

# 수면장애에서 비침습적 뇌자극술의 치료 효과 고찰: 경두개자기자극술과 경두개직류전기자극술을 중심으로

## A Review on Effects of Non-Invasive Brain Stimulation in the Treatment of Sleep Disorders

김신혜<sup>1,2</sup> · 이수지<sup>1</sup> · 임수미<sup>3</sup> · 윤수정<sup>1,2</sup>

Shinhye Kim,<sup>1,2</sup> Suji Lee,<sup>1</sup> Soo Mee Lim,<sup>3</sup> Sujung Yoon<sup>1,2</sup>

### ■ ABSTRACT

Sleep disorders, increasingly prevalent in the general population, induce impairment in daytime functioning and other clinical problems. As changes in cortical excitability have been reported as potential pathophysiological mechanisms underlying sleep disorders, multiple studies have explored clinical effects of modulating cortical excitability through non-invasive brain stimulation in treating sleep disorders. In this study, we critically reviewed clinical studies using non-invasive brain stimulation, particularly transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS), for treatment of sleep disorders. Previous studies have reported inconsistent therapeutic effects of TMS and tDCS for various kinds of sleep disorders. Specifically, low-frequency repetitive TMS (rTMS) and cathodal tDCS, both of which exert an inhibitory effect on cortical excitability, have shown inconsistent therapeutic effects for insomnia. On the other hand, high-frequency rTMS and anodal tDCS, both of which facilitate cortical excitability, have improved the symptoms of hypersomnia. In studies of restless legs syndrome, high-frequency rTMS and anodal tDCS induced inconsistent therapeutic effects. Single TMS and rTMS have shown differential therapeutic effects for obstructive sleep apnea. These inconsistent findings indicate that the distinctive characteristics of each non-invasive brain stimulation method and specific pathophysiological mechanisms underlying particular sleep disorders should be considered in an integrated manner for treatment of various sleep disorders. Future studies are needed to provide optimized TMS and tDCS protocols for each sleep disorder, considering distinctive effects of non-invasive brain stimulation and pathophysiology of each sleep disorder. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2021 ; 28(2) : 53-69**

**Keywords:** Sleep disorders; Transcranial direct current stimulation; Transcranial magnetic stimulation; Neural activity; Non-invasive brain stimulation.

53

## 서 론

수면장애(sleep disorders)는 주간 고통감(daytime distress)이나 기능적 손상에 기인하는 수면의 질, 입면시간, 총 수면시간에 관한 다양한 형태의 수면문제를 포괄하는 질환으로 정의한다(American Psychiatric Association 2013). 수

면장애는 전 연령대에서 흔하게 볼 수 있는 질환으로(Ohayon 2002; Nowicki 등 2016; Allen 등 2005; Senaratna 등 2017; Stranges 등 2012), 특히 수면장애 중 유병률이 가장 높다고 알려진 불면증(insomnia)은 국내 성인 5명 중 1명이 불면증을 호소할 만큼 현대사회에 만연한 질환이다(Cho 등 2009; Lee 등 2010). 수면장애는 주간 생산성 저하와 사고발

**Received:** November 4, 2021 / **Revised:** November 24, 2021 / **Accepted:** November 24, 2021

이 논문은 한국연구재단을 통한 교육부의 중점연구지원사업(NRF-2020R1A6A1A03043528), 교육부의 기초연구사업(NRF-2020R11A1A01057962), 과학기술정보통신부의 기초연구사업(2019R1A2C1089515)의 연구비 지원으로 수행되었습니다.

<sup>1</sup>이화여자대학교 뇌융합과학연구원 *Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, Seoul, Korea*

<sup>2</sup>이화여자대학교 뇌·인지과학과 *Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea*

<sup>3</sup>이화여자대학교 의과대학 영상의학교실 *Department of Radiology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Corresponding author: Sujung Yoon**, Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

Tel: 02) 3277-2478, Fax: 02) 3277-6562, E-mail: sujungjyoon@ewha.ac.kr

김신혜 등

생의 위험성을 증가시키며(Pack 등 2006; Shekleton 등 2014; Horne와 Reyner 1995), 대사질환(Gangwisch 등 2005; Singh 등 2005)과 심혈관질환(Gottlieb 등 2006; Quan 등 2004) 뿐만 아니라 정신신경계 질환(Sateia 2009; Breslau 등 1996)의 위험인자로 작용한다. 최근에는 수면장애가 자살사고의 위험요인으로 작용한다는 연구결과도 보고되어(Bishop 등 2020; McCall 등 2010) 수면장애 치료에 대한 중요성이 더욱 대두된다.

대표적인 수면장애인 불면증의 치료에는 약물치료와 인지행동치료가 가장 활발히 적용되고 있다. 그러나 장기적인 약물치료에 대한 효과성이 아직 완전히 확립되지 않았고(Kripke 2000; Wilt 등 2016), 약물치료에 반응이 없거나 약물의 부작용이 나타날 수 있어(Kripke 2000; Glass 등 2005; Wilt 등 2016) 수면장애의 약물치료에 대한 제한점이 여전히 남아있으며, 인지행동치료는 부작용이 적고 효과적이지만 지속적인 주기적 병원방문이 필요하다는 제한점을 가진다(Koffel 등 2018).

최근 기술의 발전과 함께 비침습적으로 뇌를 자극하여 뇌 내 신경 활성을 변화시키는 경두개자극술(transcranial magnetic stimulation, TMS)과 경두개직류전기자극술(transcranial direct current stimulation, tDCS)을 적용하는 임상 연구가 크게 증가하였다. TMS와 tDCS는 뇌 내 활성의 과다(hyperactivity) 혹은 저하(hypoactivity)를 조절함으로써 정신신경계 질환의 증상을 호전시키는 것으로 알려져 있다(Hummel와 Cohen 2006; Fregni 등 2007). 구체적으로, TMS는 자기장으로 뇌 내 유도전류를 발생시킴으로써 신경세포를 흥분 혹은 억제시키는데(Barker 등 1985), 자극을 매우 짧은 간격으로 긴 시간동안 가하는 반복 TMS (repetitive TMS, rTMS)가 임상에서 주로 적용된다. 통상 rTMS는 자극 빈도에 따라 신경 활성을 변화시키는 방향이 달라진다고 알려져 있으며, 저주파자극은(low frequency,  $\leq 1$  Hz) 신경 활성을 억제하고 고주파자극은(high frequency,  $\geq 5$  Hz) 신경 활성을 촉진하는 것으로 알려져 있다(Terao와 Ugawa 2002; Filipović 등 2010). tDCS는 1-2 mA의 전류로 신경세포의 탈분극(depolarization) 혹은 과분극(hyperpolarization)을 유도하는 자극술로, 양극(anode) 자극은 신경세포의 탈분극을 유도하여 신경 활성을 촉진하고 음극(cathode) 자극은 신경세포의 과분극을 유도하여 신경 활성을 억제한다(Nitsche와 Paulus, 2011). 최근에는 자극 뇌 영역에 양극 혹은 음극을 적용하는 단측(unilateral) tDCS 뿐만 아니라, 자극 뇌 영역에 양극과 음극을 동시에 자극하는 양측(bilateral) tDCS가 신경 활성의 변화를 유도함과 동시에 양측의 균형을 맞추어 단측 tDCS에 비해 더 큰 자극의 효과를 보이는 것이 알려지며 이에 대한 임상적 적용이 증가하고 있다(Vines 등 2008).

수면장애의 주요 병리기전으로 신경 활성 이상이 보고됨에 따라(Lanza 등 2015), 최근 수면장애 환자를 대상으로 하여 TMS와 tDCS를 치료적으로 적용하는 연구가 증가하는 추세에 있다. 이에, 본 종설에서는 주요 수면장애에서 TMS와 tDCS를 치료적으로 적용한 연구들을 고찰하고, 현재까지 수행된 연구들이 가지는 의미 및 향후 연구방향에 대해 논의하고자 한다.

본 종설에서는 문헌 검색을 위해 미국국립보건원 산하 미국국립의학도서관 검색 엔진 PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)를 사용하였다. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5 기준에 따라 불면증 뿐만 아니라 수면장애에 해당하는 과다수면증(hypersomnolence disorder), 기면병(narcolepsy), 호흡관련수면장애(breathing-related sleep disorders), 폐쇄수면무호흡(obstructive sleep apnea), 하루주기울동수면장애(circadian rhythm sleep-wake disorders), 비렘수면각성장애(non-rapid eye movement sleep arousal disorders), 악몽장애(nightmare disorder), 렘수면행동장애(rapid eye movement sleep behavior disorder), 하지불안증후군(restless legs syndrome), 물질/치료약물로 유발된 수면장애(substance/medication-induced sleep disorder)를 포함하여 검색하였다(American Psychiatric Association 2013). 수면장애 치료에 TMS, tDCS를 적용한 고찰 논문을 선정하기 위해 PubMed에 (“transcranial magnetic stimulation” OR “TMS” OR “transcranial direct current stimulation” OR “tDCS”) AND (“sleep disorder” OR “insomnia” OR “hypersomnia” OR “hypersomnolence disorder” OR “restless legs syndrome” OR “RLS” OR “sleep apnea” OR “OSA” OR “REM sleep behavior disorder” OR “narcolepsy” OR “circadian rhythm sleep-wake disorder” OR “nonREM sleep arousal disorder” OR “non-REM sleep arousal disorder” OR “substance/medication-induced sleep disorder” OR “nightmare disorder”)를 검색어로 지난 10년간의 논문을 검색하였으며, 총 129편의 논문이 확인되었다. 이중 원저 연구 논문이 아닌 논문 54편, 영문으로 작성되지 않은 논문 1편, 동물실험 논문 5편, 원문 접근이 불가능한 논문 1편, TMS와 tDCS 적용에 따른 수면장애 증상 개선 효과를 보지 않은 논문 48편을 제외하였고, 총 20편의 논문이 포함되었다. 추가로 PubMed에 “sleep difficulties”, “sleep disturbance”, “sleep quality”, “tDCS”, “TMS”를 조합하여 검색하여 선정기준에 포함되는 6편의 논문을 추가하였고, 상호 참조를 통해 8편의 논문을 추가로 확인하여, 최종 34편의 논문이 고찰 대상으로 선정되었다. 최종적으로 수면장애는 불면증, 과다수면증, 하지불안증후군, 폐쇄수면무호흡이

포함되었으며, 불면증에 관한 연구는 DSM, International Classification of Diseases (ICD), The International Classification of Sleep Disorders (ICSD) 기준에 따라 불면증을 진단한 경우 뿐만 아니라 설문평가를 통해 불면증을 평가한 연구도 포함하여 논의하였다. 또한 정신신경계 질환을 동반한 환자 또는 노인에서 수면의 질 측면에서의 개선을 확인한 연구도 본 종설의 논의에 포함하였다.

## 본 론

고찰 대상으로 선정된 연구 34편 중 불면증 관련 논문은 23편(TMS 13편, tDCS 10편), 과다수면증 관련 논문은 2편(TMS 1편, tDCS 1편), 하지불안증후군 관련 논문은 5편(TMS 4편, tDCS 1편), 폐쇄수면무호흡 관련 논문은 4편(TMS 4편)인 것으로 조사되었다. 본 종설에서 고찰한 논문의 절반 이상에서 불면증과 관련되어 비침습적 뇌자극술을 활용한 것을 확인할 수 있었는데, 이는 전체 수면장애 중 불면증의 유병률이 가장 높다는 사실과도 맥락을 같이한다(Nowicki 등 2016; Allen 등 2005; Senaratna 등 2017). 본 종설에서 고찰한 논문의 대부분은 수면장애 질환별 병리적 특성에 따라 과다 혹은 저하된 신경 활성조절에 특이적인 TMS 혹은 tDCS 자극 프로토콜을 적용하였다. 자극 프로토콜의 파라미터에는 자극 뇌 영역의 종류, 빈도(frequency), 강도(intensity), 세션(session)이 포함되며, 각 연구에서 사용한 비침습적 뇌자극술의 프로토콜은 Tables 1-5에 정리하였다.

### 1. 불면증에서의 비침습적 뇌자극술 적용

불면증의 병리기전은 대뇌피질 흥분성(cortical excitability)이 증가된 것과 밀접하게 연관된다(van der Werf 등 2010; Lanza 등 2015; Nardone 등 2013). 때문에 불면증 환자에서 TMS 혹은 tDCS 적용 연구의 대부분은 증가된 대뇌피질 흥분성을 억제하는 자극 프로토콜을 적용하였다. 본 종설에서는 TMS를 적용한 논문 8편과 tDCS를 적용한 논문 4편을 고찰하였다.

#### 1) TMS 연구

불면증에서 TMS를 적용한 연구는 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)을 포함한 전두피질(frontal cortex)과 두정피질(parietal cortex)을 자극 영역으로 설정하였다. 연구결과를 종합해보면, 전두피질과 두정피질에 저주파 rTMS를 적용한 연구에서는 불면증 증상의 개선을 확인한 반면(Wu 등 2021; Zhang 등 2018; Feng 등 2019; Jiang 등 2013; Huang 등 2018; Song 등 2019), 고주파 rTMS를 적용한 연구

에서는 불면증 개선 효과를 보고하지 못하였다(Antczak 등 2017; Saeki 등 2013). 이는 신경 활성을 억제하는 역할을 하는 저주파 rTMS가 불면증에서 증가된 대뇌피질 흥분성을 감소시켜 불면증 증상을 개선하고, 반면 신경 활성을 촉진시키는 고주파 rTMS 자극은 증가된 대뇌피질 흥분성을 감소시키지 못하여 불면증 개선 효과를 보이지 못한 것으로 추정해볼 수 있다.

구체적으로 불면증에 TMS를 적용한 연구를 살펴보면, 먼저 전두피질에 저주파 rTMS를 적용하여 불면증 증상의 개선 효과를 확인한 다음 네가지 연구를 확인해볼 수 있다. Wu 등은 불면증 환자를 대상으로 우측 배외측 전전두피질에 1 Hz 저빈도 rTMS 자극을 시행하였다. 그 결과, rTMS 자극 전에 비해 rTMS 자극 직후와 한달 후에 불면증 증상의 심각도를 나타내는 피츠버그 수면의 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)의 총점이 감소하였으며 총 수면 시간(total sleep time)과 깊은 수면 시간(deep sleep time)은 증가한 것을 확인하였다(Wu 등 2021). Zhang 등은 불면증 환자를 대상으로 좌측 전두피질에 1 Hz 저빈도 rTMS와 침술(acupuncture)을 함께 적용하였을 때 불면증 개선 효과를 확인하였다. 구체적으로, 실제(active) rTMS 자극과 침술을 함께 받은 군에서 허위(sham) rTMS 자극과 침술을 함께 받은 군에 비해 불면증 심각성 척도(Insomnia Severity Index, ISI)의 총점이 더 많이 감소하였음을 보고하였다(Zhang 등 2018). 불면증의 증가된 대뇌피질 흥분성을 반영하는 지표와 대뇌피질의 각성정도(cortical arousal level)를 반영하는 혈장지표를 측정하는 다음의 두 가지 연구는 저주파 rTMS의 수면개선 효과에 대한 기전을 제시한다는 측면에서 중요하다. 먼저 Feng 등은 불면증 환자의 양측 배외측 전전두피질에 1 Hz 저주파 rTMS를 10 세션 적용하였으며, rTMS 적용 전과 후 PSQI 점수, 대뇌피질 흥분성 정도를 나타내는 motor evoked potentials (MEPs)와 대뇌피질 각성정도를 반영하는 혈장 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 및  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 농도 변화를 확인하였다. 그 결과, 저주파 rTMS 적용 후에 PSQI 총점과 MEPs의 진폭이 감소하였으며, 혈장 BDNF 농도와 혈장 GABA 농도가 증가하였다. 또한 PSQI 총점이 감소할수록 혈장 BDNF와 GABA 농도가 증가하며, 반면 PSQI 총점이 감소할수록 MEPs의 진폭이 감소하는 상관관계가 관찰되었다(Feng 등 2019). 이는 저주파 rTMS의 불면증 개선 효과가 BDNF 및 GABA와 관련된 신경생화학적 기전을 통해 이루어질 가능성을 시사한다. 다음으로 Jiang 등은 불면증 환자를 대상으로 우측 배외측 전전두피질에 1 Hz 저주파 rTMS를 14 세션 적용받는 군, 약물 치료를 받는 군, 심리치료(psychotherapy)를 받는 군으로 나눠 각각 수

면다원검사와 시상하부-뇌하수체-부신 축 및 시상하부-뇌하수체-갑상선 축 활동 지표인 혈장 코티졸, 부신피질자극호르몬, 갑상선호르몬의 농도를 측정하였다. 그 결과, rTMS 적용 군에서 다른 두 군에 비해 렘수면(rapid eye movement sleep)과 3단계 비렘수면(non-rapid eye movement sleep)이 증가되었으며, 또 혈장 코티졸, 부신피질자극호르몬, 갑상선호르몬의 농도가 감소하였음을 확인하였다(Jiang 등 2013). 상기 언급한 Feng 등과 Jiang등의 연구결과를 종합해보면, 불면증 환자에 저주파 rTMS 적용이 스트레스 정도와 관련된 BDNF와 GABA 농도 및 시상하부-뇌하수체-부신 축과 시상하부-뇌하수체-갑상선 축 활동 지표를 변화시킬 수 있고, 이를 통해 불면 증상의 개선이 이루어짐을 추정해볼 수 있다.

다음으로 두정피질에 저주파 rTMS를 적용한 연구로, 먼저 Huang 등은 불면증을 동반한 범불안장애(generalized anxiety disorder) 환자를 대상으로 우측 후두정피질(posterior parietal cortex, PPC)에 1 Hz 저주파 rTMS를 10 세션 적용하였다. 그 결과, 실제 rTMS 자극을 받은 군에서 허위 rTMS 자극을 받은 군에 비해 PSQI 총점과 해밀턴 불안 평가 척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA) 총점이 모두 유의미하게 감소함을 확인하였다. 또한 불면 증상이 호전될수록 불안 증상이 감소하는 상관관계를 보고하였다(Huang 등 2018). Song 등의 연구에서도 불면증 환자의 우측 PPC에 1 Hz 저주파 rTMS를 14 세션 적용한 결과 PSQI와 ISI 및 앵워스 졸음 척도(Epworth Sleepiness Scale)의 총점이 감소하는 등 불면 증상의 호전을 보였으며 rTMS 적용 후 한 달이 지난 뒤에도 증상의 호전이 유지되었다. 또한, rTMS 적용 전후 환자군의 뇌전도(electroencephalography, EEG)를 대조군의 EEG 결과와 비교하였을 때 rTMS 적용 전 불면증 환자에서 비정상적인 활성을 보였던 EEG 활성 패턴이 rTMS 적용 후 정상화된 것을 보고하였다(Song 등 2019). 상기 기술한 두 연구는 모두 불면증 환자의 우측 PPC에 대한 저빈도 rTMS 적용이 불면증 증상의 개선 효과를 보임을 나타낸다.

상기 언급한 연구와 달리, 고주파 rTMS를 적용한 다음 두 가지 연구는 불면증 개선 효과를 확인하지 못하였다. Antczak 등은 불면증을 동반한 우울삽화 환자를 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 10 Hz 고주파 rTMS를 20 세션 적용하고 불면 증상 개선정도를 확인하였다. 그 결과, rTMS 적용 후 아테네 불면 척도(Athens Insomnia Scale), 수면일지(sleep diaries)와 액티그래피(actigraphy) 결과에서 유의미한 변화가 관찰되지 않았다(Antczak 등 2017). Saeki 등은 불면증을 동반한 주요우울삽화 환자를 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 20 Hz 고주파 rTMS를 10 세션 적용하였다. 그 결과 rTMS를 5 세션 적용한 후에는 깊은 수면과 관련있는

서파 활동(slow-wave activity)이 증가하였으나 10 세션 적용한 후에는 해당 변화가 확인되지 않았음을 보고하였다(Saeki 등 2013).

## 2) tDCS 연구

상기 언급한 TMS와 유사하게, tDCS를 적용한 연구에서도 주로 전두피질에 tDCS를 적용하여 불면 증상의 개선 정도를 확인하는 연구가 진행되었다. 연구결과를 종합해보면, 좌측 배외측 전전두피질에 양극 자극을 적용한 연구에서는 불면증 개선 효과가 관찰된 반면(Zhou 등 2020), 보다 자극 부위가 넓은 전두피질에 자극을 적용한 연구는 불면증 개선 효과를 보이지 않거나(Frase 등 2019) 수면다원검사 결과의 변화없이 주관적인 불면증 증상만 개선되는 효과를 보였다(Charest 등 2021). 전두피질 이외의 영역에서 tDCS를 적용한 다른 연구에서는 만성통증과 불면증을 호소하는 노인에서의 일차성 운동피질(primary motor cortex)에 양극 자극을 적용한 경우 불면 증상 개선 효과를 보이지 않았음을 보고하였다(Harvey 등 2017).

구체적으로 불면증에 tDCS를 적용한 연구를 살펴보면, 우선 Zhou 등의 연구에서는 불면증을 동반하는 우울증 환자를 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 양극 전극, 우측 배외측 전전두피질에 음극 전극을 2 mA의 세기로 20 세션동안 진행하여 tDCS의 불면증 증상의 개선 정도를 확인하였다. 그 결과, 실제 tDCS 자극을 받은 군에서 허위 tDCS 자극을 받은 군에 비해 PSQI 총점, 자가보고식 불안 척도(Self-Rating Anxiety Scale, SAS) 점수, 자가보고식 우울 척도(Self-Rating Depression Scale, SDS) 점수가 각각 감소하였으며 수면효율(sleep efficiency) 및 렘수면 잠복기는 증가하는 등 전반적인 증상이 호전되었다(Zhou 등 2020). 다음으로 양측 전두피질에 tDCS를 적용한 연구를 살펴보면, 먼저 Charest 등은 불면증을 호소하는 운동선수를 대상으로 2 mA 음극 tDCS를 전두피질에 2 세션 적용한 결과, 설문지를 통해 측정 한 주관적인 수면 정도는 개선되었으나 수면다원검사를 통해 측정 한 불면증 지표에서는 유의미한 개선을 확인하지 못했음을 보고하였다(Charest 등 2021). Frase 등의 연구에서는 불면증 환자를 대상으로 양측 전두피질에 2 mA 양극과 음극 및 허위 tDCS 자극을 각각 일주일 간격을 두고 3 세션 적용하였다. 그 결과 양극 tDCS와 음극 tDCS 모두에서 불면 증상 개선 효과를 확인하지 못하였다(Frase 등 2019). 상기 기술한 연구를 요약하면, tDCS로 좌측 배외측 전전두피질에 양극 전극을 적용하여 신경 활성을 촉진하는 것은 불면 증상 개선 효과를 가지지만, 좌측 혹은 우측 전두피질에 음극 전극을 적용하여 신경 활성을 억제하는 것은 불면 증상

개선 효과를 보이지 않았다. 마지막으로 Harvey 등은 만성 통증과 불면증을 호소하는 노인을 대상으로 일차성 운동피질에 2 mA 양극 전극을 5 세션 적용한 결과 통증 수준은 줄어들었으나, 수면의 질은 개선되지 않음을 보고하였다(Harvey 등 2017).

상기 언급한 불면증 환자를 대상으로 TMS와 tDCS를 적용한 연구의 방법과 결과는 Table 1에 정리하였다.

## 2. 수면의 질 측면에서 개선을 보인 비침습적 뇌자극술 적용 연구

불면증 환자를 대상으로 하지는 않았지만 여러 정신신경계 질환 환자 또는 노인을 대상으로 수면의 질 개선 효과를 확인한 연구도 다수 있었으며, 본 고찰에서는 상기 기준에 부합하는 TMS 논문 5편과 tDCS 논문 6편을 확인하였다. 해당 연구들은 대부분 불면증 환자를 대상으로한 연구에서와 비슷한 영역, 프로토콜을 사용하여 TMS, tDCS의 수면의 질 개선 효과를 확인하였으나 각 질환에 따라 조금씩 상이한 프로토콜을 사용하기도 하였다.

### 1) TMS 연구

우선 수면의 질 개선에 TMS를 적용한 연구에서는 모두 전두피질을 자극 영역으로 설정하였는데, 이중 전두피질에 저주파 rTMS를 적용한 연구에서는 수면개선 효과를 보였으나(Sánchez-Escandón 등 2016; Gao 등 2021), 좌측 배외측 전전두피질에 고주파 rTMS를 적용한 연구에서는 1개 연구에서만 수면개선 효과를 보고하였고(Lin 등 2019), 나머지 2개 연구에서는 개선 효과를 보고하지 못하였다(Pellicciari 등 2013; Rosenquist 등 2013).

구체적으로 Sánchez-Escandón 등은 초점간질(focal epilepsy) 환자를 대상으로 간질증상과 연관된 좌측 전두피질, 두정피질, 측두피질(temporal cortex)에 1 Hz 저주파 rTMS를 10 세션 적용하고, 불면 증상 개선 정도를 평가하였다. 그 결과 수면다원검사를 통해 확인한 수면효율과 총 수면 시간이 증가하였으며, 수면 잠복기(sleep latency)와 수면 중 깨는 횟수는 감소하였음을 보고하였다(Sánchez-Escandón 등 2016). Gao 등은 범불안장애 환자를 대상으로 전외측 우전두엽(anterolateral right frontal lobe)에 1 Hz 저주파 rTMS를 20 세션 적용하여 불면 증상 개선을 확인하였다. 환자군은 명상 감퇴요법(mindfulness decompression therapy) 및 rTMS를 함께 받는 군과 rTMS만 적용 받는 군으로 나누어 평가되었다. 그 결과, 두 군 모두에서 PSQI 총점의 감소를 확인하였고, 이외 HAMA 및 전반적 임상 인상 척도(Clinical Global Impression) 점수 감소를 확인하여 범불안장애 증상

개선 효과도 확인하였다(Gao 등 2021). 상기 언급한 연구결과를 통해 전두피질에 대한 저주파 rTMS 적용이 불면 증상 개선에 효과가 있음을 확인하였다.

다음으로 좌측 배외측 전전두피질에 고주파 rTMS를 적용한 연구로는, 우선 Lin 등은 헤로인(heroin) 또는 메타암페타민(methamphetamine) 약물 의존(drug dependence) 환자를 대상으로 실제 rTMS 자극을 받는 군, 허위 자극을 받는 군, 자극을 아예 받지 않는 군으로 나눠 rTMS가 수면에 끼치는 영향을 확인하였다. 그 결과 실제 rTMS 자극을 받은 군에서 허위 자극 또는 자극을 아예 받지 않은 군에 비해 PSQI, SAS, SDS를 통해 확인한 수면, 불안, 우울 증상 모두 개선되었음을 확인하였다(Lin 등 2019). Pellicciari 등은 주요우울장애 환자를 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 10 Hz 고주파 rTMS, 우측 배외측 전전두피질에 1 Hz 저주파 rTMS를 순차적으로 적용하였으며, rTMS 적용 전후 EEG 및 수면다원검사를 통해 수면에서의 변화를 확인하였다. 그 결과 rTMS 적용 후 EEG를 통해 확인한 알파 활동(alpha activity)이 좌측 배외측 전전두피질에서 줄어들어 있음을 확인하였으며, 이러한 변화 정도가 해밀턴 우울 평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)를 통해 측정된 우울증상 개선과도 연관이 있음을 확인하였다(Pellicciari 등 2013). 그러나 상기 변화가 수면개선과는 어떤 연관성을 가지는지 명확히 확인되지 않았고, 또한 EEG에서와 달리 수면다원검사에서는 유의미한 변화가 관찰되지 않았다는 점에서 rTMS의 수면개선 효과에 대한 추가적인 검증이 필요할 것으로 확인된다. Rosenquist 등은 주요우울장애 환자를 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 10 Hz 고주파 rTMS를 30 세션 적용하였다. 그러나 실제 rTMS 자극을 받은 군과 허위 rTMS 자극을 받은 군 사이에, 자극 전후의 HAMD와 우울 증상 목록-자체보고(Inventory of Depressive Symptoms-Self Report) 문항의 수면 관련 점수에서 유의미한 차이가 없음을 확인하였다(Rosenquist 등 2013).

### 2) tDCS 연구

수면의 질 개선을 위해 tDCS를 적용한 연구에서는 배외측 전전두피질과 운동피질을 자극 영역으로 설정하였다. 연구결과를 종합해보면, 불면증 환자 대상 연구에서와 비슷하게 좌측 배외측 전전두피질에 양극 자극을 적용한 연구의 경우 수면개선 효과를 일관되게 보고하였다(Goerigk 등 2021; Minichino 등 2014; Sheng 등 2018; Forogh 등 2017). 전두피질 이외의 영역에 tDCS를 적용한 다른 연구에서는 소아마비증후군을 대상으로 전운동피질(premotor cortex)에 양극 자극을 적용하였을 시 수면의 질 개선 효과를 보고하

Table 1. Findings from insomnia studies

Study	Subjects N (no. of male)	Age Mean $\pm$ SD	Brain stimulation		Main findings
			Sites	Parameters	
TMS studies					
Wu, 2021	Insomnia = 70 (31) 1 session = 35 (16) 2 sessions = 35 (15)	Insomnia = 55.4 $\pm$ 6.3 1 session = 54.7 $\pm$ 7.2 2 sessions = 56.2 $\pm$ 6.8	R-DLPFC, Parietal lobe	R-DLPFC = 1 Hz, 90% RMT, 1200 pulses, 1 or 2 sessions, 1 or 2 days Parietal lobe = 1 Hz, 105% RMT, 800 pulses, 1 or 2 sessions, 1 or 2 days	$\downarrow$ PSQI, HAMD, HAMA scores, $\uparrow$ TST, DST lasted one month in both group, but lasted three month only in 2 sessions group
Zhang, 2018	Insomnia = 75 (11) Active = 38 (6) Sham = 37 (5)	Insomnia = 49.9 $\pm$ 9.0 Active = 51.3 $\pm$ 8.7 Sham = 49.8 $\pm$ 9.2	L-prefrontal cortex	1 Hz, 100% RMT, 1200 pulses, 12 sessions, 4 weeks	In both group: $\downarrow$ ISI, PSQI scores, SOL, WASO $\uparrow$ TST, SE% In Active group > Sham group: $\downarrow$ ISI score, $\uparrow$ SE%
Feng, 2019	Insomnia = 32 (12)	Insomnia = 44.8 (m), 25–62 (r)	L,R-DLPFC	1 Hz, 80% RMT, 1500 pulses, 10 sessions, 2 weeks	$\downarrow$ PSQI score, amplitude of MEPs $\uparrow$ serum BDNF, GABA levels $\downarrow$ PSQI score was associated with $\uparrow$ serum BDNF, GABA levels, $\downarrow$ amplitude of MEPs
Jiang, 2013	Insomnia = 120 (60) rTMS = 40 (21) Medication = 40 (19) Psychotherapy = 40 (20)	rTMS = 48.3 $\pm$ 8.5 Medication = 48.1 $\pm$ 7.5 Psychotherapy = 47.0 $\pm$ 6.3	R-DLPFC	1 Hz, 80% RMT, 1800 pulses, 14 sessions, 2 weeks	In rTMS group > Medication/Psychotherapy group: $\uparrow$ stage III sleep, REM sleep cycle, $\downarrow$ indices of HPA and HPT axes
Huang, 2018	Insomnia + GAD = 36 (18) Active = 18 (9) Sham = 18 (9)	Active = 44.9 $\pm$ 11.6 Sham = 45.2 $\pm$ 10.9	R-PPC	1 Hz, 90% RMT, 1500 pulses, 10 sessions, 10 days	In Active group > Sham group: $\downarrow$ HAMA, PSQI scores (lasted one month) $\downarrow$ HAMA score was associated with $\downarrow$ PSQI score
Song, 2019	Insomnia = 20 (12) HC = 20 (12)	Insomnia = 49.2 $\pm$ 9.4 HC = 40.3 $\pm$ 9.5	R-PPC	1 Hz, 80% RMT, 1500 pulses, 14 sessions, 2 weeks	In ID group: $\downarrow$ PSQI, ISI, ESS scores (lasted one month) $\uparrow$ information outflow in left temporal region, $\downarrow$ information outflow in frontal mid-line region
Antczak, 2017	Insomnia + DE = 13 (2)	Insomnia + DE = 50.6 $\pm$ 13.9	L-DLPFC	10 Hz, 110–120% RMT, 3000 pulses, 20 sessions, 4 weeks	$\downarrow$ CGI, HAMD scores No changes in AIS score, sleep diaries and actigraphy

**Table 1.** Findings from insomnia studies (continued)

Study	Subjects N (no. of male)	Age Mean ± SD	Brain stimulation		Main findings
			Sites	Parameters	
Saeki, 2013	Insomnia + DE = 12 (12)	Insomnia + DE = 47.5 ± 6.3	L-DLPFC	20 Hz, 80–100% RMT, 1000 pulses, 10 sessions, 2 weeks	↑ EEG SWA during the first 5 sessions No differences were observed during the second half of the sessions
tDCS studies					
Zhou, 2020	Insomnia+MDD = 90 (30) Active = 47 (16) Sham = 43 (14)	Active = 43.9 ± 11.2 Sham = 40.5 ± 8.3	Anode = L-DLPFC Cathode = R-DLPFC	2 mA, 30 min, 20 sessions, 4 weeks	In Active group > Sham group: ↓ SAS, SDS, PSQI scores, SOL ↑ sleep efficiency, REM latency
Charest, 2021	Insomnia = 30 (15) Active = 15 (8) Sham = 15 (7)	Insomnia = 21.1 ± 2.1 Active = 22.1 ± 1.8 Sham = 20.1 ± 2.0	Anode = frontal cortex Cathode = frontal pole	2 mA, 20 min, 2 sessions, 2 days Cathodal tDCS	In Active group > Sham group: ↓ PSQI, ISI, ASSQ scores No changes in polysomnographic measures No differences in PVT measures
Frase, 2019	Insomnia = 19 (6) HC = 19 (6)	Insomnia = 43.8 ± 15.1 HC = 53.7 ± 6.9	Anodal tDCS Anode = L,R-frontal cortex Cathode = L,R-parietal cortex Cathodal tDCS Anode = L,R-parietal cortex Cathode = L,R-frontal cortex	2 mA, 3 sessions, 3 days (one Anodal tDCS: 26 min one Cathodal tDCS: 18 min one Sham: 20 min)	No changes in sleep continuity, sleep architecture
Harvey, 2017	Insomnia = 14 (3) Active = 6 (1) Sham = 8 (2)	Insomnia = 71 ± 7 Active = 72 ± 6 Sham = 71 ± 8	Anode = L or R-M1 Cathode = L or R-supra orbital area	2 mA, 20 min, 5 sessions, 5 days Anodal tDCS	In Active group > Sham group: ↓ MPQ score, daily average pain ratings (via pain logbook), percentages of hypoalgesia No changes in PSQI score, nocturnal awakenings, sleep diaries data

AIS, Athens Insomnia Scale; ASSQ, Athlete Sleep Screening Questionnaire; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CGI, Clinical Global Impression; DE, depressive episode; DLPCF, dorsolateral prefrontal cortex; DST, deep sleep time; EEG, electroencephalography; ESS, Epworth Sleepiness Scale; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; GAD, generalized anxiety disorder; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; HC, healthy controls; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; HPT, hypothalamic-pituitary-thyroid; ISI, Insomnia Severity Index; L, left; m, median; M1, primary motor cortex; MDD, major depressive disorder; MEPs, motor evoked potentials; MPQ, McGill Pain Questionnaire; PPC, posterior parietal cortex; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; PVT, Psychomotor Vigilance Task; r, range; R, right; REM, rapid eye movement; RMT, resting motor threshold; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; SAS, Self-Rating Anxiety Scale; SDS, Self-Rating Depression Scale; SE%, sleep efficiency; SOL, sleep onset latency; SWA, slow-wave activity; tDCS, transcranial direct current stimulation; TMS, transcranial magnetic stimulation; TST, total sleep time; WASO, wake after sleep onset

였고(Acler 등 2013), 파킨슨병 환자에서는 양측 배외측 전전두피질과 일차성 운동피질에 동시 양극 자극하였을 시 수면의 질이 개선되었다(Hadoush 등 2018).

우선 수면의 질 개선을 위해 tDCS로 좌측 배외측 전전두피질을 양극 자극한 연구를 살펴보면, Goerigk 등은 주요우울장애 환자를 대상으로 tDCS 자극을 받는 군, 에스시탈로프람(escitalopram) 약물 치료를 받는 군, 위약 치료를 받는 군으로 무작위 배정하여 약물과 위약 치료 대비 tDCS 자극에 의한 불면 증상 개선 정도를 평가하였다. 그 결과, 좌측 배외측 전전두피질에 양극 전극, 우측 배외측 전전두피질에 음극 전극을 2 mA로 22 세션 적용한 tDCS 자극군이 위약 치료를 받은 군에 비해 HAMD 문항 중 불면증 관련 문항의 점수가 더 많이 감소하였다. 반면에, 에스시탈로프람 치료를 받은 군은 위약 치료를 받은 군과 불면 증상의 개선 정도에 유의미한 차이가 없었다(Goerigk 등 2021). 다음으로 Minichino 등은 양극성장애 환자를 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 양극 전극을 우측 소뇌피질(cerebellar cortex)에 음극 전극을 2 mA로 15 세션 적용하였고, tDCS 적용 후 tDCS 적용 전에 비해 PSQI 총점이 감소함을 보고하였다(Minichino 등 2014). Sheng 등은 기존 tDCS에 비해 더 선택적인 자극 적용이 가능한 high-definition tDCS 기법을 적용하였다. 건강한 노인을 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 1.5 mA 양극 전극과 좌측 배외측 전전두피질의 주변 영역에 4개의 음극 전극을 배치해 10 세션 적용하였다. 또한, tDCS 적용 전후 PSQI 총점을 확인하고 휴지기 기능적 뇌영상(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)을 촬영하여 tDCS의 불면 증상 개선 효과와 이에 대한 신경학적 기전을 확인하였다. 그 결과, 실제 tDCS 적용군에서 허위 자극을 받은 군에 비해 수면 시간이 더 길어지고, 디폴트 모드 네트워크(default mode network)와 피질하 네트워크(subcortical networks) 사이의 기능적 연결성(functional connectivity)이 감소하였다. 특히, 디폴트 모드 네트워크-피질하 네트워크 사이의 기능적 연결성이 감소된 정도는 불면 개선 정도와 상관관계가 있었다(Sheng 등 2018). Forogh 등은 파킨슨병 환자를 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 양극, 우측 배외측 전전두피질에 음극 전극을 제곱센티미터 당 0.06 mA의 세기로 8 세션 적용한 결과 피로도 척도(Fatigue Severity Index)를 통해 측정된 피로도가 감소하였음을 보고하였다(Forogh 등 2017). 이러한 결과는 좌측 배외측 전전두피질에 양극 전극의 tDCS 적용이 불면 증상 개선에 효과적임을 나타낸다.

다음으로 소아마비증후군, 파킨슨병 환자를 대상으로 운동피질에 tDCS를 적용한 연구에서는, 먼저 Acler 등은 소아

마비증후군 환자를 대상으로 좌측과 우측 전운동피질에 각각 1.5 mA 양극 전극을 15 세션 적용하여 실제 tDCS 자극을 받은 군에서 허위 tDCS 자극을 받은 군에 비해 PSQI를 통해 측정된 수면의 질이 개선되었음을 확인하였다(Acler 등 2013). 또한 Hadoush 등은 파킨슨병 환자를 대상으로 양측 배외측 전전두피질과 일차성 운동피질에 동시에 1 mA 양극 전극을 10 세션 적용하였으며, 그 결과 PSQI 총점, 노인 우울척도(Geriatric Depression Scale, GDS) 점수가 감소하였고 삶의 질을 나타내는 건강 관련 삶의 질 설문지(36-Item Short-Form Health Survey, SF-36)의 점수는 증가하였음을 확인하였다. 또한 PSQI 총점이 감소한 정도와 GDS 점수가 감소한 정도 및 SF-36 점수가 증가한 정도에는 상관관계가 있음을 보고하였다(Hadoush 등 2018).

상기 언급한 수면의 질 측면에서 개선을 보인 TMS와 tDCS 적용 연구의 방법과 결과는 Table 2에 정리하였다.

### 3. 과다수면증에서의 비침습적 뇌자극술 적용

과다수면증의 병리기전으로 대뇌피질 흥분성이 감소되어 있음이 알려져 있다(Rye 등 2012; Dauvilliers 등 2016). 이러한 이유로 과다수면증 환자를 대상으로 비침습적 뇌자극술을 적용한 연구는 과다수면증 환자에게서 신경 활성을 촉진시키는 프로토콜이 적용되었으며, 본 종설에서는 TMS를 적용한 연구 1개와 tDCS를 적용한 연구 1개를 확인하였다. 연구결과를 종합해보면, 좌측 배외측 전전두피질에 고주파 rTMS와 양극 자극의 tDCS 적용은 과다수면증 증상 개선 효과를 보였다. 이는 고주파 rTMS와 양극 자극의 tDCS가 신경 활성을 촉진하는 자극임을 미뤄볼 때 과다수면증에서 좌측 배외측 전전두피질 영역의 감소된 대뇌피질 흥분성을 증가시킴으로써 과다수면증 증상을 개선했을 것으로 추정해볼 수 있다.

#### 1) TMS 연구

Sonmez 등은 주요우울장애 청소년을 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 10 Hz 고주파 rTMS를 30 세션 적용하여, 과다수면증상의 개선을 확인하였다. 그 결과, rTMS 적용 전에 비해 적용 후 과다수면 증상의 심각도를 나타내는 자가보고식 간이 우울증상 평가척도-청소년(Quick Inventory of Depressive Symptomatology Adolescent Self-Report)에서의 과다수면 문항 점수와 우울증상의 심각도를 나타내는 아동 우울 평정 척도(Children's Depression Rating Scale Revised) 점수가 모두 유의미하게 감소하였음을 확인하였다. 또한, rTMS 적용에 의한 과다수면 증상 개선은 우울증상 개선과는 상관관계가 없는 것으로 보고되었다(Son-

**Table 2.** Findings from studies on sleep quality

Study	Subjects N (no. of male)	Age mean ± SD	Brain stimulation		Main findings
			Sites	Parameters	
<b>TMS studies</b>					
Sánchez-Escandón, 2016	FE = 24 (24)	FE = 34 ± 10.5	L-frontal, temporal and parietal regions (regions with epileptic activity)	1 Hz, 1000 pulses, 10 sessions, 10 days	↑ sleep efficiency, TST, self-perceived quality of life ↓ sleep latency, the number of awakenings, the number of interictal discharges during sleep
Gao, 2021	GAD = 92 (44) MDT + rTMS = 46 (20) rTMS = 46 (24)	MDT + rTMS = 40.3 ± 6.4 rTMS = 39.6 ± 6.2	Anterolateral right frontal lobe	1 Hz, 100% RMT, 1200 pulses, 20 sessions, 4 weeks	In MDT + rTMS group > rTMS group: ↓ HAMA, CGI, PSQI scores ↑ social, environmental, physiological, psychological comfort degree scores
Lin, 2019	DD = 105 (105) Active = 40 (40) Sham = 40 (40) Control = 25 (25)	Active = 34.0 ± 7.1 Sham = 34.5 ± 8.5 Control = 38.6 ± 8.8	L-DLPFC	10 Hz, 100% RMT, 2000 pulses, 30 sessions, 6 weeks	In Active group > Sham/Control group: ↓ PSQI, SAS, SDS scores
Pellicciari, 2013	MDD = 10 (5)	MDD = 52.8 ± 6.3	L,R-DLPFC	L-DLPFC = 10 Hz, 110% RMT, 1200 pulses, 10 sessions, 2 weeks R-DLPFC = 1 Hz, 110% RMT, 1200 pulses, 10 sessions, 2 weeks	↓ EEG alpha activity during REM sleep over L-DLPFC ↓ alpha activity was associated with ↓ HAMD score No changes in polysomnographic measures
Rosenquist, 2013	MDD = 301 (141) Active = 155 (69) Sham = 146 (72)	Active = 47.9 ± 11.0 Sham = 48.7 ± 10.6	L-DLPFC	10 Hz, 120% RMT, 3000 pulses, 30 sessions, 6 weeks	No differences in HAMD, IDS-SR sleep factor scores between Active vs Sham group
<b>tDCS studies</b>					
Goertigk, 2021	MDD = 245 (79) tDCS = 94 (30) Escitalopram = 91 (30) Placebo = 60 (19)	tDCS = 44.6 ± 11.8 Escitalopram = 41.8 ± 12.5 Placebo = 40.9 ± 12.9	Anode= L-DLPFC Cathode = R-DLPFC	2 mA, 30 min, 22 sessions, 10 weeks	In tDCS group > Placebo group: ↓ HAMD sleep factor score

Table 2. Findings from studies on sleep quality (continued)

Study	Subjects N (no. of male)	Age mean $\pm$ SD	Brain stimulation		Main findings
			Sites	Parameters	
Minichino, 2014	BD = 25 (8)	BD = 41.9 $\pm$ 12.6	Anode = L-DLPFC Cathode = R-cerebellar cortex	2 mA, 20 min, 15 sessions, 3 weeks	$\downarrow$ PSQI score
Sheng, 2018	HC = 31 (12) Active = 16 (7) Sham = 15 (5)	Active = 67.6 $\pm$ 4.7 Sham = 65.8 $\pm$ 5.2	Anode = L-DLPFC Cathode = 4 cathodes, surrounding brain areas near L-DLPFC	1.5 mA, 25 min, 10 sessions high definition tDCS, 2 weeks	In Active group > Sham group: $\uparrow$ PSQI-sleep duration $\downarrow$ functional connectivity between DMN and subcortical network $\downarrow$ connectivity of DMN-subcortical network was associated with $\uparrow$ change of PSQI score
Forogh, 2017	PD = 23 (9) Active = 12 (5) Sham = 11 (4)	PD = 63 Active = 61.3 Sham = 64.8	Anode = L-DLPFC Cathode = R-DLPFC	0.06 mA/cm <sup>2</sup> , 20 min, 8 sessions, 2 weeks	In Active group > Sham group: $\downarrow$ FSI score
Acler, 2013	PPS = 32 (15) Active = 16 (-) Sham = 16 (-)	PPS = 61.4 $\pm$ 5.9	Anode = L,R-PMC Cathode = L-shoulder	1.5 mA, 15 min, 15 sessions, 3 weeks	In Active group > Sham group: $\uparrow$ SF-36 sub-items physical functioning, role physical, vitality, social functioning, and role emotional $\downarrow$ PSQI score
Hadoush, 2018	PD = 21 (15)	PD = 62.0 (m), 43-76 (r)	Anode = L,R-DLPFC, M1 Cathode = L,R-supra-orbital areas	1 mA, 20 min, 10 sessions, 2 weeks Anodal tDCS	$\downarrow$ PSQI total score, sleep latency sub-score of PSQI, GDS total score $\uparrow$ physical, mental components scores of SF-36 $\downarrow$ GDS total score was correlated with $\downarrow$ PSQI total score, sleep latency, sleep disturbance sub-scores of PSQI, $\uparrow$ mental component score of SF-36

CGI, Clinical Global Impression; DD, drug dependence; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; DMN, default mode network; DST, deep sleep time; EEG, electroencephalography; FE, focal epilepsy; FSI, Fatigue Severity Index; GAD, generalized anxiety disorder; GDS, Geriatric Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; HC, healthy controls; IDS-SR, Inventory of Depressive Symptoms-Self Report; L, left; m, median; M1, primary motor cortex; MDD, major depressive disorder; MDT, mindfulness decompression therapy; PD, parkinson's disease; PMC, premotor cortex; PPS, post-polio syndrome; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; r, range; R, right; REM, rapid eye movement; RMT, resting motor threshold; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; SAS, Self-Rating Anxiety Scale; SDS, Self-Rating Depression Scale; SF-36, 36-Item Short-Form Health Survey; tDCS, transcranial direct current stimulation; TMS, transcranial magnetic stimulation; TST, total sleep time

mez 등 2020). 이는 주요우울장애 환자의 좌측 배외측 전전두피질에 고주파 rTMS를 적용하는 것이 우울증상 개선과 무관하게 과다수면증을 개선할 수 있음을 시사한다.

## 2) tDCS 연구

Galbiati 등은 특발성(idiopathic) 과다수면증 환자를 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 2 mA 양극 자극을 12 세션 적용하였으며, tDCS 자극 전후 주관적인 졸림 증상을 확인하는 설문지와 주의 기능을 확인하는 주의력 네트워크 검사(Attentional Network Task, ANT)를 시행하였다. 그 결과, tDCS 적용 후 주관적인 낮 동안의 졸림 증상이 감소하였으며 ANT에서의 반응 시간(reaction times)이 감소하였다(Galbiati 등 2016). 이는 과다수면증 환자를 대상으로 좌측 배외측 전전두피질에 양극 tDCS를 적용하는 것이 낮 동안의 졸림 증상 및 행동, 인지 기능 향상을 동시에 가져올 수 있음을 시사한다.

상기 언급한 과다수면증 환자를 대상으로 TMS와 tDCS를 적용한 연구의 방법과 결과는 Table 3에 정리하였다.

## 4. 하지불안증후군에서의 비침습적 뇌자극술 적용

하지불안증후군의 병리기전은 감각운동에 대한 억제 경로의 이상과 밀접하게 연관된다(Lanza 2015; Nardone 등 2021). 이러한 이유로 하지불안증후군 환자를 대상으로 비침습적 뇌자극술을 적용한 연구에서는 대부분 감각운동 영역을 자극 영역으로 설정하고 있으며, 본 종설에서는 TMS를 적용한 연구 4개와 tDCS를 적용한 연구 1개를 확인하였다.

## 1) TMS 연구

하지불안증후군 환자에게 TMS를 적용한 연구를 종합해보면, 운동피질에 대한 고주파 rTMS 자극(Liu 등 2015; Lin 등 2015; Altunrende 등 2014)과 일차성 체감각피질(primary somatosensory cortex)에 대한 저주파 rTMS 자극(Lanza 등 2018)이 하지불안증후군 환자의 치료에 유의미한 임상적 효과를 가져올 수 있음을 시사한다.

구체적으로 하지불안증후군 환자를 대상으로 TMS를 적용한 연구를 살펴보면, 우선 Liu 등은 특발성 하지불안증후군 환자를 대상으로 rs-fMRI를 촬영하여 하지불안증후군 환자에서 건강한 성인에 비하여 감각운동(sensorimotor), 시각(visual) 처리 뇌 활성이 감소되어 있음을 확인하였다. 하지불안증후군 환자들을 대상으로 양측 일차성 운동피질 중 다리의 운동기능을 담당하는 뇌 영역에 5 Hz 고주파 rTMS를 14 세션 적용한 결과, rTMS 적용 후 감소되어 있던 뇌 활성이 정상화되었으며, 하지불안증후군 증상의 심각도를 나타내는 국제 하지불안증후군 연구그룹 평가척도(International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) 점수 또한 감소하였음을 확인하였다(Liu 등 2015). 또한, Lin 등의 다른 연구에서도 하지불안증후군 환자를 대상으로 양측 일차성 운동피질 중 다리의 운동기능을 담당하는 영역에 15 Hz의 고주파 rTMS를 14 세션 적용한 결과 rTMS 자극 전에 비해 자극 이후에 하지불안증후군 증상의 심각도를 나타내는 국제 하지불안증후군 평가척도(International Restless Legs Syndrome Rating Scale, IRLS-RS) 점수와 PSQI 총점 및 HAMA 점수가 감소되었고, 이 효과가 2개월까지 지속되었음을 확인하였다(Lin 등 2015). Altunrende 등은

**Table 3.** Findings from hypersomnolence disorder studies

Study	Subjects N (no. of male)	Age mean ± SD	Brain stimulation		Main findings
			Site	Parameters	
<b>TMS studies</b>					
Sonmez, 2020	MDD = 17 (5)	MDD = 15.9 ± 1.3	L-DLPFC	10 Hz, 120% RMT, 3000 pulses, 30 sessions, 6–8 weeks	↓ QIDS-A17-SR hypersomnia, CDRS-R scores No association between QIDS-A17-SR hypersomnia score and CDRS-R score No changes in QIDS-A17-SR insomnia score
<b>tDCS studies</b>					
Galbiati, 2016	IH = 8 (3)	IH = 35.0 ± 15.5	Anode = L-DLPFC Cathode = contralateral orbit	2 mA, 20 min, 12 sessions, 4 weeks Anodal	↓ EDS, VAS scores, reaction times in ANT

ANT, Attentional Network Task; CDRS-R, Children's Depression Rating Scale; Revised; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; EDS, Excessive Daytime Sleepiness; IH, idiopathic hypersomnia; L, left; MDD, major depressive disorder; QIDS-A17-SR, Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Adolescent (17 Item)-Self Report; RMT, resting motor threshold; tDCS, transcranial direct current stimulation; TMS, transcranial magnetic stimulation; VAS, Visual Analogue Scale

하지불안증후군 환자를 대상으로 좌측 운동보조영역(supplementary motor area)에 5 Hz 고주파 rTMS를 10 세션 적용하였으며, 그 결과 실제 rTMS 자극을 받은 군에서 허위 rTMS 자극을 받은 군에 비해 IRLS-RS 점수가 유의미하게 감소하였다(Altunrende 등 2014). 상기 기술한 세 가지 연구는 운동피질에 고주파 rTMS를 적용하는 것이 하지불안증후군 치료에 효과적임을 나타낸다.

마지막으로 Lanza 등은 하지불안증후군 환자에게 1주일의 간격을 두고 좌측 일차성 운동피질, 좌측 일차성 체감각피질에 각각 저주파 rTMS를 적용하여 하지불안증후군 증상 개선 정도를 확인하였다. 그 결과, 좌측 일차성 운동피질에 저주파 rTMS를 적용하였을 때는 치료 효과가 나타나지 않았으나, 좌측 일차성 체감각피질에 저주파 rTMS를 적용했을 때에는 주관적인 수면 개시, 유지 기능이 향상되었음을 보고하였다(Lanza 등 2018). 이는 일차성 체감각피질에 저주파 rTMS를 적용하는 것이 하지불안증후군 환자의 치료에 효과적임을 시사한다.

## 2) tDCS 연구

tDCS 연구는 비록 1개의 연구만 수행되었지만, 운동피질에 양극, 음극, 허위 tDCS를 적용했을 때 모두 하지불안증후군 치료 효과를 확인하지 못하였다. 구체적으로, Koo 등은 하지불안증후군 환자를 대상으로 일차성 운동피질 중 다리의 운동기능에 해당하는 영역을 자극하는 것을 목표로 두정부(vertex)에 2 mA의 양극, 음극 tDCS를 5 세션 적용하였다. 그 결과 실제 양극 tDCS, 음극 tDCS 자극을 받은 군과 허위 자극을 받은 군 사이에 PSQI 총점 및 EEG를 통해 측정된 사건관련 비동기화/동기화(event-related desynchronization/synchronization) 모두에서 유의미한 차이가 나타나지 않았다(Koo 등 2015).

상기 언급한 하지불안증후군 환자를 대상으로 TMS와 tDCS를 적용한 연구의 방법과 결과는 Table 4에 정리하였다.

## 5. 폐쇄수면무호흡에서의 비침습적 뇌자극술 적용

폐쇄수면무호흡은 수면 중 숨을 들이마시는 과정에서 인두의 기도 확장근의 이상이 생기면서 상기도가 좁아지는 증상을 보이는데(Dempsey 등 2010), 특히 수면 중 운동피질의 대뇌피질 활성도의 감소와 밀접하게 연관된다(Civardi 등 2004; Lanza 등 2015). 이러한 이유로 폐쇄수면무호흡 연구에서는 일차성 운동피질 영역이 자극부위로 적용되었으며, 본 중설에서는 TMS를 적용한 4편의 연구를 고찰하였다.

## 1) TMS 연구

폐쇄수면무호흡 치료에는 rTMS 뿐만 아니라 자극(pulse)을 한 번 가하는 단일 TMS (single TMS, sTMS)도 함께 활용되었다. 연구결과를 종합해보면, sTMS를 적용한 2편의 연구는 폐쇄수면무호흡에서의 치료효과를 확인하였으나 (Melo-Silva 등 2013a; Melo-Silva 등 2013b), rTMS를 적용한 2편의 다른 연구에서는 치료 효과를 확인하지 못하였다(Rousseau 등 2015; Rousseau 등 2016).

구체적으로 폐쇄수면무호흡 환자를 대상으로 sTMS를 적용한 연구를 살펴보면, 먼저 Melo-Silva 등은 폐쇄수면무호흡 환자를 대상으로 2단계 비렘수면 중 공기 흐름이 제한된 호흡주기가 연속적으로 있는 상황(flow-limited respiratory cycles)에서 들숨이 시작될 때 다섯번의 연속적인 sTMS를 적용하였다. 해당 sTMS는 일차성 운동피질 중 턱끝밑 근육에 해당하는 영역에 적용되어 턱끝밑 근육의 근 경련을 유도하도록 설정되었다. 그 결과, sTMS 적용 후 최대들숨량(maximal inspiratory flow) 및 들숨용적(inspiratory volume)이 증가하였으며, 수면 중 sTMS 자극은 30.2%에서만 피질, 자율적 각성(cortical/autonomic arousal)을 일으켰다(Melo-Silva 등 2013a). 이는 폐쇄수면무호흡 환자가 잠에 들었을 때 TMS를 통해 턱끝밑 근육의 경련을 유도하는 것이 환자를 깨우지 않고 수면 동안의 공기흐름 패턴을 개선할 수 있음을 시사한다. Melo-Silva 등이 수행한 또 다른 연구에서는 폐쇄수면무호흡 환자를 대상으로 2단계 비렘수면 중 공기 흐름이 제한된 호흡주기가 있는 상황에서 들숨이 시작될 때 5-10개의 비연속적인 sTMS를 적용해 턱끝밑 근육의 근 경련을 유도하였다. 그 결과, 해당 연구에서도 TMS 적용 후 최대들숨량 및 들숨용적이 증가하였음을 확인하였으며, TMS 자극 시 발생한 피질, 자율적 각성은 전체 적용된 TMS 자극 중 13.8%에서만 확인되었다(Melo-Silva 등 2013b). 이러한 결과 역시 수면 중 비연속적인 sTMS를 적용하는 것이 환자를 깨우지 않고 공기 흐름 패턴을 개선할 수 있음을 시사한다.

다음으로 폐쇄수면무호흡 환자에게 rTMS를 적용한 다음의 두 연구는 모두 폐쇄수면무호흡에 대한 치료 효과를 확인하지 못하였다. Rousseau 등은 폐쇄수면무호흡 환자를 대상으로 깨어있는 동안 들숨과 날숨 시 각각 rTMS를 일차성 운동피질 중 턱끝혀 근육(genioglossus)에 해당하는 영역에 적용하였다. 그 결과, rTMS가 폐쇄수면무호흡 환자에서의 공기흐름 패턴을 개선하지 못하였음을 확인하였다(Rousseau 등 2015). Rousseau 등이 수행한 또 다른 연구에서는 폐쇄수면무호흡 환자를 대상으로 2단계 비렘수면 동안 공기 흐름이 제한된 호흡(flow-limited breaths)의 들숨이 시작되

**Table 4.** Findings from restless legs syndrome studies

Study	Subjects N (no. of male)	Age mean ± SD	Brain stimulation		Main findings
			Site	Parameters	
TMS studies					
Liu, 2015	RLS = 15 (3)	RLS = 56.5 ± 9.8	L,R-M1	5 Hz, 120% AMT, 1000 pulses, 14 sessions, 2 weeks	In RLS group: ↑ ALFF in sensorimotor and visual regions ↓ IRLSSG Rating Scale score
	HC = 14 (6)	HC = 59.4 ± 9.8			
Lin, 2015	RLS = 14 (4)	RLS = 59.2 ± 10.1	L,R-M1	15 Hz, 100% RMT, 600 pulses, 14 sessions, 18 days	↓ IRLS-RS, PSGI, HAMDA scores (lasted 2 months)
Altunrende, 2014	RLS = 19 (6)	RLS = 55.6 ± 12.8	L-SMA	5 Hz, 110% RMT, 1000 pulses, one session in every 3 days	In Active group > Sham group: ↓ IRLS-RS score
	Active = 11 (0) Sham = 8 (6)	Active = 53.9 ± 14.3 Sham = 58.1 ± 10.7			
Lanza, 2018	RLS = 13 (3)	RLS = 68.0 (m), 53–72 (r)	L-M1, L-S1	1 Hz, 110% RMT, 1000 pulses, 3 sessions (1 for Active-M1, 1 for Active-S1, 1 for Sham), 3 days	In Active-S1 session: ↑ initiating and maintaining sleep
	HC = 10 (4)	HC = 57.5 (m), 51–63 (r)			
tDCS studies					
Koo, 2015	RLS = 33 (0)	RLS = 45.8 ± 11.2	Active = vertex	2 mA, 20 min, 5 sessions, 5 days	No differences in IRLS-RS, CGH-I, PGI, PSQI, MOS, BDI scores and ERD, ERS of EEG between Active vs Sham group
	Anode = 11 (0) Cathode = 11 (0) Sham = 11 (0)	Anode = 44.1 ± 13.4 Cathode = 47.3 ± 11.0 Sham = 46.0 ± 10.1	Reference = suboccipital	Anodal, Cathodal, Sham	

ALFF, amplitude of low-frequency fluctuations; AMT, active motor threshold; BDI, Beck Depression Inventory; CGH-I, Clinical Global Impressions-Improvement; EEG, electroencephalography; ERD, event-related desynchronization; ERS, event-related synchronization; HAMDA, Hamilton Anxiety Rating Scale; HC, healthy controls; IRLS-RS, International RLS-Rating Scale; IRLSSG, International Restless Legs Syndrome Study Group; L, left; m, median; M1, primary motor cortex; MOS, Medical Outcome Study; PGI, Patient Global Impression Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; r, range; R, right; RLS, restless legs syndrome; RMT, resting motor threshold; S1, primary somatosensory cortex; SMA, supplementary motor area; tDCS, transcranial direct current stimulation; TMS, transcranial magnetic stimulation

는 상황에서 무작위로 1) 5 Hz-08, 2) 25 Hz-02, 3) 25 Hz-04 세가지 패러다임에 따라 rTMS를 일차성 운동피질 중 턱 끝밑 근육에 해당하는 영역에 적용하여 턱끝밑 근육의 경련을 유도하였다. 그 결과, 2단계 비렘수면 동안 시행된 상기 rTMS 치료는 최대들숨량, 들숨용적, 들숨시간(inspiratory time), 흉복부 움직임, 맥박 간격을 개선시키지 못한 것으로 확인되었다(Rousseau 등 2016). 이러한 결과 역시 rTMS가 폐쇄수면무호흡 환자의 공기흐름 패턴을 개선하지 못한다는 것을 나타낸다.

상기 언급한 폐쇄수면무호흡 환자를 대상으로 TMS를 적용한 연구의 방법과 결과는 Table 5에 정리하였다.

## 결론

본 종설에서는 불면증, 과다수면증, 하지불안증후군, 폐쇄수면무호흡에서 치료적 기법으로 TMS, tDCS를 적용한 연구들을 고찰하였다. 각 연구에서는 질환의 병리적 특성에 따른 대뇌피질 활성의 이상소견에 특화된 TMS와 tDCS 자극 프로토콜이 적용되었고, 동일한 수면장애에서도 동반하는 공존질환에 따라 뇌 내 자극의 위치와 자극강도가 다르게 적용되었다.

각 질환별로 연구결과를 요약해보면, 대뇌피질의 신경 활성의 증가를 보이는 불면증에서는 양측 배외측 전전두피질과 우측 후두정피질에 저주파 rTMS 적용 시에 증상 개선 효과가 관찰되었던 반면에, 좌측 배외측 전전두피질에 고주파 rTMS 적용 시에는 증상 개선 효과를 보이지 않았다. 이러한 결과에 더해 저주파 rTMS 적용시에 EEG 활성 패턴 정상화(Song 등 2019)와 MEPs 진폭의 감소가 관찰되고 혈장 BDNF와 GABA 농도의 증가(Feng 등 2019) 및 스트레스 호르몬이 감소(Jiang 등 2013)되는 결과가 관찰되었는데, 이를 종합해보면 저주파 rTMS를 통해 뇌 내 신경 활성의 저하를 유도하고, 신경가소성을 높이며 이에 따라 스트레스 반응이 낮아지는 기전을 통해 불면증 개선 효과를 보이는 것으로 추정해볼 수 있다.

tDCS의 경우는 불면증 환자와 불면증 환자가 아닌 대상군에서 공통적으로 좌측 배외측 전전두피질에 양극 자극을 적용하였을 때 수면개선 효과를 보였다. 그러나 각 연구에서 음극 자극의 위치를 우측 배외측 전전두피질, 소뇌피질, 좌측 배외측 전전두피질 주변영역으로 상이하게 배치하고 있어, 수면개선 효과를 나타내는 신경 활성 조절을 위한 tDCS 자극 프로토콜을 하나로 결론 내리기는 어려워 보인다. 다만, rs-fMRI 방법론을 활용한 연구결과에 의하면(Sheng 등 2018), tDCS의 수면개선 효과는 휴지기 기능적 네트워크 간의 연결

수면장애에서 비침습적 뇌자극술의 치료 효과

**Table 5.** Findings from obstructive sleep apnea studies

Study	Subjects N (no. of male)	Age mean ± SD	Brain stimulation		Main findings
			Site	Parameters	
Melo-Silva, 2013a	OSA = 10 (9)	OSA = 51.0 ± 13.0	M1 (SUB somatotopic representation site)	5 consecutive TMS-induced twitches	↑ UA mechanics without arousing patients from sleep
Melo-Silva, 2013b	OSA = 14 (11)	OSA = 50.0 ± 14.0	M1 (SUB somatotopic representation site)	5-10 non-consecutive TMS-induced twitches	↑ UA mechanics without arousing patients from sleep
Rousseau, 2015	OSA = 10 (10)	OSA = 48.0 ± 11.0	Genioglossus	25 Hz, 130% GGMT, 200 ms	No improvement in UA mechanics
Rousseau, 2016	OSA = 9 (8)	OSA = 55.9 ± 9.7	M1 (SUB somatotopic representation site)	120% SUBMT stimulation intensity with 1) 5 Hz, 0.8 s 2) 25 Hz, 0.2 s 3) 25 Hz, 0.4 s	No improvement in UA mechanics

GGMT, genioglossus motor threshold; M1, primary motor cortex; OSA, obstructive sleep apnea; SUB, submental muscle; SUBMT, submental muscle motor threshold; TMS, transcranial magnetic stimulation; UA, upper airway

성을 낮추는 것과 연관되는 것으로 짐작해볼 수 있다.

앞서 논의한 대부분의 불면증 연구의 대상군들은 우울증과 양극성장애와 같은 정신신경계 질환을 동반하고 있었으며, TMS 혹은 tDCS 적용을 통해 정신신경계 질환의 증상 또한 개선되었다. 이러한 이유 때문에, TMS 혹은 tDCS 불면증 개선 효과는 불면증에 대한 직접적인 치료 효과가 아닌 우울증상 혹은 양극성장애 증상의 개선에 따른 이차적인 치료 효과일 가능성이 있다. 때문에 TMS 혹은 tDCS의 불면증 개선 효과를 확인하기 위해서는 공존질환을 동반하지 않는 불면증 환자를 대상으로 한 연구결과의 축적을 통해 후속 검증이 필요할 것이다. 또한, 향후 연구에서 뇌영상방법론을 활용하여 TMS 혹은 tDCS의 불면증 증상 개선에 대한 뇌 내 구조적, 기능적, 대사적 변화의 기전연구가 수행된다면 불면증에서 TMS 혹은 tDCS의 작용 기전을 규명함으로써 치료 반응성을 높이는 데 기여할 수 있을 것이다.

다음으로 과다수면증 환자는 대뇌피질 흥분성이 감소되어 있다. 비록, 과다수면증에 관한 연구는 두 편만이 이루어졌으나 좌측 배외측 전전두피질에 고주파 rTMS와 양극 자극의 tDCS 적용 모두에서 과다수면증 증상 개선 효과를 보였다. 이는 고주파 rTMS와 양극 자극의 tDCS에 의해 좌측 배외측 전전두피질의 대뇌피질 흥분성을 증가시킴으로써 과다수면증 증상을 개선했을 것으로 추정해볼 수 있으나 향후 관련 연구결과의 축적을 통한 검증이 필요할 것이다.

운동피질 신경 활성의 이상조건을 보이는 하지불안증후군과 폐쇄수면무호흡에서는 TMS 적용이 증상 개선 효과를 보였다. 두 질환에서는 공통적으로 운동피질에 자극이 적용되었으며, 하지불안증후군의 경우 운동피질에 고주파 rTMS와 일차성 체감각피질에 저주파 rTMS 적용이 증상 개선 효과를 보였고 폐쇄수면무호흡에서는 운동피질에 sTMS를 적용하였을 때만 증상 개선 효과를 보였다. 상기 두 질환에서는 직접적인 근육 경련을 유도해야 한다는 점에서 한 번의 자극으로도 신경세포의 탈분극 역치(depolarization threshold) 이상의 활성을 유도하여 활동전위(action potential)를 유발하는 TMS가 적용되었을 것으로 보인다(Groppa 등 2012). 특히, 폐쇄수면무호흡 환자에서 rTMS 적용에는 효과를 보이지 않고, sTMS만이 증상 개선 효과를 보였는데 이는 폐쇄수면무호흡증은 숨을 들이마실 때 상기도 근육이 적절히 활성화되지 못한다는 점과 관련될 수 있다(Dempsey 등 2010). 즉, 숨을 들이마시는 동안 sTMS를 통해 상기도 근육을 단기 자극하는 것은 감소된 근육 활성을 증가시킴으로써 치료 효과를 가질 수 있으나, rTMS를 통해 이러한 근육을 지속적으로 자극할 경우 들숨 시 작용하는 상기도 근육 뿐만 아니라 다른 근육의 활성화에도 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

수면장애에 TMS 혹은 tDCS를 적용한 연구결과는, 비록 질환별로 수행된 연구의 수가 적고 연구별로 자극의 강도 및 주기가 상이한 프로토콜이 적용되었지만 대부분의 연구에서 특정 뇌 영역에 대한 TMS 혹은 tDCS 자극이 수면장애 개선 효과를 나타내는 것으로 보고하였다. 향후 수면장애 별로 최적화된 프로토콜이 확립되고 그에 따른 연구결과가 축적된다면 TMS와 tDCS의 수면장애 치료법으로서 역할을 기대할 수 있을 것이다.

**중심 단어** : 경두개자극술; 경두개직류전기자극술; 비침습적 뇌자극술; 수면장애; 신경 활성.

## REFERENCES

- Acler M, Bocci T, Valenti D, Turri M, Priori A, Bertolasi L. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for sleep disturbances and fatigue in patients with post-polio syndrome. *Restor Neurol Neurosci* 2013;31:661-668.
- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-1292.
- Altunrende B, Yildiz S, Cevik A, Yildiz N. Repetitive transcranial magnetic stimulation in restless legs syndrome: preliminary results. *Neurol Sci* 2014;35:1083-1088.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing;2013.
- Antczak JM, Poleszczyk A, Wichniak A, Rakowicz M, Parnowski TJ. The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression. *Psychiatr Pol* 2017;51:845-857.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
- Bishop TM, Walsh PG, Ashrafioun L, Lavigne JE, Pigeon WR. Sleep, suicide behaviors, and the protective role of sleep medicine. *Sleep Med* 2020;66:264-270.
- Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996;39:411-418.
- Charest J, Marois A, Bastien CH. Can a tDCS treatment enhance subjective and objective sleep among student-athletes? *J Am Coll Health* 2021;69:378-389.
- Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim J, Earley CJ. Epidemiology of insomnia in Korean adults: prevalence and associated factors. *J Clin Neurol* 2009;5:20-23.
- Civardi C, Naldi P, Cantello R. Cortico-motoneurone excitability in patients with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 2004;13:159-163.
- Dauvilliers Y, Evangelista E, Lopez R, Barateau L, Jaussent I, Cens T, et al. Absence of  $\gamma$ -aminobutyric acid-a receptor potentiation in central hypersomnolence disorders. *Ann Neurol* 2016;80:259-268.
- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
- Feng J, Zhang Q, Zhang C, Wen Z, Zhou X. The Effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia. *Brain Behav* 2019;9:e01206.

- Filipović SR, Rothwell JC, Bhatia K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1129-1137.
- Forogh B, Rafiei M, Arbabi A, Motamed MR, Madani SP, Sajadi S. Repeated sessions of transcranial direct current stimulation evaluation on fatigue and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2017;38:249-254.
- Frase L, Selhausen P, Krone L, Tsodor S, Jahn F, Feige B, et al. Differential effects of bifrontal tDCS on arousal and sleep duration in insomnia patients and healthy controls. *Brain Stimul* 2019;12:674-683.
- Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* 2007;6:188-191.
- Galbiati A, Abutalebi J, Iannaccone S, Borsa VM, Musteata S, Zucconi M, et al. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on idiopathic hypersomnia: a pilot study. *Arch Ital Biol* 2016;154:1-5.
- Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep* 2005;28:1289-1296.
- Gao L, Xie J, Huang T, Shang Y, Gao Z. Effects of mindfulness decompression therapy combined with transcranial magnetic stimulation in generalized anxiety disorder. *Am J Transl Res* 2021;13:6827-6836.
- Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169.
- Goerigk SA, Padberg F, Chekroud A, Kambeitz J, Bühner M, Brunoni AR. Parsing the antidepressant effects of non-invasive brain stimulation and pharmacotherapy: a symptom clustering approach on ELECT-TDCS. *Brain Stimul* 2021;14:906-912.
- Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the sleep heart health study. *Sleep* 2006;29:1009-1014.
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012;123:858-882.
- Hadoush H, Al-Sharman A, Khalil H, Banihani SA, Al-Jarrah M. Sleep quality, depression, and quality of life after bilateral anodal transcranial direct current stimulation in patients with parkinson's disease. *Med Sci Monit Basic Res* 2018;24:198-205.
- Harvey MP, Lorrain D, Martel M, Bergeron-Vezina K, Houde F, Séguin M, et al. Can we improve pain and sleep in elderly individuals with transcranial direct current stimulation?-results from a randomized controlled pilot study. *Clin Interv Aging* 2017;12:937-947.
- Horne JA, Reyner LA. Sleep related vehicle accidents. *BMJ* 1995;310:565-567.
- Huang Z, Li Y, Bianchi MT, Zhan S, Jiang F, Li N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right parietal cortex for comorbid generalized anxiety disorder and insomnia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study. *Brain Stimul* 2018;11:1103-1109.
- Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 2006;5:708-712.
- Jiang CG, Zhang T, Yue FG, Yi ML, Gao D. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochem Biophys* 2013;67:169-173.
- Koffel E, Bramoweth AD, Ulmer CS. Increasing access to and utilization of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I): a narrative review. *J Gen Intern Med* 2018;33:955-962.
- Koo YS, Kim SM, Lee C, Lee BU, Moon YJ, Cho YW, et al. Transcranial direct current stimulation on primary sensorimotor area has no effect in patients with drug-naïve restless legs syndrome: a proof-of-concept clinical trial. *Sleep Med* 2015;16:280-287.
- Kripke DF. Chronic hypnotic use: deadly risks, doubtful benefit. Review Article. *Sleep Med Rev* 2000;4:5-20.
- Lanza G, Cantone M, Aricò D, Lanuzza B, Cosentino FII, Paci D, et al. Clinical and electrophysiological impact of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation on the sensory-motor network in patients with restless legs syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418759973.
- Lanza G, Cantone M, Lanuzza B, Pennisi M, Bella R, Pennisi G, et al. Distinctive patterns of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2015;19:39-50.
- Lee S, Cheong YS, Park EW, Choi EY, Yoo HK, Kang KH, et al. Prevalence of sleep disorder and associated factors in family practice. *Korean J Fam Med* 2010;31:837-844.
- Lin J, Liu X, Li H, Yu L, Shen M, Lou Y, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on sleeping quality and mood status in drug dependent male inpatients during abstinence. *Sleep Med* 2019;58:7-12.
- Lin YC, Feng Y, Zhan SQ, Li N, Ding Y, Hou Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of restless legs syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:1728-1731.
- Liu C, Dai Z, Zhang R, Zhang M, Hou Y, Qi Z, et al. Mapping intrinsic functional brain changes and repetitive transcranial magnetic stimulation neuromodulation in idiopathic restless legs syndrome: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Sleep Med* 2015;16:785-791.
- McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R Jr, Kimball J, Boggs N, Lasater B, et al. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med* 2010;11:822-827.
- Melo-Silva CA, Gakwaya S, Rousseau E, Sériès F. Consecutive transcranial magnetic stimulation twitches reduce flow limitation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol* 2013a;98:1366-1375.
- Melo-Silva CA, Borel JC, Gakwaya S, Sériès F. Acute upper airway muscle and inspiratory flow responses to transcranial magnetic stimulation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol* 2013b;98:946-956.
- Minichino A, Bersani FS, Spagnoli F, Corrado A, De Michele F, Calò WK, et al. Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves sleep quality in euthymic bipolar patients: a brief report. *Behav Neurol* 2014;2014:876521.
- Nardone R, Höller Y, Brigo F, Tezzon F, Golaszewski S, Trinka E. Transcranial magnetic stimulation and sleep disorders: pathophysiological insights. *Sleep Med* 2013;14:1047-1058.
- Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, Orioli A, Saltuari L, Trinka E, et al. Involvement of central sensory pathways in subjects with restless legs syndrome: a neurophysiological study. *Brain Res* 2021;1772:147673.
- Nitsche MA, Paulus W. Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restor Neurol Neurosci* 2011;29:463-492.
- Nowicki Z, Grabowski K, Cudała WJ, Nowicka-Sauer K, Zdrojewski T, Rutkowski M, et al. Prevalence of self-reported insomnia in general population of Poland. *Psychiatr Pol* 2016;50:165-173.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what

- we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97-111.
- Pack AI, Maislin G, Staley B, Pack FM, Rogers WC, George CF, et al. Impaired performance in commercial drivers: role of sleep apnea and short sleep duration. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:446-454.
- Pellicciari MC, Cordone S, Marzano C, Bignotti S, Gazzoli A, Miniusi C, et al. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep. *Front Hum Neurosci* 2013;7:433.
- Quan SF, Gersh BJ; National Center on Sleep Disorders Research; National Heart, Lung, and Blood Institute. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the national center on sleep disorders research and the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2004;109:951-957.
- Rosenquist PB, Krystal A, Heart KL, Demitrack MA, McCall WV. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2013;205:67-73.
- Rousseau E, Gakwaya S, Melo-Silva CA, Sériès F. Mechanical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of upper airway muscles in awake obstructive sleep apnoea subjects. *Exp Physiol* 2015;100:566-576.
- Rousseau E, Melo-Silva CA, Gakwaya S, Sériès F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of upper airway muscles during sleep in obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* (1985) 2016;121:1217-1225.
- Rye DB, Bliwise DL, Parker K, Trotti LM, Saini P, Fairley J, et al. Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABA<sub>A</sub> receptors. *Sci Transl Med* 2012;4:161ra151.
- Saeki T, Nakamura M, Hirai N, Noda Y, Hayasaka S, Iwanari H, et al. Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode. *Brain Stimul* 2013;6:390-396.
- Sánchez-Escandón O, Arana-Lechuga Y, Terán-Pérez G, Ruiz-Chow A, González-Robles R, Shkurovich-Bialik P, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep pattern and quality of life in patients with focal epilepsy. *Sleep Med* 2016;20:37-40.
- Sateia MJ. Update on sleep and psychiatric disorders. *Chest* 2009;135:1370-1379.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;34:70-81.
- Shekleton JA, Flynn-Evans EE, Miller B, Epstein LJ, Kirsch D, Brogna LA, et al. Neurobehavioral performance impairment in insomnia: relationships with self-reported sleep and daytime functioning. *Sleep* 2014;37:107-116.
- Sheng J, Xie C, Fan DQ, Lei X, Yu J. High definition-transcranial direct current stimulation changes older adults' subjective sleep and corresponding resting-state functional connectivity. *Int J Psychophysiol* 2018;129:1-8.
- Singh M, Drake CL, Roehrs T, Hudge DW, Roth T. The association between obesity and short sleep duration: a population-based study. *J Clin Sleep Med* 2005;1:357-363.
- Song P, Lin H, Li S, Wang L, Liu J, Li N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates time-varying electroencephalography (EEG) network in primary insomnia patients: a TMS-EEG study. *Sleep Med* 2019;56:157-163.
- Sonmez AI, Kucuker MU, Lewis CP, Kolla BP, Doruk Camsari D, Vande Voort JL, et al. Improvement in hypersomnia with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: preliminary evidence from an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020;97:109763.
- Stranges S, Tigbe W, Gómez-Olivé FX, Thorogood M, Kandala NB. Sleep problems: an emerging global epidemic? findings from the INDEPTH WHO-SAGE study among more than 40,000 older adults from 8 countries across Africa and Asia. *Sleep* 2012;35:1173-1181.
- Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:322-343.
- van der Werf YD, Altena E, van Dijk KD, Strijers RL, De Rijke W, Stam CJ, et al. Is disturbed intracortical excitability a stable trait of chronic insomnia? a study using transcranial magnetic stimulation before and after multimodal sleep therapy. *Biol Psychiatry* 2010;68:950-955.
- Vines BW, Cerruti C, Schlaug G. Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci* 2008;9:103.
- Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016;165:103-112.
- Wu H, Lv J, Liu M, Wu Y, Qu Y, Ji L, et al. The long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of intractable insomnia. *Sleep Med* 2021;85:309-312.
- Zhang YP, Liao WJ, Xia WG. Effect of Acupuncture Cooperated with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic insomnia: a randomized clinical trial. *Curr Med Sci* 2018;38:491-498.
- Zhou Q, Yu C, Yu H, Zhang Y, Liu Z, Hu Z, et al. The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia. *Sleep Med* 2020;70:17-26.