

# Expert Clinical Opinion

## Clinical Neurology Perspective on Trigeminal Sensory Neuromodulation and Cognitive Health

작성 자: 부산대학교병원 신경과 전문의 성상민 교수  
전문분야: 뇌혈관질환, 혈관성 치매, 기능신경학

### 1. Background and Purpose of Review

- 본 의견서는 부산대학교병원 신경과 전문의의 임상적 관점에서, 삼차신경 감각 자극 기반 웨어러블 신경조절 장치 ACHELESS의 잠재적 임상적 의미를 검토하기 위해 작성되었다.
- 고령화 사회에서 치매 및 인지 기능 저하는 가장 중요한 신경계 질환 중 하나로 인식되고 있으며, 특히 알츠하이머병은 환자 개인과 사회적 의료 비용 측면에서 매우 큰 부담을 초래하는 질환이다.
- 최근 신경과학 및 임상 연구에서는 질환 발현 이후의 치료보다 질환 진행 이전 단계에서의 관리 전략이 장기 예후에 더 중요한 영향을 미칠 수 있음이 강조되고 있다.
- 이러한 맥락에서 경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI) 단계는 인지 기능 관리 전략을 적용할 수 있는 중요한 임상적 시기로 이해되고 있으며, 다양한 비약물적 접근법(non-pharmacological interventions)이 함께 연구되고 있다.
- 특히 최근에는 비침습적 neuromodulation 기술이 뇌 네트워크 기능 조절에 영향을 줄 수 있는 가능성이 제기되면서 인지 기능 연구 분야에서 새로운 연구 영역으로 주목받고 있다.

### 2. Clinical Context: Cognitive Aging and Dementia Prevention

- 경도인지장애(MCI)는 정상 노화와 치매 사이의 중간 단계로 정의되며, 환자의 일상 기능은 비교적 유지되지만 기억력, 주의력, 실행 기능 등 특정 인지 영역에서 객관적인 저하가 관찰되는 상태이다.
- 임상적으로 MCI 환자의 일부는 장기간 안정적인 상태를 유지하지만, 상당수 환자에서는 시간이 지남에 따라 인지 기능 저하가 점진적으로 진행될 수 있다.
- 따라서 MCI 단계는 인지 기능 관리 전략을 적용할 수 있는 중요한 임상적 개입 시점으로 간주된다.
- 현재 임상 환경에서는 인지 기능 저하의 진행을 충분히 억제할 수 있는 약물 치료가 제한적이기 때문에 생활습관 개선, 인지 훈련, 신체 활동, 감각 자극 기반 중재와 같은 비약물적 접근법이 함께 고려되고 있다.
- 최근에는 이러한 접근법 중에서도 비침습적 neuromodulation 기술이 뇌 네트워크의 기능적 조절에 영향을 줄 수 있는 가능성이 제기되면서 임상 연구에서 점차 관심을 받고 있다.

### 3. Trigeminal Sensory Input and Brain Network Regulation

- 삼차신경(Trigeminal nerve)은 얼굴 감각을 담당하는 주요 뇌신경으로, 감각 정보는 뇌간의 삼차신경핵을 거쳐 시상 및 대뇌 피질로 전달된다.
- 이러한 감각 경로는 단순한 체성감각 전달을 넘어 뇌의 각성 상태 및 주의 조절과 관련된 신경 네트워크와 상호작용할 가능성이 제시되어 왔다.
- 특히 삼차신경 감각 입력은 다음과 같은 중추 신경계 네트워크와 연결될 수 있다.
  - Brainstem arousal network
  - Thalamocortical sensory pathway
  - Attentional regulation network
- 또한 최근 연구에서는 삼차신경 감각 자극이 Locus Coeruleus(LC) 활성화와 기능적으로 연결될 가능성도 제시되고 있다.
- Locus Coeruleus(LC)는 노르에피네프린을 대뇌 전반으로 투사하는 주요 뇌간 신경핵으로, 다음과 같은 기능과 밀접한 관련을 가진다.
  - 주의(attention) 조절
  - 각성(arousal) 상태 유지
  - 인지 관련 네트워크 활성화
- 따라서 삼차신경 기반 감각 자극은 brainstem-cortical interaction을 통해 뇌 네트워크 활성화 상태에 영향을 줄 수 있는 neuromodulation 접근으로 해석될 수 있다.

### 4. Clinical Interpretation of ACHELESS Technology

- ACHELESS는 저작근 부위에 적용되는 Silver Spike Point (SSP) 기반 미세 전기 자극 시스템을 활용하여 삼차신경 감각 입력을 조절하도록 설계된 웨어러블 장치이다.
- 이러한 접근은 얼굴 감각 입력을 조절함으로써 뇌 네트워크의 기능적 활성화 상태에 영향을 줄 수 있는 감각 기반 neuromodulation 전략으로 해석될 수 있다.
- 임상 신경과 관점에서 볼 때, ACHELESS 기술은 다음과 같은 특징을 가진다.
  - ① 비침습적 기술  
환자의 신체에 침습적인 시술을 필요로 하지 않기 때문에 반복 사용이 가능하며 고령 환자에서도 적용 가능성이 높다.
  - ② 웨어러블 장치  
환자가 일상 환경에서 사용할 수 있기 때문에 장기적인 사용 가능성을 고려할 수 있다.
  - ③ 감각 자극 기반 neuromodulation 접근  
최근 신경과학 연구에서는 감각 입력을 활용한 neuromodulation 전략이 다양한 뇌 네트워크와 상호작용할 가능성이 제기되고 있다.

## 5. Interpretation of Preliminary Physiological Findings

- 피티브로에서 수행한 초기 파일럿 연구 자료를 검토한 결과, ACHELESS 적용 이후 일부 신경생리학적 지표에서 의미 있는 변화 경향이 관찰되었다.
- 본 연구에서는 총 26명을 대상으로 장치 사용 전후의 EEG(Electroencephalography) 및 HRV(Heart Rate Variability) 지표 변화를 비교 분석하였다.

평가지표	대조군 변화율	ACHELESS군 변화율	비교우의	의학적 해석
TBR (Theta/Beta Ratio)	5.33% 감소	17.74% 감소	3.32배 효과	뇌파 안정화 및 집중력 향상, 인지 부하 감소 확인
RMSSD (HRV 지표)	3.53% 증가	21.22% 증가	6.01배 효과	스트레스 조절 능력 및 자율신경계 회복력 강화

### [EEG 분석 결과]

- Theta/Beta Ratio (TBR) 는 다음과 같은 변화를 보였다.
  - ACHELESS 적용군: 약 17.74% 감소 / 대조군: 약 5.33% 감소
- TBR은 일반적으로 주의 조절(attentional control) 및 대뇌 피질 각성 상태 (cortical arousal)와 관련된 신경생리학적 지표로 알려져 있다.
- 임상 신경과 관점에서 볼 때 이러한 변화는 삼차신경 감각 자극이 대뇌 피질의 각성 조절 네트워크에 영향을 줄 가능성을 시사하는 생리학적 신호로 해석될 수 있다.
- 특히 대조군 대비 적용군에서 더 큰 TBR 감소가 관찰된 점은 감각 자극 기반 neuromodulation이 주의 관련 신경 네트워크에 영향을 줄 가능성을 탐색적으로 시사하는 결과로 볼 수 있다.

### [HRV 분석 결과]

- 자율신경계 지표 중 하나인 RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences)에서도 다음과 같은 변화가 관찰되었다.
  - ACHELESS 적용군: 약 21.22% 증가 / 대조군: 약 3.53% 증가
- RMSSD는 부교감 신경(parasympathetic nervous system) 활성화와 관련된 대표적인 HRV 지표로 알려져 있으며, 이러한 결과는 감각 자극 기반 neuromodulation이 brain-autonomic axis modulation에 영향을 줄 가능성을 보여주는 생리학적 신호로 해석될 수 있다.

### [Clinical Interpretation]

- EEG 기반 cortical indicator (TBR) 와 HRV 기반 autonomic indicator (RMSSD)가 동시에 변화하는 경향을 보였다는 점은, 감각 자극 기반 neuromodulation이

중추 신경계 네트워크와 자율신경계 조절 시스템에 동시에 영향을 줄 가능성을 탐색적으로 시사하는 결과로 볼 수 있다.

- 다만 이러한 결과는 초기 파일럿 데이터에 기반한 생리학적 관찰 결과이므로, 향후 보다 체계적인 임상 연구를 통해 인지 기능 변화와의 직접적인 연관성을 검증할 필요가 있다.

## 6. Considerations for Future Clinical Research

- 현재까지 검토된 자료는 삼차신경 감각 자극 기반 neuromodulation 접근이 뇌 네트워크 활성화 및 자율신경계 조절과 관련된 생리학적 변화를 유도할 가능성을 시사하는 초기 탐색적 결과로 이해될 수 있다.
- 그러나 이러한 변화가 실제 인지 기능 변화와 어떤 임상적 연관성을 가지는지에 대해서는 아직 충분한 근거가 축적된 상태는 아니다.
- 따라서 향후 ACHELESS 기술의 임상적 의미를 보다 명확히 평가하기 위해서는 단계적인 임상 연구가 필요하다.

### [Early Feasibility Study]

- 고령 환자군에서의 사용 안전성
- 장치 순응도
- 일상 환경에서의 사용 가능성

### [Clinical Efficacy Study]

- MCI 환자 대상 sham-controlled study
- 인지 기능 평가 (MoCA, ADAS-Cog 등)
- 일상 기능 평가 (IADL, CDR 등)

### [Long-term Follow-up]

- 인지 기능 변화 추적
- 치매 전환율 분석
- 장기 사용 안전성 평가

## 7. Overall Clinical Assessment

- 현재까지 보고된 신경과학 연구와 초기 파일럿 데이터를 종합적으로 고려할 때, 삼차신경 감각 자극 기반 neuromodulation 접근은 인지 기능과 관련된 뇌 네트워크에 영향을 줄 수 있는 잠재적 생리학적 기전을 가질 가능성이 있는 기술로 판단된다.
- 특히 감각 자극 기반 neuromodulation 기술은 비침습적 디지털 헬스케어 환경에서 확장 가능한 의료 기술로 발전할 가능성이 있다.

## 8. Expert Clinical Recommendation

- 부산대학교병원 신경과 전문의의 임상적 관점에서 볼 때, 삼차신경 감각 자극 기반 neuromodulation 기술은 인지 기능 저하 환자 관리 및 치매 예방 연구 분야에서 추가적인 임상 연구를 수행할 가치가 있는 접근법으로 판단된다.
- 특히 ACHELESS와 같은 웨어러블 감각 자극 장치는 비침습적 사용 가능, 반복 사용 가능, 고령 환자 적용 가능이라는 장점을 가진다.
- 향후 체계적인 임상 연구가 수행된다면, 이러한 감각 자극 기반 neuromodulation 기술은 경도인지장애 단계에서의 인지 건강 관리 전략 또는 치매 예방 연구 분야에서 새로운 디지털 헬스케어 접근으로 발전할 가능성이 있을 것으로 기대된다.

## 9. Clinical Neurology Perspective

- McGough JJ et al. External trigeminal nerve stimulation for ADHD: a double-blind randomized pilot study. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2019.
- Westwood SJ et al. External trigeminal nerve stimulation for cognitive and psychiatric disorders: systematic review. Brain Stimulation. 2023.
- Mather M, Harley CW. The locus coeruleus: essential for maintaining cognitive function and preventing decline. Trends in Cognitive Sciences. 2016.
- Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. Nature Reviews Neuroscience. 2012.
- Robertson IH. A noradrenergic theory of cognitive reserve. Neurobiology of Aging. 2013.
- Liu KY et al. The locus coeruleus and noradrenergic regulation of cognition in aging and dementia. Brain. 2020.

2026년 03월 09일

부산대학교병원 신경과 교수 성 상 민 (서명)

