

## 강박장애에 대한 경두개 직류자극술의 적용

공군교육사령부 기지병원,<sup>1</sup> 연세대학교 대학원 의학과,<sup>2</sup> 연세대학교 의과대학 정신과학교실, 의학행동과학연구소<sup>3</sup>

부영준<sup>1,2</sup> · 김세주<sup>3\*</sup>

## Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder

Young Jun Boo, MD<sup>1,2</sup> and Se Joo Kim, MD, PhD<sup>3</sup>

Air Force Education and Training Command Base Hospital<sup>1</sup>, Jinju, Graduate School<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Department of Psychiatry and Institute of Behavioral Science in Medicine<sup>3</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### ABSTRACT

Treating obsessive-compulsive disorder (OCD) is a difficult challenge since less than a half of the OCD patients show a significant treatment response to 1st line treatment. Therefore, various treatment tools including brain stimulation methods have been studied to solve the treatment-resistance of OCD. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is one of the emerging treatment options for OCD. In this review, literatures on tDCS for OCD treatment were evaluated by assessing the treatment effects and safety issues. In most studies, tDCS caused a significant improvement in treatment-resistant OCD without serious adverse event, although its settings including electrode positions and polarity remain unestablished. Further studies are needed to develop protocols for applying tDCS in OCD and to strengthen the evidence of its efficacy. (Anxiety and Mood 2021;17(1):1-11)

KEY WORDS : Obsessive-compulsive disorder (OCD) · Transcranial direct current stimulation (tDCS) · Non-invasive brain stimulation.

### 서 론

강박장애는 평생 유병률이 1.3% 정도로 흔한 정신 질환 중 하나이다.<sup>1</sup> 국내에서 진행된 역학 연구에서도 강박장애의 평생 유병률은 0.8%, 아임상형 강박장애(subclinical OCD)는 6.6%에 달하는 것으로 조사되었다.<sup>2</sup> 비교적 흔한 질환임에도 강박장애의 치료 저항성은 매우 높은 편이다. 1차 치료인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 및 인지행동치료(cognitive-behavioral therapy, CBT)를 병합하는 경우에도 임상적으로 유의미한 수준의 반응을 보이는 경우는 43.0% 정도로 매우 낮으며,<sup>3</sup> 치료 저항성 강박증상에 대한 치료적 대안으로 반복적 경두개자극술

극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)과 같은 비침습적 뇌자극치료(non-invasive brain stimulation)나 뇌심부자극술(deep brain stimulation, DBS)과 같은 수술적 중재가 고려되고 있다.<sup>4,5</sup> 이 중 rTMS, 경두개 직류자극술(transcranial direct current stimulation, tDCS)을 포함한 비침습적 뇌자극치료는 비교적 간편하고 안전한 장점이 있어 우울증을 비롯한 여러 정신질환 및 신경질환에 활용되고 있으며, 점점 그 적응증을 넓혀 가고 있다.<sup>6,7</sup>

경두개 직류자극술은 두피에 부착한 전극을 통하여 뇌에 역치 이하(subthreshold)의 낮은 직류를 통하게 함으로써 신경막 전위(neuronal membrane potential)을 변화시키는 치료이다.<sup>8</sup> 직류를 이용하기 때문에 rTMS와 비교하여 더 깊은 부위를 자극할 수 있으며,<sup>9</sup> 경련 위험성을 오히려 낮추기도 하는 한편,<sup>6</sup> 양극을 활용하면 흥분도를 높이고, 음극을 활용하면 흥분도를 낮추는 등 극성에 따라 다른 효과를 보인다.<sup>8</sup> 만성질환에 활용되는 경우에는 다른 치료기법과 마찬가지로 유지치료가 필요한 것으로 알려져 있는데,<sup>6</sup> tDCS는 소형화가 가능하여 간단하게 진행할 수 있다는 장점이 있다. 정신과적 영

Received : January 13, 2021 / Revised : January 27, 2021

Accepted : February 9, 2021

#### Address for correspondence

Se Joo Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry and Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel : +82-2-2228-1627, Fax : +82-2-313-0891

E-mail : kimsejoo@yuhs.ac

역에서는 현재까지 주로 우울증이나 조현병에 대한 연구가 이루어져 왔다. 우울증의 경우에는 다수의 무작위 대조연구(randomized controlled trial, RCT)에서 그 효과가 입증된 바가 있으며,<sup>10,11</sup> 조현병에서도 무작위 대조연구를 통하여 tDCS가 환청을 줄인다는 연구 결과들이 보고되어왔다.<sup>12,13</sup>

한편, 최근 들어 강박장애 치료에 tDCS를 적용하려는 시도가 많이 이루어지고 있다.<sup>14-17</sup> 그 연구가 많지 않아 현재까지 발표된 체계적 분석 논문에서는 비교적 최근까지도 그 효과성에 대해 결론을 내리지 못하는 경우가 대부분이었으나,<sup>18-20</sup> 2020년 7월 발표된 근거-기반 tDCS 치료지침(evidence-based tDCS guideline)에서 비록 낮은 근거 수준이지만 강박장애에 대하여 전-보조운동영역(pre-supplementary motor area, pre-SMA)를 표적으로 양극 tDCS를 적용하는 것을 Level C(possibly effective)의 근거 수준으로 채택하였다.<sup>6</sup> 하지만 강박장애에 tDCS를 활용한 실험연구의 상당수가 최근 1~2년 간에 발표되었기 때문에 해당 치료지침은 최근 발표된 무작위대조연구들을 포함하지 못하였고, 최근의 종설<sup>18-20</sup>들이 포함하고 있는 연구들 역시 한 두 개의 무작위 대조연구만을 포함하고 있는 등 분석대상이 매우 제한적이다. 이에 따라 본 종설에서는 최신 연구들을 포함하여 현재까지 발표된 강박장애에서의 tDCS 연구들을 살펴보고 강박장애에 치료에 있어 tDCS의 활용 가능성에 대하여 고찰해 보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 연구논문의 수집 방법과 선택

강박장애에 대한 tDCS 치료에 대한 논문은 PubMed, SCOPUS, Web of Science, CINAHL에서 검색 하였다. 검색의 키워드는 medical subject headings 2021(MeSH 2021)<sup>21</sup>을 기반으로 선정하였으며, 활용된 MeSH 용어와 각각의 데

이터베이스에 따른 키워드는 Table 1에 제시하였다. 각각의 데이터베이스에서 연도와 무관하게 얻어진 결과 중 초록 검토를 통하여 주제에 적합한 논문을 선별해 분석하였다. 강박장애에 tDCS를 적용한 연구의 수가 제한되기에, 영문으로 제공되고 동료심사(peer-review)를 거쳐 출판되는 논문들에 한하여 최대한 많은 수의 연구 및 증례를 포함하고자 하였다. 이중 대부분의 연구는 PubMed에서 추출되었고, 중복되지 않은 2개의 실험연구가 Web of Science 검색을 통해 추출되었다. 이를 통하여 무작위 대조연구(randomized controlled trial, RCT) 4개를 포함하여 치료 효과 및 치료 후 변화를 평가하는 것을 목적으로 하는 실험 연구 총 12개와, 9건의 증례 보고(case-report)에 포함된 13개의 증례, 최근 발표된 근거-기반 tDCS 치료지침 1개 및 체계적 문헌고찰(systematic review) 논문을 분석 대상으로 선별하였다. 연구의 중요도를 고려하여 분석은 무작위 임상시험연구를 포함한 실험 연구를 중점적으로 다루었으며, 발표된 증례를 시사점에 따라 같이 다루었다. 실험 연구와 증례 보고에 대한 분석 내용은 각각 Table 2와 3에 기술하였다.

## 고 찰

### 전극의 극성 및 자극 위치에 따른 tDCS의 효과

tDCS를 이용한 뇌자극부위는 주로 질환의 병태생리에 맞추어 결정된다. 이에 따라 강박장애에서는 전-보조운동영역(pre-supplementary motor area, pre-SMA),<sup>15,22</sup> 안와전두피질(orbitofrontal cortex, OFC),<sup>14</sup> 배외측 전전두피질(dorso-lateral prefrontal cortex, DLPFC)<sup>17</sup> 등이 tDCS 연구의 주된 자극 부위가 되고 있으며, 치료 효과가 보고되었다. 강박증상 개선효과를 나타낸 13개의 이전 연구를 토대로 da Silva 등<sup>23</sup>이 분석한 바에 따르면, 전극 부착 부위는 연구에 따라 매우

**Table 1.** Used MeSH terms and search strategies per database

MeSH terms	Transcranial direct current stimulation, Obsessive-compulsive disorder		
Database	Search keyword	Search result	Date of search
PubMed	('transcranial direct current stimulation' OR 'tDCS') AND ('Obsessive-compulsive disorder' OR 'OCD')	64	19 December 2020
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY (('transcranial AND direct AND current AND stimulation' OR 'tdcs') AND ('obsessive-compulsive AND disorder' OR 'ocd' ))	141	19 December 2020
Web of science	Tl=((transcranial direct current stimulation) OR tDCS) AND (obsessive-compulsive disorder OR ocd)) OR AB=((transcranial direct current stimulation' OR tDCS) AND (obsessive-compulsive disorder OR ocd)) OR AK=((transcranial direct current stimulation' OR tDCS) AND (obsessive-compulsive disorder OR ocd))	49	19 December 2020
CINAHL	('transcranial direct current stimulation' OR 'tDCS') AND ('Obsessive-compulsive disorder' OR 'OCD')	16	19 December 2020

MeSH : medical subject headings, tDCS : transcranial direct current stimulation, OCD : obsessive-compulsive disorder

**Table 2.** Experimental studies using tDCS for obsessive-compulsive disorder

Author (year)	Study design	Clinical characteristics	tDCS treatment		Medication	Efficacy	Safety issues
			Anode/ cathode position	Parameters			
Randomized controlled trial							
Yoosefee et al. (2020) <sup>17</sup>	Randomized, double-blind, sham-controlled (58)	YBOCS >15 Exclusion criteria -concurrent CBT, no prior SSRI response	Anode : left DLPFC (Fp3) Cathode : right orbitofrontal cortex (Fp8)	2 mA, 20 min, 24 sessions (3 sessions/week, 8 weeks) Sham : 2 mA, 30 sec	Fluoxetine 40 mg/d	No differences	Well tolerated, with minor adverse events (2 redness, 6 irritation)
Gowda et al. (2019) <sup>15</sup>	Randomized, double blinded, sham controlled (25)	YBOCS ≥ 16 Right-handed Failure of at least one SSRI ≥ 3 months. Exclusion criteria -concurrent CBT	Anode : left Pre-SMA Cathode : right supra-orbital area	2 mA, 20 min, 10 sessions (twice a day for 5 days) Sham : 2 mA, 40 sec+small pulse every 550 ms	Yes (maintained)	Greater reduction of YBOCS score in tDCS group : -5.41 vs -3.23	Well tolerated, without drop-out due to side effects
Baffion et al. (2019) <sup>14</sup>	Randomized, double blinded, sham controlled (21)	YBOCS >16 Right-handed Failure of adequate trial of SSRI ≥ 12 weeks	Cathode : left OFC Anode : right Cerebellum	2 mA, 20 min, 10 sessions (twice a day for 5 days) Sham : 2 mA, 40 sec+small pulse every 550 ms	Yes (maintained)	Greater reduction of YBOCS score in tDCS group : (-4.7% vs. +2.3%) No differences after 3 months	Well tolerated, without serious adverse event
D'Urso et al. (2016) <sup>22</sup>	Randomized, controlled, partial crossover trial (12)	YBOCS ≥ 16 Failure of at least on SRI (or refuse to take medication)+CBT Comorbidity allowed	Anodal Pre-SMA vs. Cathodal Pre-SMA Reference : right deltoid	2 mA, 20 min, 20 sessions (once a day for 20 days)	Yes (1-discontinued)	Cathodal tDCS : YBOCS score reduced by 5.3 (20.1%) Anodal tDCS : 2 (50%) symptom worsened	Few side effects including mild headache, local tingling or itching, redness of the skin
Open-label trial							
Kumar et al. (2019) <sup>27</sup>	Open-label trial (20)	YBOCS ≥ 16 Right handed Failure of at least 1 SSRI or CBT	Cathode : SMA Anode : right occipital area	2 mA, 20 min, 20 sessions (twice a day for 10 days)	Yes (maintained)	16.7% reduction of YBOCS score	minor adverse events (2 headache, 3 tingling sensations, 2 mild heaviness in head)

-11  
08  
11  
011

**Table 2.** Experimental studies using tDCS for obsessive-compulsive disorder (continued)

Author (year)	Study design	Clinical characteristics	tDCS treatment			Medication	Efficacy	Safety issues
			Anode/ cathode position	Parameters				
Harika-Germaneau et al. (2019) <sup>28</sup>	Open-label trial (21)	YBOCS ≥20 No information about handedness Failure of two 12-week treatments of SSRIs+CBT	Cathode : bilateral SMA (sagittal midline anterior to Cz)  Anode : right orbitofrontal area (FP2)	2 mA, 30 min, 10 sessions (twice a day for 5days)	Yes (7-drug free)	26.4% reduction of YBOCS score (6 responders >35% reduction)  Effects lasted after 1, 3 months	Minor adverse events (including mild tingling sensation-62.4%, skin redness-45.7%, burning sensation-19% etc.)	
Najafi et al. (2017) <sup>38</sup>	Open-label trial (42)	No YBOCS criteria Failure of two SSRIs+CBT	Target : Cingulate region  Cathode : supraorbital regions and FP2  Anode : parietal, temporal, occipital areas (P1, C3, T7)	2-3 mA, 30 min, 15 sessions (once a day for 15days)	Yes (no specific data)	63.6% reduction of YBOCS score after 15 sessions (29.1 to 10.6)  Effects lasted after 1, 3 months	No major side effects	
Balfion et al. (2016) <sup>32</sup>	Open-label trial (8)	YBOCS >16 Right handed Failure of at least 2 SSRI trials+CBT	Cathode : left OFC (FP1)  Anode : right cerebellum	2 mA, 20 min, 10 sessions (twice a day for 5 days)	Yes (1-drug free)	26.4% reduction of YBOCS score (3 responders >35% reduction)  Effects lasted after 3 months	Minor adverse event (1 skin lesion over cathode - spontaneously resolved)	
Dinn et al. (2016) <sup>33</sup>	Open-label trial (4)	No YBOCS criteria Failure of psychotherapy and medication	Cathode : right OFC  Anode : left DLPFC	2 mA, 20 min, 15 sessions (once a day)	Yes	23.3% reduction of OCI total score (156.8 to 120.4)	Generally mild or absent	
Dadashi et al. (2020) <sup>16</sup>	Quasi-experimental design (26)	No YBOCS criteria No criteria on previous treatment	Cathode : left orbitofrontal cortex (FP1)  Anode : right cerebellum	2 mA, 20 min, 10 sessions (once a day)	Yes (standard dose of SSRIs)	22.1% reduction of YBOCS score in tDCS group (28.5 to 22.2)	No data	
tDCS vs. CBT							CBT is effective than tDCS	

**Table 2.** Experimental studies using tDCS for obsessive-compulsive disorder (continued)

Author (year)	Study design	Clinical characteristics	tDCS treatment		Medication	Efficacy	Safety issues
			Anode/ cathode position	Parameters			
Todder et al. (2018) <sup>45</sup> Single session trial	Sham-controlled, crossover design (12)	No YBOCS criteria Failure of at least 2 serotonergic agents	Active (anodal)/ cathodal) : FPz  Reference : right shoulder	2 mA, 20 min, single sessions  Anodal vs. Cathodal, Sham	Yes (maintained)	Cathode tDCS : significant reduction in VAS score on anxiety	Mild and transient (1 facial pain and toothache, 1 headache, 1 shoulder pain)
Ghaffari et al. (2017) <sup>37</sup> Single session EEG trial	Case-control design (8)	No YBOCS criteria No criteria on previous treatment	Anode : left DLPFC  Cathode : right DLPFC	2 mA, 15 min, single session	6 drug-free, 2 with medication	Reduction of the power of delta, theta band  EEG activity after tDCS became particularly similar to normal	No data

tDCS : transcranial direct current stimulation, YBOCS : Yale Brown obsessive compulsive scale, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, GBT : cognitive behavioral therapy, DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex, SMA : supplementary motor area, OFC : orbitofrontal cortex, OCI : Obsessive-compulsive inventory, EEG : electroencephalogram

다양하게 적용되었다. 해당 연구에서는 전전두피질(prefrontal cortex)를 중심으로 하여 전기장(electric field)가 형성되도록 하는 패턴과 뇌영역들 전반을 감싸는 패턴의 두 가지 주요 패턴이 있었다고 보고하였다. 그러나 아직은 연구의 수가 충분치 않아 현재까지도 표준이 되는 뇌자극부위는 명확히 정립되지 않은 상태이다.

tDCS의 효과는 부착 전극의 극성에 따라서도 차이를 보인다. 일반적으로 tDCS의 양극(anode)은 피라미드 뉴런(pyramidal neuron)의 탈분극(depolarization)을 유도하여 흥분성을 높이는 효과를 보이며, 음극(cathode)은 과분극(hyperpolarization)을 유도하여 흥분성을 낮추는 기능을 한다.<sup>8</sup> 자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy, MRS)을 통한 연구에서는 양극, 음극 tDCS가 모두 GABA 농도를 낮추었고, 음극 글루타메이트 신경(glutamatergic neuron)의 활성도를 낮추었다.<sup>24</sup> 지금까지 보고된 각 자극 부위에 따른 강박장애 tDCS 연구를 살펴보면 다음과 같다.

### 전-보조운동영역(pre-supplementary motor area, pre-SMA)

fMRI를 이용한 연구에서 강박장애 환자에서 반응 억제와 관련된 부분인 pre-SMA 영역의 기능 이상이 관찰된 바 있다.<sup>25,26</sup> Pre-SMA를 표적으로 한 tDCS 연구는 양극 tDCS (anodal tDCS), 음극 tDCS(cathodal tDCS)를 활용한 연구가 모두 보고되었다.

먼저 Gowda 등<sup>15</sup>은 25명의 치료저항성 강박장애 환자를 대상으로 한 무작위, 이중맹검, 거짓자극대조연구에서 좌측 pre-SMA를 표적으로 양극 tDCS를 활용하였을 때 대조군에 비해 유의한 YBOCS 점수 감소를 보고하였으나, D'Urso 등<sup>22</sup>은 양측 pre-SMA를 표적으로 한 양극 tDCS에서는 YBOCS 점수가 오히려 증가하였고, 음극 tDCS에서 YBOCS가 감소하였다고 보고하였다.

개방연구에서 역시 양측 pre-SMA를 표적으로 음극 tDCS를 활용하였을 때 강박증상이 개선되었다는 보고가 다수 있으나,<sup>27,28</sup> 좌측 pre-SMA에 대한 양극 tDCS의 경우에도 강박증상이 개선되었다는 증례 보고들이 있어<sup>29,30</sup> pre-SMA에 대한 tDCS 적용을 어떠한 극으로, 어떠한 위치에 적용하는 것이 적합한지에 대한 결론을 짓기 위해서는 추후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 최근 출판된 tDCS 치료 지침에서는 부분교차설계(partial-cross over design)였던 D'Urso 등<sup>22</sup>의 연구보다 거짓자극대조연구였던 Gowda 등<sup>15</sup>의 연구를 더 높은 근거 수준으로 보아 강박장애에 pre-SMA를 표적으로 양극 tDCS를 적용하는 것을 Level C(possibly effective)로 채택하였다.<sup>6</sup>

**Table 3.** Case-reports using tDCS for obsessive-compulsive disorder

Author (year)	Demographic characteristics (gender/age)	Clinical characteristics	tDCS treatment		Medication	Efficacy	Safety issues
			Anode/cathode position	Parameters			
OCD without comorbidity							
Palm et al. (2017) <sup>35</sup>	Male/31	YBOCS total score : 40 Failure of SSRI, tricyclics, antipsychotics, benzodiazepines, CBT	Cathode : right DLPFC Anode : left DLPFC	2 mA, 30 min, 20 sessions (twice a day for 10days)	Yes	22% reduction of YBOCS score (40 to 31)	Well tolerated
D'Urso et al. (2016) <sup>46</sup>	Female/33	YBOCS total score : 34 Failure of 6 months CBT, paroxetine+alprazolam for 5 months 20% reduction of YBOCS with clomipramine but withdrawal due to side effect	Active (anodal/cathodal) : bilateral pre-SMA (anterior to Cz) Reference : right deltoid	2 mA, 20 min, 20 sessions (once a day)	No	Cathodal tDCS 10 sessions : symptom improved (38 to 24) Anodal tDCS 10 sessions : symptom worsened (34 to 38).	No adverse event
Mondino et al.(2015) <sup>34</sup>	female/52	YBOCS total score : 36.5 Failure of several SSRIs, clomipramine, aripiprazole, CBT	Cathode : left OFC (FP1) Anode : right occipital cortex (O2)	2mA, 20min, 10sessions(twice a day for 5days)	Yes	26% reduction of YBOCS score(36.5 to 27) after 1month	No adverse event
OCD with comorbidity							
Verma et al. (2018) <sup>43</sup>	Male/32	YBOCS total score : 31 Failure of several SSRIs	Cathode : supplementary motor cortex Anode : right occipital region	2 mA, 20 min, 10 sessions (twice for 10days) +10 additional sessions	Yes	22.6% reduction of YBOCS score (31 to 24), decreased to 17 after additional sessions	No data
Parikar et al. (2019) <sup>42</sup>	Male/26	YBOCS total score : 31 Failure of sertraline, mirtazapine, rTMS IQ 68	Anode : Pre-SMA (FCz) Cathode : Fz, FC3, FC4, CPz	2 mA, 20 min, 20 sessions (twice a day for 10 days)	Yes	29% reduction of YBOCS score (31 to 22)	No affective side effects
with bipolar affective disorder	Male/18	YBOCS total score : 25 Manic symptoms with SSRIs Failure of several medications IQ 73			Yes	64% reduction of YBOCS score (25 to 9)	
	Male/34	YBOCS total score : 38 tDCS with treatment initiation		2 mA, 20 min, 10 sessions (twice a day for 5 days)	Yes	45% reduction of YBOCS score (38 to 21)	



**Table 3.** Case-reports using tDCS for obsessive-compulsive disorder (continued)

Author (year)	Demographic characteristics (gender/age)	Clinical characteristics	tDCS treatment		Medication	Efficacy	Safety issues
			Anode/ cathode position	Parameters			
Silva et al. (2016) <sup>44</sup>	Male/37	OCD with comorbid social phobia and generalized anxiety disorder YBOCS total score : 38 Failure of several SSRIs	Cathode : bilateral supplementary motor cortex	2 mA, 30 min, 20 sessions (once a day)	Yes	18% reduction of YBOCS score (38 to 31) after 6 months	Well tolerated
	Male/31	OCD with depressive and psychotic symptoms YBOCS total score : 40 Failure of SSRIs+neuroleptics, CBT	Anode : deltoid		Yes	55% reduction of YBOCS score (40 to 18) after 6 months	
Hazari et al. (2016) <sup>30</sup>	Male/24	OCD with episodic nature, comorbid with depressive symptoms YBOCS total score : 1st episode-13, 2nd episode -23 Previously recovered with medication+ECT	Anode : left pre-SMA/SMA (Fz)  Cathode : right supraorbital area	2 mA, 20 min, 20 sessions (twice a day for 10days)	Yes	1st episode : significant improved  2nd episode : 69.5% reduction of YBOCS score (23 to 7)	Small erythematous lesion on the site of stimulation
Narayanaswamy et al. (2015) <sup>29</sup>	Female/39	OCD YBOCS total score : 25 Failure of SSRIs+CBT	Anode : left pre-SMA/SMA (Fz)	2 mA, 20 min, 20 sessions (twice a day for 10days)	Yes	40% reduction of YBOCS score (25 to 15)	No data
	Male/24	OCD with comorbid social anxiety disorder and mild depression YBOCS total score : 25 Failure of several SSRIs, clomipramine	Cathode : right supraorbital area		Yes	46.7% reduction of YBOCS score (25 to 16)	
Volpato et al. (2013) <sup>36</sup>	Male/35	OCD with comorbid major depressive episode and generalized anxiety disorder YBOCS total score : 22 Failure of anti-obsessional drugs(no data), CBT	tDCS+sham tDCS +(rTMS+sham rTMS)  Cathode : left DLPFC (F3)  Anode : posterior neck-base	2 mA, 20 min, 10 sessions (twice a day for 5 days)	Yes	No change in YBOCS score after tDCS, but depression and anxiety improved.  Reduction of interhemispheric imbalance was detected in fMRI	No data

tDCS : transcranial direct current stimulation, OCD : obsessive-compulsive disorder, YBOCS : Yale Brown obsessive compulsive scale, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, CBT : cognitive behavioral therapy, DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex, SMA : supplementary motor area, OFC : orbitofrontal cortex, rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation, ECT : electroconvulsive therapy, fMRI : functional magnetic resonance imaging

**안와전두피질(orbitofrontal cortex, OFC)**

강박장애 환자에서 OFC 활성이 증가<sup>31</sup>되어 있다는 점에서 착안하여, OFC를 표적으로 한 음극 tDCS(cathodal tDCS) 연구들이 있다. Bation 등<sup>14</sup>은 치료저항성을 보이는 강박장애 환자 21명을 대상으로 한 무작위, 이중맹검, 거짓자극대조연구(randomized, double blinded, sham controlled trial)를 통하여, 10 세션을 시행한 직후에 좌측 OFC에 대한 음극 tDCS 적용 후 tDCS 환자군이 거짓자극 환자군에 비해 예일 브라운 강박척도(Yale-Brown obsessive compulsive scale, YBOCS) 점수가 더 많이 감소했음을 보고하였다. 하지만 이러한 변화가 12주 뒤에도 지속되지는 않아 유지효과는 없는 것으로 보였다. 다만 해당 연구에서 3개월 후 YBOCS 점수의 평균이 각각 치료군에서 25.90, 거짓자극군에서 28.27로 치료군이 낮게 측정되었고, 이전에 동일한 연구 그룹에 의해 8명을 대상으로 진행되었던 개방연구(open-label trial)<sup>32</sup>에서는 증상 개선 효과가 3개월 동안 지속되었다는 점을 고려하였을 때 장기적인 효과에 대해서는 더 많은 근거가 확보되어야 할 것으로 생각된다. 그 외 4명을 대상으로 우측 OFC에 대한 음극 tDCS를 적용한 개방연구<sup>33</sup>에서 치료저항성 강박장애 환자에서 증상 개선 효과를 보였다. 치료저항성 강박장애에서 좌측 OFC 부위의 음극 tDCS의 효과에 대한 증례 보고도 있었다.<sup>34</sup>

**배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)**

DLPFC의 경우에는 OFC와 반대로 강박장애에서 활성 저하가 보고 되었다.<sup>31</sup> 이를 근거로, DLPFC의 활성을 높이기 위한 목적으로 tDCS가 적용되었다.<sup>17,33</sup> Dinn 등<sup>33</sup>은 좌측 DLPFC를 양극(anode)으로, 우측 OFC를 음극(cathode)으로 하여 시행한 tDCS에서 강박증상이 감소하였음을 보고하였다. Yoosefee 등<sup>17</sup> 역시 무작위, 이중맹검, 거짓자극대조연구에서 좌측 DLPFC를 양극으로, 우측 OFC를 음극 tDCS 연구를 진행하였으나, 해당 연구는 치료 저항성의 과거력이 없는 환자를 대상으로 플루옥세틴(flouxetine) 투약군과 투약에 tDCS를 추가한군의 효과 차이를 본 연구로 두 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았다.<sup>17</sup> 그 외에 치료저항성 강박장애에서 좌측 DLPFC를 양극으로, 우측 DLPFC를 음극으로 하여 tDCS를 적용하였을 때 강박증상의 개선이 있었다는 증례가 보고되었다.<sup>35</sup> 치료저항성 강박장애에 대한 또 다른 증례보고에서는 음극을 DLPFC, 양극을 뒷목의 기저부(posterior neck-base)으로 하였을 때 증상 개선 효과는 없었지만 양측 뇌 반구의 불균형이 줄어들었다.<sup>36</sup> DLPFC에서 tDCS 단일 세션의 효과를 뇌전도(electroencephalogram, EEG)로 검증한 연구에서는<sup>37</sup> 양극을 좌측 DLPFC, 음극을 우측 DLPFC에 두고 단일 세션을

적용하였을 때, YBOCS 점수 변화가 나타나지는 않았으나, 강박장애 환자군에서 정상군에 비해 높게 측정되었던 델타파와 세타파의 강도가 감소하였다.

**소뇌(Cerebellum)**

치료저항성 강박장애 환자를 대상으로 한 무작위, 이중맹검, 거짓자극대조연구에서 양극을 우측 소뇌, 음극을 좌측 OFC에 부착하여 tDCS를 시행하였을 때 강박증상이 대조군에 비해 유의하게 감소되었다.<sup>14</sup> 이 연구에서는 이런 결과가 강박장애에서의 소뇌 기능 이상을 반영한 것이라고 추정하였다. 그러나 음극을 OFC에 부착한 것의 효과를 배제할 수 없었기 때문에 소뇌의 영향을 결론 짓기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 개방 연구에서도 OFC를 표적으로 음극 tDCS를 이용한 보고가 있었으나 해당 연구는 치료저항성과 무관하게 환자를 모집하여 tDCS와 인지행동치료(cognitive behavioral therapy, CBT)의 효과를 비교한 연구로 CBT와 비교해 효과가 떨어지는 것으로 나타났으며, SSRI 투약을 병행하고 있었기 때문에 tDCS 자체의 효과는 평가할 수 없었다.<sup>16</sup>

**tDCS 전류의 크기 및 세션 당 시간, 총 세션 수**

tDCS에 사용되는 프로토콜은 적용되는 질환에 따라 다르지만, 일반적으로 1~2 mA 정도의 전류를 세션당 10~30분 동안 적용하며, 적게는 5 세션에서 많게는 30 세션까지 진행한다.<sup>6</sup> 강박장애에서는 양극, 음극에 각각 3개의 전극을 활용하여 전류의 범위를 2~3 mA로 설정한 하나의 개방 연구<sup>38</sup>를 제외하고는 모두 2 mA의 전류를 이용하였으며, 각 세션 당 시간은 20~30분으로 이루어졌다.<sup>15,28</sup> 주 3회씩 8주동안, 총 24회를 시행한 한 개의 무작위 대조연구<sup>17</sup>를 제외하면, 치료 반응을 확인하는 것을 목적으로 하는 연구들에서의 세션의 수는 10~20회로, 하루 한 세션이나 두 세션씩 주말을 제외하고, 주 5일 연속적으로 시행하는 방식으로 진행되었다.<sup>14,15,22</sup> 가장 적은 용량(dose)을 택한(2 mA, 세션 당 20분, 10 세션) 무작위 대조 연구에서도 효과가 보고되었으나,<sup>14,15</sup> 분석 대상이었던 어떠한 연구에서도 심각한 부작용이 보고되지는 않았으므로, 적용 용량은 어느 정도 가변적일 수 있을 것으로 보인다.

**tDCS 효과의 지속성**

만성질환에 tDCS를 적용하였을 때, 질환 별로 그 정도에 차이는 있으나 길게는 시행 6개월 후까지도 그 효과가 확인된 보고들이 있다.<sup>6</sup> 강박장애 환자를 대상으로 한 연구 중에서도, 아직 수가 많지는 않으나 tDCS 세션을 시행한 후 효과의 지



속성을 확인한 몇몇 연구들이 있다. Bation 등<sup>32</sup>은 8명을 대상으로 음극을 좌측 OFC로, 양극을 우측 소뇌로 한 tDCS를 진행하였을 때 그 효과가 3개월 이후에도 지속된다고 보고하였으나, 이후 동일한 tDCS를 이용하여 진행한 RCT<sup>14</sup>에서는 3개월 이후 측정하였을 때 통계적으로 유의미한 효과를 관찰하지 못하였다. Harika-Germaneau 등<sup>28</sup>은 양측 SMA를 표적으로 한 음극 tDCS 개방연구에서 급성 효과가 1개월, 3개월 이후에도 지속되었다고 보고하였으며, Najafi 등<sup>38</sup> 역시 대상회(Cingulate)를 표적으로한 음극 tDCS 연구에서 그 효과가 1개월, 3개월 이후에도 나타났다고 보고하였다. 이를 토대로 고려하였을 때, tDCS의 지속효과에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

### 강박장애에 대한 tDCS 활용의 안전성

타 질환에 대한 치료를 포함하여 일반적으로 보고된 tDCS의 안전성

tDCS는 비교적 안전한 시술로 간주되고 있으며, 모든 질환에 대한 tDCS 연구 158개를 메타분석한 논문에 따르면, 가려움, 저림, 화끈거리는 느낌 등의 감각이상 및 발적 만이 통계적으로 유의한 차이를 보이는 부작용이었다.<sup>39</sup> 하지만 동일 부위에 반복해서 자극을 가하게 되면 화상의 위험이 증가하고, 자극 부위 통증을 호소하는 경우 해당 부위에 화상이 발생할 수 있다는 신호가 될 수 있다는 보고가 있으므로, 전극 부착 부위에 통증이 발생하는지에 대해서는 관찰이 필요할 수 있다.<sup>10</sup> 이에 더하여 뇌전증(epilepsy) 환자에서 음극 tDCS의 경우 안전하고 경련 발작(seizure)을 줄이는 데에도 효과적인 반면, 양극 tDCS의 경우 뇌의 활동성을 증가시키므로 유의가 필요하다.<sup>6</sup> 양극성장애 환자를 대상으로 한 RCT 연구에서는 tDCS가 조증/경조증 삽화로의 전환률을 증가시키지 않았으나, 증례보고에서는 tDCS 이후 조증/경조증 삽화로 전환된 사례들이 보고되어 추가적인 연구가 필요하다.<sup>40</sup> 임신한 환자에서는 아직 연구가 부족하여 안전성이 완전히 확립되지는 않았으나, 20명의 우울증 산모를 대상으로 한 무작위 대조연구에서는 거짓(sham) 자극과 비교하여 유의미한 부작용이 확인되지 않았으며, 출산 후 신생아에게서도 부작용이 관찰되지 않았다.<sup>41</sup>

### 강박장애 연구를 통해 확인된 tDCS의 안전성

검색 시점까지 강박장애를 대상으로 보고된 tDCS 연구 및 발표된 사례에서는 tDCS 치료를 중단할 정도의 심각한 부작용은 보고되지 않았다. 보고된 tDCS의 주된 부작용으로는 심하지 않은 전극 부착 부위의 발적, 가려움 및 두통이 있었

다.<sup>14,17,22,27,28</sup> 강박장애와 양극성장애가 동반된 경우에도 기분과 관련된 부작용이 없었다고 보고된 바가 있다.<sup>42</sup> 다만 심하지 않은 수준의 급성 기분 변화(acute mood change)가 적게나마(전체 세션의 0.5%) 보고된 연구도 있으므로, 다소 주의가 필요할 것으로 생각된다.<sup>28</sup>

### 기존의 연구결과에 근거한, 강박장애에서 tDCS의 사용의 적응증 제안

#### 기존 치료와 tDCS의 효과 비교를 통한 적응증 분석

최근 들어 강박장애에서의 tDCS 효과를 보고한 연구가 계속해서 발표됨에 따라, 기존 치료와 tDCS의 효과를 비교한 연구들이 진행되고 있다. 이전 치료 저항성을 보이지 않았던 환자를 대상으로 한 RCT 연구에서는 플루옥세틴 40 mg/day 투약과 tDCS를 같이 시행하였을 때 투약만 시행한 환자군과 비교하여 추가적인 이득이 없는 것으로 보고되었다.<sup>17</sup> 또한, 한 연구에서는 SSRI와 tDCS를 병행한 환자군의 치료효과가 SSRI와 CBT를 병행한 환자군보다 떨어진다는 것이 보고되었다.<sup>16</sup>

현재 진행된 대부분의 연구는 치료저항성을 보이는 환자에서 이루어졌으며, 치료저항성을 보이는 환자에서 추가적인 치료로서 활용되었을 때 그 효과가 보고되었다. 치료저항성을 보이지 않은 환자들을 대상으로 한 연구는 최근에 진행되기 시작한 연구로, 아직 충분한 연구가 이루어지지 않았다. 추후 약물 치료나 인지행동치료가 어려운 환자에서 초기 치료로 진행하였을 때 어떠한 효과가 있는지에 대한 추가적인 연구를 통하여 그 단독 효과를 살피는 것이 필요할 것으로 생각된다.

#### 기타 정신질환이 동반된 강박장애에서의 tDCS의 활용

강박장애에서 진행된 tDCS 연구 중 대다수에서 정신병적 장애(psychotic disorder) 나 양극성 장애의 과거력이 있는 경우는 연구 대상에서 제외되어, 사례 보고를 통하여 확인하였다. 클로자핀(Clonzapine) 사용 후 강박증상이 발생한 만성 조현병 환자에서 SMA를 표적으로 음극 tDCS를 사용한 경우, 정신병적 증상을 악화시키지 않으면서 강박증상이 줄어들었다는 보고가 있다.<sup>43</sup> 또한, 정신병적 증상을 동반한 우울증의 기왕력이 있는 환자에서도 양측 SMA를 표적으로 한 음극 tDCS가 효과를 보였다는 보고가 있다.<sup>44</sup> 조증 삽화로 전환 문제로 SSRI를 투약하지 못하는 양극성 장애 환자의 경우에도 양측 pre-SMA를 표적으로 한 양극 tDCS 적용시 조증 삽화로 전환 없이 강박증상이 줄어들었다는 보고가 있었다.<sup>42</sup>

요 약

본 종설에서는 현재까지 진행된 강박장애에서의 tDCS의 임상연구에 대하여 체계적으로 고찰하였다. tDCS는 비침습적이고 비교적 안전한 치료법으로, 치료 저항성을 보이는 강박장애 환자를 대상으로 적용한 다수의 실험 연구 및 사례 보고에서 증대한 이상반응 없이 치료 효과를 나타내었다. 다만 최근 연구에 따르면 치료저항성이 없는 환자에 대해 기존 치료를 대체할 수 있는 수준의 효과를 보이지는 못했으므로, 치료저항성이 없는 환자에서 어느 정도의 효과를 보일 것인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 강박장애 치료에 있어서 tDCS 활용의 프로토콜은 완전히 정립되지는 않았다. 현 시점까지 출판된 문헌을 토대로 분석하였을 때 대부분의 연구는 2 mA, 세션당 20~30분, 총 10~20 세션으로 이루어졌다. 최근 출판된 근거-기반 tDCS 치료지침에서는 양극 pre-SMA tDCS를 다른 방법보다 우선 채택하였으나,<sup>6</sup> 그 극성에 따른 효과는 아직 논란의 여지가 있는 것으로 보인다. 다만, 해당 치료지침에 포함된 연구 이후에 다수의 RCT 연구들이 출판되었으므로, 연구 결과들을 종합해보면 pre-SMA를 표적으로 한 양극 tDCS 외에 좌측 OFC에 대한 음극 tDCS도 치료 방식의 후보로서 고려를 해볼 수 있을 것으로 보인다. 그 외 DLPFC와 소뇌 등도 tDCS의 표적 위치로 연구된 바가 있어 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 현재까지 진행된 연구를 바탕으로 더욱 더 많은 연구가 진행된다면 tDCS가 추후 치료 저항성 강박장애 환자에서 시도될 수 있는 치료법 중 하나로 정립될 수 있는 가능성이 높을 것으로 기대된다.

**중심 단어** : 강박장애 · 경두개 직류자극술 · 비침습적 뇌자극 치료.

■ 감사의 글

이 연구는 한국연구재단의 연구비 지원으로 이루어졌음(NRF-2018R1A2B2007714).

REFERENCES

1. Fawcett EJ, Power H, Fawcett JM. Women Are at Greater Risk of OCD Than Men: A Meta-Analytic Review of OCD Prevalence Worldwide. *J Clin Psychiatry* 2020;81.
2. Hong JP, Lee DE, Hahm BJ, Lee JY, Suh TW, Cho SJ, et al. Lifetime prevalence and comorbidity in obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in Korea. *Anxiety and Mood* 2009;5:29-35.
3. Ost LG, Havnen A, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993-2014. *Clin Psychol Rev* 2015; 40:156-169.
4. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Obsessive-Compulsive Disorder. Washington, DC: American Psychiatric Association.; 2007. Available from: [http://](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd.pdf)

5. American Psychiatric Association. Guideline watch (march 2013): practice guideline for the treatment of patients with Obsessive-Compulsive Disorder. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. Available from: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/ocd-watch.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd-watch.pdf).
6. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in neurological and psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020.
7. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1071-1107.
8. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* 2016;127:1031-1048.
9. Gomez-Tames J, Asai A, Hirata A. Significant group-level hotspots found in deep brain regions during transcranial direct current stimulation (tDCS): a computational analysis of electric fields. *Clin Neurophysiol* 2020;131:755-765.
10. Loo CK, Husain MM, McDonald WM, Aaronson S, O'Reardon JP, Alonzo A, et al. International randomized-controlled trial of transcranial direct current stimulation in depression. *Brain Stimul* 2018; 11:125-133.
11. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrione L, Moreno ML, Fernandes RA, et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2017;376:2523-2533.
12. Kantrowitz JT, Sehatpour P, Avissar M, Horga G, Gwak A, Hoptman MJ, et al. Significant improvement in treatment resistant auditory verbal hallucinations after 5 days of double-blind, randomized, sham controlled, fronto-temporal, transcranial direct current stimulation (tDCS): a replication/extension study. *Brain Stimul* 2019;12: 981-991.
13. Bose A, Shivakumar V, Agarwal SM, Kalmady SV, Shenoy S, Sreeraj VS, et al. Efficacy of fronto-temporal transcranial direct current stimulation for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Schizophr Res* 2018;195:475-480.
14. Bation R, Mondino M, Le Camus F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in patients with obsessive compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Eur Psychiatry* 2019;62:38-44.
15. Gowda SM, Narayanaswamy JC, Hazari N, Bose A, Chhabra H, Balachander S, et al. Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: a randomized, double blinded, sham controlled trial. *Brain Stimul* 2019;12:922-929.
16. Dadashi M, Asl VY, Morsali Y. Cognitive-behavioral therapy versus transcranial direct current stimulation for augmenting selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder patients. *Basic and Clinical Neuroscience* 2020;11:111-120.
17. Yoosefee S, Amanat M, Salehi M, Mousavi SV, Behzadmanesh J, Safary V, et al. The safety and efficacy of transcranial direct current stimulation as add-on therapy to fluoxetine in obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, sham-controlled, clinical trial. *BMC Psychiatry* 2020;20:570.
18. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Del Casale A. Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): a systematic review. *Curr Neuropharmacol* 2019;17:787-807.
19. Rachid F. Transcranial direct current stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder? A qualitative review of safety and efficacy. *Psychiatry Res* 2019;271:259-264.

20. da Silva RMF, Brunoni AR, Miguel EC, Shavitt RG. Transcranial direct current stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: patient selection and perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:2663-2669.
21. Medical Subject Headings 2021. U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>. [Accessed 19 December, 2020].
22. 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.
23. da Silva RMF, Batistuzzo MC, Shavitt RG, Miguel EC, Stern E, Mezger E, et al. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: an update in electric field modeling and investigations for optimal electrode montage. *Expert Rev Neurother* 2019;19:1025-1035.
24. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 2009;29:5202-5206.
25. de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld 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.
26. Banca P, Voon V, Vestergaard MD, Philippiak G, Almeida I, Pocinho F, et al. Imbalance in habitual versus goal directed neural systems during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2015;138:798-811.
27. Kumar S, Kumar N, Verma R. Safety and efficacy of adjunctive transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Indian J Psychiatry* 2019;61:327-334.
28. Harika-Germaneau G, Heit D, Chatard A, Thirioux B, Langbour N, Jaafari N. Treating refractory obsessive-compulsive disorder with transcranial direct current stimulation: an open label study. *Brain Behav* 2020;10:e01648.
29. Narayanaswamy JC, Jose D, Chhabra H, Agarwal SM, Shrinivasa B, Hegde A, et al. Successful application of add-on transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for treatment of SSRI resistant OCD. *Brain Stimul* 2015;8:65-657.
30. Hazari N, Narayanaswamy JC, Chhabra H, Bose A, Venkatasubramanian G, Reddy YC. Response to transcranial direct current stimulation in a case of episodic obsessive compulsive disorder. *J ECT* 2016;32:144-146.
31. Robbins TW, Vaghi MM, Banca P. Obsessive-compulsive disorder: puzzles and prospects. *Neuron* 2019;102:27-47.
32. Bation R, Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;65:153-157.
33. Dinn WM, Aycicegi-Dinn A, Göral F, Karamursel S, Yildirim EA, Hacıoglu-Yildirim M, et al. Treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Insights from an open trial of transcranial direct current stimulation (tDCS) to design a RCT. *Neurology Psychiatry and Brain Research* 2016;22:146-154.
34. Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Saoud M, Brunelin J. Efficacy of Cathodal transcranial direct current stimulation over the left orbitofrontal cortex in a patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J ECT* 2015;31:271-272.
35. Palm U, Leitner B, Kirsch B, Behler N, Kumpf U, Wulf L, et al. Prefrontal tDCS and sertraline in obsessive compulsive disorder: a case report and review of the literature. *Neurocase* 2017;23:173-177.
36. Volpato C, Piccione F, Cavinato M, Duzzi D, Schiff S, Foscolo L, et al. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 2013;19:360-370.
37. Ghaffari H, Yoonessi A, Darvishi MJ, Ahmadi A. Normal electrical activity of the brain in obsessive-compulsive patients after anodal stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Basic Clin Neurosci* 2018;9:135-146.
38. Najafi K, Fakour Y, Zarrabi H, Heidarzadeh A, Khalkhali M, Yeganeh T, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation in the treatment: resistant patients who suffer from severe obsessive-compulsive disorder. *Indian J Psychol Med* 2017;39:573-578.
39. Nikolin S, Huggins C, Martin D, Alonzo A, Loo CK. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: a systematic review. *Brain Stimul* 2018;11:278-288.
40. Donde C, Amad A, Nieto I, Brunoni AR, Neufeld NH, Bellivier F, et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;78:123-131.
41. Vigod SN, Murphy KE, Dennis CL, Oberlander TF, Ray JG, Daskalakis ZJ, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression in pregnancy: a pilot randomized controlled trial. *Brain Stimul* 2019;12:1475-1483.
42. Parlikar R, Sreeraj VS, Chhabra H, Thimmashetty VH, Parameshwaran S, Selvaraj S, et al. Add-on HD-tDCS for obsessive-compulsive disorder with comorbid bipolar affective disorder: a case series. *Asian J Psychiatry* 2019;43:87-90.
43. Verma R, Kumar N, Mahapatra A, Shah B. Effectiveness of tDCS augmentation for co-morbid obsessive compulsive disorder in chronic schizophrenia: a case report. *Asian J Psychiatr* 2018;38:9-11.
44. Silva RM, Brunoni AR, Miguel EC, Shavitt RG. Transcranial direct current stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: report on two cases and proposal for a randomized, sham-controlled trial. *Sao Paulo Med J* 2016;134:446-450.
45. Todder D, Gershi A, Perry Z, Kaplan Z, Levine J, Avirame K. Immediate effects of transcranial direct current stimulation on obsession-induced anxiety in refractory obsessive-compulsive disorder: a pilot study. *J ECT* 2018;34:e51-e57.
46. D'Urso G, Brunoni AR, Anastasia A, Micillo M, de Bartolomeis A, Mantovani A. Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* 2016;22:60-64.