호환되는 애플리케이션 기록을 저장하는 소형 모듈로 구성된다. 본 연구에서는 연구용 스마트폰을 사용하여 실험 설정을 제어했지만 모듈은 모든 스마트폰에서 작동할 수 있다. 이 모듈은 연구원이 원격으로 모니터링하는 연구용 스마트폰을 통해 집에 있는 tDCS 애플리케이션 기록을 병원의 도킹 스테이션에 연결된 서버로 전송한다.
- [0046] 정신과 증상 평가

- [0047] 치매 관련 증상은 임상 치매 등급(Clinical Dementia Rating; CDR) 척도, 전역 악화 척도(GDS), 간이 정신 상태 검사(MMSE-KC), 축복받은 치매 척도(BDS), 단기 축복 테스트(SBT) 및 일상 생활의 도구적 활동(IADL)을 통해 평가되었다.
- [0048] 우울증 관련 증상은 CESD(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), MADRS(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), HAMD(Hamilton Rating Scale for Depression), HAMA(Hamilton Rating Scale for Anxiety)를 사용하여 평가했다.
- [0049] **신경인지 테스트**
- [0050] 인지기능은 BNT(Boston Naming Test), SVLT(Seoul Verbal Learning Test), 코딩, VF(Verbal Fluency Test), ST(Stroop Test), TMT(Trail Making Test)를 이용하여 평가하였다. 본 연구에 사용된 BNT, SVLT, VF, TMT는 한국판 알츠하이머병 등록 컨소시엄(CERAD-K)의 구성요소이다. 코딩과 ST는 서울신경심리검사배터리(SNSB)의 구성요소이다.
- [0051] **EEG 획득 및 기록**
- [0052] 휴식 상태 EEG 기록 및 전처리는 NetStation 4.4.2(EGI Software, Eugene, OR, USA), 24비트 아날로그에서 디지털 신호로 전환하는 기능을 갖춘 EGI NetAmps 300 증폭기, HydroCel Geodesic 센서 네트 및 수동 EEG 채널을 사용하여 5분 이상 눈을 감은 상태에서 참가자를 대상으로 수행되었다. 기록은 61개의 두피 채널을 사용하여 수행되었다. 수직 및 수평 전기 안구 검사를 위해 추가 전극을 양쪽 눈의 눈꺼풀 아래와 외부에 각각 배치했다. 임피던스는 50k Ω 보다 낮게 유지되었다. EEG 기록은 1000Hz의 샘플링 속도로 1~100Hz에서 대역통과 필터링되었다. 온라인 신호는 접지 전극이 CZ와 PZ 사이에 배치된 CZ를 참조했다.
- [0053] **EEG 처리 및 분석**
- [0054] EEG 데이터는 Matlab 2017 소프트웨어(MathWorks, Natick, MA, USA)를 사용하여 처리 및 분석되었다. 또한 훈련된 평가자가 육안 검사와 기록 검토를 통해 데이터에 총 아티팩트가 있는지 확인했다. 기록은 전처리 과정에서 공통 평균 참조를 사용하여 다시 참조되었다. 절대 및 상대 전력 값을 얻기 위해 1-50Hz 필터를 사용하는 고속 푸리에 변환을 사용하여 전력 스펙트럼 분석을 수행했다. 주파수 대역은 델타, 세타, 알파, 낮은 베타, 높은 베�타 및 감마로 정의되었다. $\pm 100 \mu V$ 를 초과하는 아티팩트는 모든 채널에서 제외되었다.
- [0055] **통계 분석**
- [0056] 표본 크기는 G*Power 3.1.9.7(Franz Faul, University of Kiel, Kiel, Germany)을 사용하고 MCI 환자에 대한 최근 tDCS 연구를 기반으로 계산되었다. 연구의 일차 결과인 인지 기능의 반복 측정 분산 분석(ANOVA)을 위해 효과 크기 0.3, 80% 통계력, 알파 오류 확률 $\alpha=0.05$, 반복 측정 간의 상관 관계 $r=0.325$ 를 고려했다. 분석에 따르면 총 표본 크기는 최소 32명의 참가자가 필요했다. 본 연구는 탈락률을 약 50%로 고려하여 총 69명을 대상으로 하였다.
- [0057] 분석은 SPSS 버전 20.0(SPSS, Chicago, NJ, USA)을 사용하여 수행되었다. Shapiro-Wilk 테스트를 사용하여 데이터 정규성을 평가했다. 정규성 가정이 위반되는 경우 정규성을 근사화하기 위해 제곱근 변환이 적용되었다. 그 후, 비정규성이 결과에 실질적인 영향을 미치는지 여부를 평가하기 위해 테스트 비교를 수행했다. 특히, 비정규 데이터로 인해 결과에 의미 있는 차이가 발생한 사례는 없었다. 따라서 변환되지 않은 데이터 값이 표시된다. 활성군(active group)과 가짜군(sham group) 사이의 인구통계 및 임상정보의 차이는 독립 t-검정과 χ^2 -검정을 이용하여 분석하였다. 두 그룹의 기준선과 개입 후 사이의 정신과적 증상과 인지 기능을 비교하기 위해 시점을 그룹 내 요인으로, 그룹을 그룹 간 요인으로 반복 측정 ANOVA를 수행했다. 사후 비교는 Bonferroni 보정을 사용하여 수행되었다. 두 그룹의 기준 시점과 개입 후 시점 간의 EEG 전력 활동 변화의 차이를 비교하기 위해 각 주파수 대역 내 61개 두피 채널 모두에 대해 ANOVA를 수행했다. EEG 전력 값의 변화는 중재 후 값에서 기준 값을 빼서 계산되었다. 활동군과 가짜군에서 각각 뇌파파워 값의 변화와 정신증상 및 인지기능의 변화를 비교하기 위해 Pearson 상관분석을 실시하였다.
- [0058] **결과**
- [0059] **인구통계**
- [0060] 아래 표 1에 나타난 바와 같이, 활성군과 가짜군 사이의 모든 변수에는 유의미한 차이가 없었다.

표 1

Variables	Active (n=14)	Sham (n=23)	t, or χ^2	p
Sex	Male, n=6 Female, n=8	Male, n=7 Female, n=16	0.6	.443
Age	76.1 (7.4)	73.1 (6.3)	1.3	.186
Years of education	5.4 (3.7)	5.4 (4.4)	0.0	.979
CDR	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	-0.0	.983
GDS	3.5 (0.8)	3.1 (0.8)	1.6	.122
MMSE	19.1 (4.7)	19.7 (4.4)	-0.4	.728
BDS	2.1 (2.2)	1.5 (1.4)	1.1	.293
SBT	12.4 (6.4)	14.4 (7.0)	-0.8	.411
IADL	0.8 (0.8)	0.4 (0.6)	1.7	.104

CDR, Clinical Dementia Rating; GDS, Global Deterioration Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; BDS, Blessed Dementia Scale; SBT, Short Blessed Test; IADL, Instrumental Activities of Daily Living
 Note: Values are mean (standard deviation).

[0061]

[0062]

우울증 증상에 대한 tDCS의 효과

[0063]

표 2에 나타난 바와 같이, 반복 측정 ANOVA는 우울증 증상에서 유의미한 그룹 및 상호 작용 효과를 나타내지 않았으며 기준선 및 개입 후의 모든 변수에서 활성 그룹과 가짜 그룹 간에 차이가 없었다.

표 2

Variable	Time	Baseline	Post	Post-hoc (p)	Time (p)	Group (p)	Group x Time (p)	Partial η^2
		M (SD)	M (SD)					
CESD	Active	30.0 (11.1)	24.7 (11.3)	.044	.003	.953	.983	.228
	Sham	29.8 (8.5)	24.6 (10.6)	.021				
MADRS	Active	22.3 (10.5)	15.6 (8.7)	.039	.000	.845	.841	.296
	Sham	22.5 (8.8)	16.4 (9.3)	.004				
HAMD	Active	12.6 (6.2)	9.1 (5.8)	.023	.009	.677	.205	.178
	Sham	12.2 (5.4)	10.9 (5.6)	.252				
HAMA	Active	12.5 (10.6)	8.0 (5.2)	.038	.002	.232	.801	.249
	Sham	11.8 (5.7)	9.7 (4.8)	.036				

CESD, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HAMD, Hamilton Rating Scale for Depression, HAMA, Hamilton Rating Scale for Anxiety; M, mean; SD, standard deviation.

[0064]

Note: Repeated measures ANOVA with Bonferroni post-hoc analysis

[0065]

CESD($F=10.3$, $p=.003$, $\eta^2=.228$), MADRS($F=14.7$, $p=.000$, $\eta^2=.296$), HAMD($F=7.5$, $p=.009$, $\eta^2=.178$) 및 HAMA($F=11.6$, $p=.002$, $\eta^2=.249$)에서 유의미한 시간 효과가 있었다. 사후 비교에서는 CESD(활성: $p=.044$; 가짜: $p=.021$), MADRS(활성: $p=.039$; 가짜: $p=.004$), HAMA(활성: $p=.038$; 가짜: $p=.036$). 활성 그룹에서만 기준선과 비교하여 개입 후 HAMD($p=.023$) 점수가 유의하게 감소했다.

[0066]

tDCS가 인지 기능에 미치는 영향

[0067]

표 3에 나타난 바와 같이, 반복 측정 ANOVA는 인지 기능에 유의미한 그룹 및 상호 작용 효과를 나타내지 않았

며, 기준선 및 개입 후의 인지 테스트 점수에서 활성 그룹과 가짜 그룹 간에 차이가 없었다.

표 3

Variable	Group	Baseline	Post	Post	Time	Group	Group x	Partial
		M (SD)	M (SD)	-hoc (p)				
BNT (n=34)	Active (n=14)	8.1 (3.9)	8.9 (5.3)	-	.803	.682	.187	-
	Sham (n=20)	9.6 (2.6)	8.4 (4.1)	-				
SVLT- Recall (n=33)	Active (n=14)	2.0 (1.8)	3.3 (2.3)	.025	.012	.189	.889	.188
	Sham (n=19)	2.9 (2.3)	4.1 (2.5)	.108				
SVLT- Recog (n=33)	Active (n=14)	5.6 (2.9)	6.1 (3.1)	-	.128	.862	.368	-
	Sham (n=19)	5.2 (3.9)	6.8 (3.2)	-				
Coding (n=30)	Active (n=12)	23.5 (11.3)	24.0 (11.7)	-	.160	.775	.258	-
	Sham (n=18)	19.9 (16.2)	23.4 (19.5)	-				
VF (n=34)	Active (n=14)	8.1 (4.8)	8.8 (4.0)	-	.062	.357	.480	-
	Sham (n=20)	9.0 (3.9)	10.5 (4.6)	-				
ST-W (n=32)	Active (n=12)	92.9 (26.4)	96.5 (25.8)	-	.732	.544	.728	-
	Sham (n=20)	92.1 (25.7)	91.1 (28.2)	-				
ST-C (n=30)	Active (n=11)	42.2 (28.6)	52.1 (26.7)	.190	.045	.201	.864	.135
	Sham (n=19)	54.8 (24.6)	63.4 (27.8)	.126				
TMT-A (n=33)	Active (n=12)	45.6 (23.9)	42.3 (25.8)	-	.800	.666	.433	-
	Sham (n=21)	40.1 (14.0)	41.8 (22.1)	-				
TMT-B (n=17)	Active (n=7)	91.1 (48.0)	86.0 (34.7)	-	.539	.712	.720	-
	Sham (n=10)	105.8 (82.9)	86.4 (38.8)	-				

BNT, Boston Naming Test; SVLT, Seoul Verbal Learning Test; Recog, Recognition; Digits-F, Digit Span Test-Forward; Digits-B, Digit Span Test-Backward; VF, Verbal Fluency Test; ST-W, Stroop Test-Word; ST-C, Stroop Test-Color; TMT, Trail Making Test; M, mean; SD, standard deviation.

Note: Repeated measures ANOVA with Bonferroni post-hoc analysis

[0068]

[0069]

SVLT Recall($F=7.2$, $p=.012$, $\eta^2=.188$)과 ST-C($F=4.4$, $p=.045$, $\eta^2=.135$)에서는 상당한 시간 효과가 있었다. 사후 비교에서는 SVLT-Recall($p=.025$)에서 활성 그룹에서만 기준선에 비해 중재 후 유의한 증가가 나타났다.

[0070]

휴식 상태 EEG에 대한 tDCS의 효과

[0071]

델타, 베타 및 높은 베타 주파수 대역에서 기준선과 개입 후의 상대 EEG 패턴 변화에서 활성 그룹과 가짜 그룹 사이에 상당한 차이가 있었다(도 2). 델타 밴드에서는 그룹 간 유의한 차이가 있었으며 활성 그룹은 가짜와 비교했을 때 C1($F=6.1$, $p=.018$, $\eta^2=.153$) 및 Cp1($F=4.3$, $p=.045$, $\eta^2=.113$) 전극에서 개입 후 활성화가 감소했다. 베타 밴드에서는 그룹 간에 유의미한 차이가 있었는데, 활성 그룹은 가짜와 비교했을 때 C1($F=4.2$, $p=.048$, $\eta^2=.110$) 및 Cp1($F=4.4$, $p=.045$, $\eta^2=.113$) 전극에서 개입 후 활성화가 증가했다. 고베타 대역에서는 그룹 간 유의한 차이가 있었으며, 활성 그룹은 가짜와 비교했을 때 F6($F=4.6$, $p=.039$, $\eta^2=.120$), C1($F=4.2$, $p=.047$, $\eta^2=.111$) 및 Pz($F=5.3$, $p=.027$, $\eta^2=.136$)에서 개입 후 활성화가 증가했다.

[0072]

뇌파, 우울증, 인지기능 변화의 상관관계

[0073]

피어슨 상관 분석에는 EEG 상대 전력 값의 변화(델타의 C1 및 Cp1, 베타의 C1 및 Cp1, 고 베타 대역의 F6, C1 및 Pz), 우울 증상 점수(CESD, MADRS, HAMD 및 HAMA) 및 인지 테스트 점수(SVLT-Recall 및 ST-C)가 포함되었다(표 4).

표 4

Group	EEG-power	▲CESD (n=13)	▲MADRS (n=13)	▲HAMD (n=13)	▲HAMA (n=13)	▲SVLT-R (n=13)	▲ST-C (n=10)
Active	▲Delta at C1	-.264	.013	-.201	.004	-.409	-.601
	▲Delta at Cp1	-.299	-.062	-.376	-.265	-.369	-.502
	▲Beta at C1	.093	-.224	.055	.025	-.019	.715*
	▲Beta at Cp1	-.008	-.265	.204	.229	.143	.402
	▲HB at F6	.166	-.165	.051	.397	.329	-.257
	▲HB at C1	.488	.000	-.036	.192	.430	.125
	▲HB at Pz	.432	.001	-.095	.343	.571*	.158
Group	EEG-power	▲CESD (n=23)	▲MADRS (n=23)	▲HAMD (n=23)	▲HAMA (n=23)	▲SVLT-R (n=19)	▲ST-C (n=19)
Sham	▲Delta at C1	.206	.059	.120	-.063	.099	-.017
	▲Delta at Cp1	.233	.054	.096	.024	.028	-.003
	▲Beta at C1	.058	.189	.155	-.004	-.424	.209
	▲Beta at Cp1	-.063	.129	.067	-.082	-.358	.148
	▲HB at F6	.250	.214	.198	.048	-.055	.149
	▲HB at C1	-.004	.109	.101	.195	-.144	-.431
	▲HB at Pz	.285	.183	.130	-.114	-.042	-.366

CESD, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HAMD, Hamilton Rating Scale for Depression, HAMA, Hamilton Rating Scale for Anxiety; SVLT-R, Seoul Verbal Learning Test-Recall; ST-C, Stroop Test-Color; HB, High-beta

▲ Changes are the differences between post-and pre-experiment scores.

*Correlation is significant at $p=0.05$ (2-tailed).

[0074]

[0075]

활성 그룹에서만 SVLT-Recall과 ST-C는 고베타 대역의 Pz($p=.041$), 베타 대역의 C1($p=.020$)과 양의 상관관계를 보였다(도 3).

[0076]

논의

[0077]

본 발명은 MCI와 우울증이 모두 있는 환자의 가정 기반 tDCS에 대한 무작위, 이중 맹검(double blind) 및 위약 대조(placebo-controlled) 연구이다. 우울증과 기억 및 실행 기능을 포함한 일부 인지 영역에서는 활성 그룹과 가짜 그룹 모두에서 개입 후 증상이 개선되는 시간 효과만 나타났다. 활성 자극은 가짜에 비해 휴식 상태 EEG 활동의 변동을 일으켰다. 이는 좌뇌 중앙 영역(left central region)에서 델타파를 감소시키고 베타파를 증가시켰으며, 우뇌 전두엽 영역(right frontal region), 좌뇌 중앙 영역(left central region) 및 마루 영역(parietal region)에서 베타파를 증가시켰다. 또한 활성 그룹에서는 베타파 대역과 고 베타파 대역을 포함한 빠른 주파수의 증가가 실행 기능과 기억의 인지 성능 향상과 각각 양의 상관관계가 있었다.

[0078]

활성 tDCS는 가짜 tDCS에 비해 델타 및 베타 주파수의 활성화를 각각 감소시키고 증가시켰다. 델타를 포함한 저 주파에서의 활동 강화는 병리학적 노화와 뇌 퇴행의 강력한 신경생리학적 지표이다. 반대로 베타 진동을 포함한 고주파수는 인지 기능 조절에 기여하는 여러 요인을 반영한다. 따라서 tDCS는 델타 활동을 감소시켜 AD로의 진

행을 지연시킬 수 있을 뿐만 아니라 베타 활동을 증가시켜 직접적으로 뇌 기능을 촉진할 수도 있다.

[0079]

또한 활동군에서는 Stroop-Color와 SVLT-recall을 포함한 인지검사 점수의 변화가 베타주파수 및 고베타주파수 대역의 변화와 양의 상관관계를 보였는 바, 경도 인지 장애를 갖는 환자에서 뇌파 패턴 분석에서 분석한 베타주파수 및 고베타주파수 대역의 변화를 통해 경도 인지 장애가 개선되는지 여부를 확인할 수 있다

도면

도면1

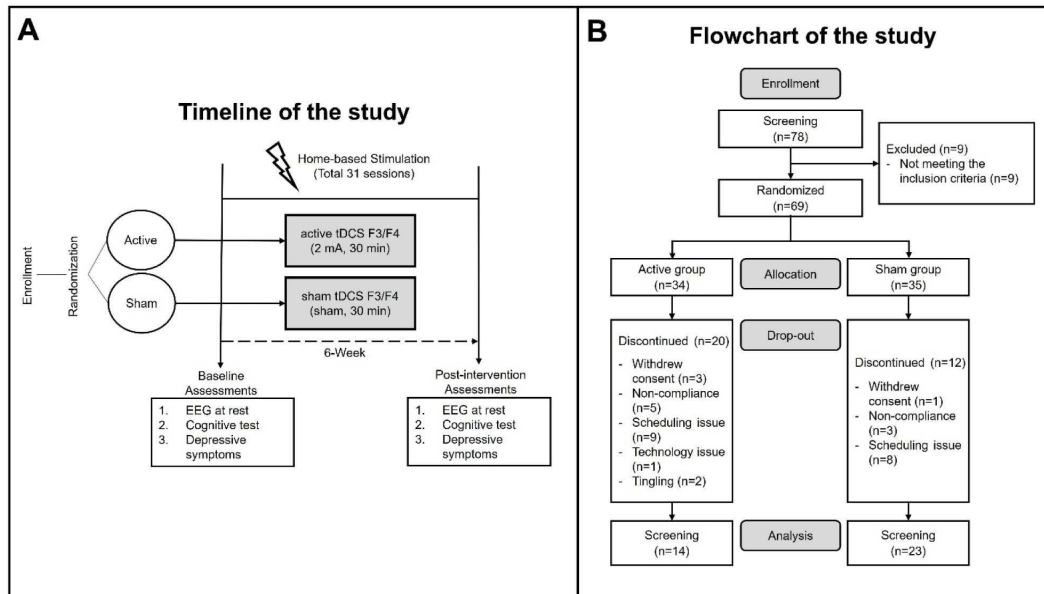


Figure 1. Timeline (A) and flowchart (B) of the experimental progress.

도면2

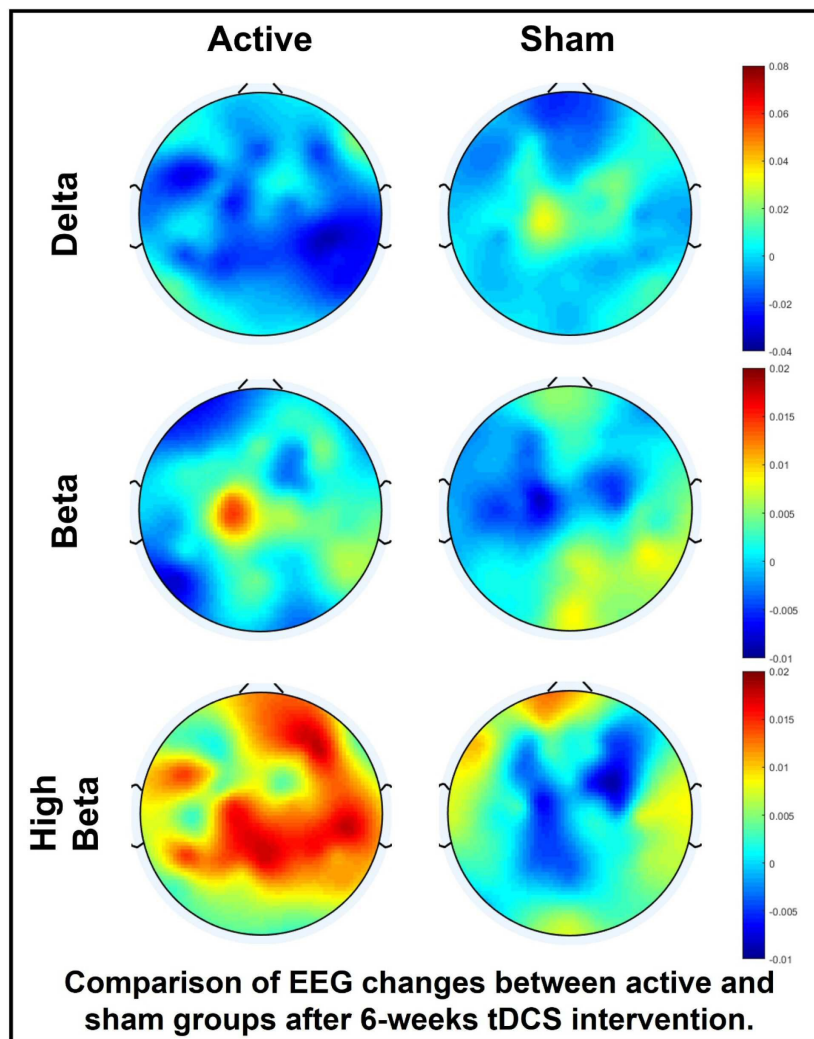


Figure 2. Comparison of EEG changes between active and sham groups after 6-weeks tDCS intervention.

도면3

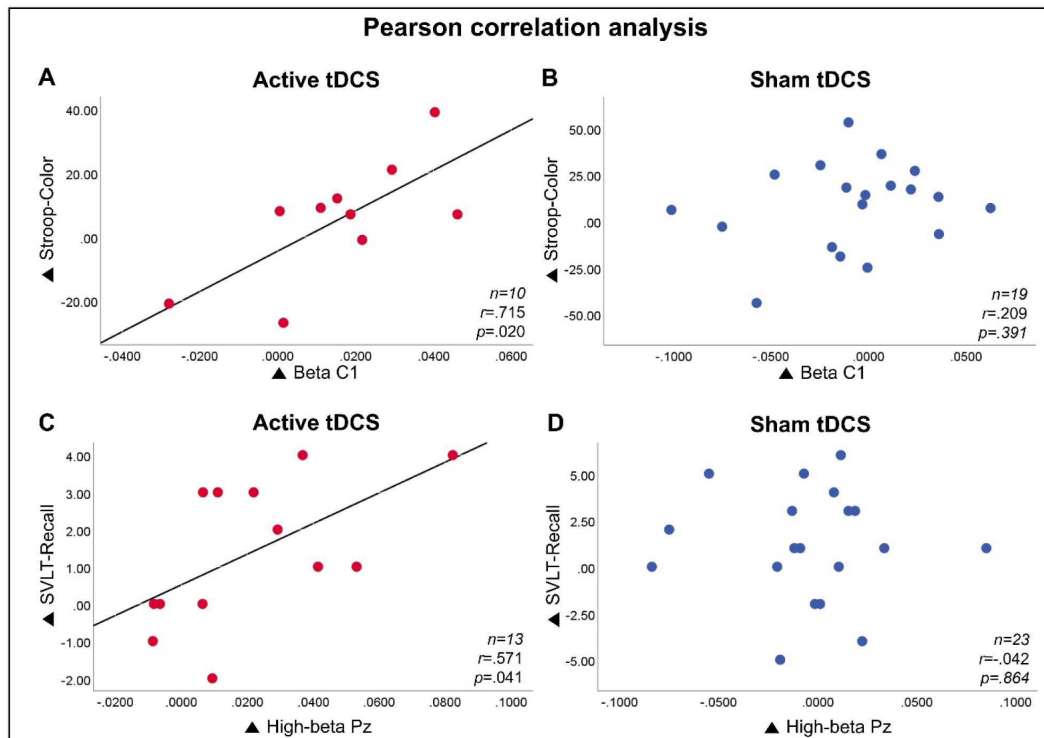


Figure 3. Pearson correlation analysis included following variables: the EEG relative power, depressive symptoms, and cognitive tests.