

치료 저항성 우울증 환자에서 반복적 경두개 자기자극 후 국소뇌혈류 변화

가톨릭대학교 방사선과학교실¹, 정신과학교실²
정용안¹ · 유이령¹ · 강봉주¹ · 채정호² · 이혜원² · 문현진² · 김성훈¹ · 손형선¹ · 정수교¹

Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Drug Resistant Depressed Patients

Yong-An Chung, M.D.¹, Je-Ryung Yoo, M.D.¹, Bong-Joo Kang, M.D.¹,
Jeong-Ho Chae, M.D.², Hyewon Lee, M.D.², Hyun-Jin Moon, M.D.²,
Sung-Hoon Kim, M.D.¹, Hyung-Sun Sohn, M.D.¹, and Soo-Kyo Chung, M.D.¹

Department of ¹Radiology and ²Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has recently been clinically applied in the treatment of drug resistant depressed patients. There are mixed findings about the efficacy of rTMS on depression. Furthermore, the influence of rTMS on the physiology of the brain is not clear. We prospectively evaluated changes of regional cerebral blood flow (rCBF) between pre- and post-rTMS treatment in patients with drug resistant depression. **Materials and Methods:** Twelve patients with drug-resistant depression (7 male, 5 female; age range: 19~52 years; mean age: 29.3±9.3 years) were given rTMS on right prefrontal lobe with low frequency (1 Hz) and on left prefrontal lobe with high frequency (20 Hz), with 20-minute-duration each day for 3 weeks. Tc-99m ECD brain perfusion SPECT was obtained before and after rTMS treatment. The changes of cerebral perfusion were analyzed using statistical parametric mapping (SPM; t=3.14, uncorrected p<0.01, voxel=100). **Results:** Following areas showed significant increase in rCBF after 3 weeks rTMS treatment: the cingulate gyrus, fusiform gyrus of right temporal lobe, precuneus, and left lateral globus pallidus. Significant decrement was noted in: the precentral and middle frontal gyrus of right frontal lobe, and fusiform gyrus of left occipital lobe. **Conclusion:** Low-frequency rTMS on the right prefrontal cortex and high-frequency rTMS on the left prefrontal cortex for 3 weeks as an add-on regimen have increased and decreased rCBF in the specific brain regions in drug-resistant depressed patients. Further analyses correlating clinical characteristics and treatment paradigm with functional imaging data may be helpful in clarifying the pathophysiology of drug-resistant depressed patients. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(1):9-15)

Key Words: drug-resistant depression, repetitive transcranial magnetic stimulation, regional cerebral blood flow

서 론

일반적으로 주요 우울증(major depression) 환자의 30%에서 적절한 약물치료에 실패한다고 알려져 있고, 이들은 치

료 저항성 우울증 환자(drug-resistant depressed patients)로 분류되고 결국 반복적인 재발로 인해 만성적 병폐에 이른다.¹⁾ 이러한 치료 저항성 우울증 환자의 문제를 해결하기 위해 새로운 항우울제의 개발과 다양한 치료방법들이 광범위하게 시도되고 있다.²⁾

다양한 치료 시도 중 인간의 두뇌에 국소적인 자극을 가하는 비침습적인 방법인 경두개 자기자극(transcranial magnetic stimulation, 이하 TMS)이 최근 많이 시행되고 있다.^{3,4)} TMS는 두부 가까이에 진도 전자기코일을 위치시킨 후 강한 전류를 흐르게 하여 코일 주위에 형성된 자기장으로 두개골을 통과시켜 두뇌 피질을 국소적으로 자극하는 방법이다. TMS가 개발된 초기에는 운동피질(motor cortex)을

- Received: 2006. 9. 7. • Accepted: 2006. 11. 8.
- Address for reprints: Hyung-Sun Sohn, M.D., Ph.D., Department of Nuclear Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, #62 Yoido-dong, Youngdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: 82-2-3779-1289; Fax: 82-2-784-6869
E-mail: hssohn@catholic.ac.kr

※ 본 연구는 과학기술부 및 과학재단 2006년도 원자력연구개발사업(M20504070004-05A0707-00410)과 보건복지부 보건의료기술진흥사업(과제번호: A060273)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

자극하여 말초의 운동반응을 보고 신경전도를 평가하는데 주로 사용되었으나^{3,5)}, 이후 약물에 반응하지 않는 우울증 환자에서 치료 목적으로 반복적으로 두뇌를 자극하는 반복 TMS (Repetitive TMS, 이하 rTMS)로 새롭게 시도되어 이에 대한 다양한 연구가 행해져 왔다. 우울증에서 rTMS의 효과는 다양하게 보고되고 있으며 아직까지 생리학적으로 뇌와 연관된 확실한 기전은 밝혀지지 않았다. 다만 우울증 환자에서 특징적으로 좌측배부 전전두엽(left dorsolateral prefrontal cortex, 이후 LDLPFC)의 뇌혈류 감소가 있는 등 전전두부의 기능 이상이 알려져 있고, 이런 이유로 LDLPFC 부위에 rTMS를 가하여 치료 저항성 우울증 환자를 치료하는 시도가 있었다.⁶⁻⁸⁾

TMS에 의한 두뇌 피질의 흥분성은 자극의 주기, 빈도, 기간 등에 의해 억제 또는 촉진될 수 있다고 알려져 있다.^{9,10)} 특히 자기자극의 파동을 한번에 그치지 않고 반복하여 주기적으로 주는 것을 rTMS라 하며 반복 주기를 변화시켜 피질의 흥분성을 조절할 수 있다. 일반적으로 정상인에서 5-20 Hz의 자극 빈도(frequency)에 해당하는 고빈도의 rTMS는 피질척수로의 흥분성을 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{11,12)} 하지만 1 Hz 이하로 자극되는 저빈도의 rTMS는 피질척수로의 흥분성을 단기간 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{13,14)}

우울증 치료에 많이 사용되어온 전기경련요법(electroconvulsive therapy, 이하 ECT)은 비교적 좋은 치료 효능을 보이지만 ECT시행 후 발생하는 심한 인지장애와 경련에 대한 우려 때문에 그 사용이 제한적이었던 반면에, rTMS 치료의 경우는 치료에 따른 부작용이 거의 없이 안전하게 시행될 수 있다고 보고되었다.^{15,16)} 국내에서도 rTMS가 정신장애의 치료에 도입된 이후^{17,18)} 특히 우울증에서의 치료 효능을 조사한 연구가 시행되어 왔다.^{19,20)} 그럼에도 불구하고 rTMS 치료에 따른 두뇌 변화를 직접 측정하는 연구는 많지 않았다. 이에 따라 본 연구에서 저자들은 전향적으로 약물 치료 저항성 우울증 환자를 대상으로 rTMS 치료를 시행하였고 치료 전과 치료 후에 각각의 국소 뇌혈류(regional cerebral blood flow, 이하 rCBF)를 비교 평가하여 rTMS 치료가 두뇌에 어떠한 영향을 주는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2005년 11월부터 2006년 4월까지 본원에 내원한 환자에서 DSM IV 기준으로 주요 우울증으로 진단된 18세에서 64세 사이의 성인 환자를 대상으로 하였다. 대상자 선정시 (1) 간질 혹은 발작 장애의 과거력 혹은 현증이 있는 경우, (2) 뇌

파 검사 상 간질을 의심할 만한 소견이 있는 경우, 3) 뇌와 목에 외상의 증거가 있는 경우, (4) 두뇌 내 수술의 병력 및 자성 물질을 두부나 안구부에 삽입받은 경우, (5) 인공 심박기, 약물 주입용 펌프 및 보청기를 착용한 경우, (6) 임상적으로 의미있는 진행성 신체질환이 있는 경우, (7) 약물이나 알코올의 남용력이 있는 경우, (8) 복용 중이던 중추신경계 작용 약물이 연구 기간 도중 추가, 누락되거나 용량의 변경이 있는 경우 등을 제외하여 남녀 12명(남: 7, 녀: 5, 나이범위: 19~52세, 평균나이: 29.3±9.3세)을 최종 대상으로 하였다. 모든 연구 대상자들에게 연구의 내용과 방법 등을 설명한 후 임상 시험 심사 위원회에서 승인된 대상자 동의서에 서면 동의를 받았다.

2. 연구방법

1) rTMS

피험자를 특별히 고안된 rTMS 전용 안락 의자에 편안히 앉힌 상태에서 8자형 코일을 사용하는 CR technology의 경두개 자기 자극기(ALTMS, Kyunggi, Korea)를 이용하여 rTMS 치료를 시행하였다. 우측 엄지 손가락의 운동 중추에 해당하는 좌측 전두엽 운동 피질 부위를 자극하는 통상적인 방법으로 먼저 운동 역치(motor threshold)를 설정한 후, 운동 역치의 100%에 해당하는 자기장의 세기로 rTMS를 시행하였다. 운동 역치란 단위 운동유발전위를 얻기 위해 필요한 최소한의 자극 강도를 말하고, 크게 휴지기와 수축기에서 정할 수 있다. 통상적으로 휴지기의 운동 역치를 측정하며, 좌측 첫 배측골간근(first dorsal interosseus muscle)에서 완전히 힘을 뺀 상태로 우측 전두엽의 해당 운동 영역에 단일 자극의 TMS를 가하고 10회의 시도 중 5회 이상 50 μ V 이상 기록이 되는 최소자극 강도로 정의한다.

자극하는 전전두엽 지점은 통상적인 방법인 운동 역치 유발점에서 전방으로 5 cm 앞으로 설정하여 좌측 전전두엽에는 20 Hz 그리고 우측 전전두엽에는 1 Hz로 20분 동안 대상 환자 모두에서 rTMS를 시행하였다. 하루에 20분씩의 자극을 주중에 5일 간, 3주 동안 즉 15일 동안 시행하였다.

2) 영상획득

대상환자 모두에서 처음 rTMS를 시작하기 전 3일 이내 치료 전 뇌혈류 단일광자방출단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)을 시행하였고, 이후 rTMS 치료가 종료된 후 1주일 이내에 치료 후 뇌혈류 SPECT를 시행하였다. 치료 전과 치료 후의 SPECT 검사 사이의 간격은 최대 5주를 넘지 않도록 하였다.

모든 뇌혈류 SPECT 영상은 환자가 어둡고 조용한 방에

Table 1. Brain Regions with Hyperperfusion after Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Regions	Voxel Z	Voxel T	Cluster kE	x,y,z
Left temporal lobe, fusiform gyrus, BA 20	3.99	9.77	287	-30, -36, -18
Left limbic lobe, parahippocampal gyrus, BA 36	2.99	4.86	185	-26, -30, -12
Right lentiform nucleus, lateral globus pallidus	3.79	8.42	260	26, -16, 2
Right frontal lobe, superior frontal gyrus, BA 8	3.23	5.73	313	4, 24, 50
Left limbic lobe, cingulate gyrus, BA 32	2.90	4.60	313	-4, 28, 32
Right limbic lobe, cingulate gyrus, BA 32	2.89	4.56	313	6, 24, 40

BA: Brodmann Area

Table 2. Brain Regions with Hypoperfusion after Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Regions	Voxel Z	Voxel T	Cluster kE	x,y,z
Right frontal lobe, precentral gyrus, BA 6	4.10	10.61	214	32, -18, 66
Left occipital lobe, fusiform gyrus, BA 37	3.79	8.44	389	-24, -50, -10
Right frontal lobe, middle frontal gyrus, BA 6	2.55	2.55	271	42, 6, 56

BA: Brodmann Area

서 침대에 누운 상태로 Tc-99m ECD, 740 MBq를 정맥 주사 하고, 40분이 지난 후에 저에너지 부채살조준기(low energy fan-beam collimator)를 장착한 이중헤드 감마카메라 (E-CAM, Siemens, Germany)를 이용하여 촬영하였다. 영상은 총 3도 간격으로 360도 회전하며 각 투사영상당 20초씩 영상을 얻었다. 버티워스 여과기(Butterworth filter, 차단 주파수: 0.45, 차수: 5.0) 저주파 통과필터로 전처리 한 후 여과후 역투사 방법으로 횡단면을 재구성하였다.

3) 영상분석

각각의 뇌혈류 SPECT 영상은 Matlab(Mathworks Inc., USA)을 이용한 SPM(Statistical Parametric Mapping, University College of London, UK) 프로그램으로 분석하였다. Analyze 형태로 변환된 SPECT 영상은 SPM에 포함된 SPECT 뇌 표준판과 비교하여, affine 변형과 비선형(nonlinear) 변형을 통해 공간 정규화되었다. 또한 뇌의 전반적인 방사능의 차이를 배제하기 위해 비례변환에 의해 계수 정규화 하고, 이어서 신호대 잡음비를 높이기 위하여 16 mm의 FWHM (full width at half maximum) 가우시안 커널을 이용하여 편평화하였다. 환자의 치료 전과 치료 후의 SPECT 영상을 paired t-test를 적용하여 비교하였다($t=3.14$, uncorrected $p<0.01$, voxel size=100). 통계적으로 유의한 차이를 보이는 뇌 영역들은 x,y,z에 해당하는 3차원상의 화소 단위로 표시되었으며, 각각의 위치는 Talairach (Talairach and Tournoux, 1988) 좌표계로 변환하였다. 변환된 좌표들은 해부학적 정보를 제공하는 Talairach Daemon 소프트웨어를 이용하여 최종적으로 확인되었다.

결 과

치료 저항성 우울증 환자에서 rTMS 치료 후의 뇌혈류 SPECT이 치료 전에 시행한 뇌혈류 SPECT과 비교하여 볼 때 좌측 측두엽의 방추이랑(fusiform gyrus, BA 20), 좌측 변연엽(limbic lobe)의 부해마이랑(parahippocampal gyrus, BA 36), 우측 렌즈핵(lentiform nucleus)의 외측장백핵(lateral globus pallidus), 우측 전두엽의 상전두이랑(superior frontal gyrus, BA 8), 그리고 양측 변연엽의 전대상이랑(cingulate gyrus, BA 32) 부위에서 혈류가 증가하였다. 즉 측두엽 전내측부(anteromedial portion)와 기저핵 그리고 전전두엽 피질에 걸쳐 혈류가 증가하였다.(Table 1) 또한 rTMS의 치료 후가 치료 전에 비해 감소한 부분은 우측 전두엽의 중심전이랑(precentral gyrus, BA 6)과 중간전두이랑(middle frontal gyrus, BA 6) 그리고 좌측 후두엽의 방추이랑(fusiform gyrus, BA 37)이었다.(Table 2)

치료 저항성 우울증 환자에서 rTMS 치료를 시행한 후 일어난 상기 혈류 변화부위들의 해부학적인 위치는 표준화된 고해상도의 T1 자기공명영상 위에 투사하였다.(Fig 1)

고 찰

TMS의 작용 기전을 파악하기 위해 많이 사용되는 방법에는 뇌파검사, 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET), SPECT 혹은 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI) 등이 있다. Speer 등은 PET를 이용한 연구에서 좌측 전두엽의 20

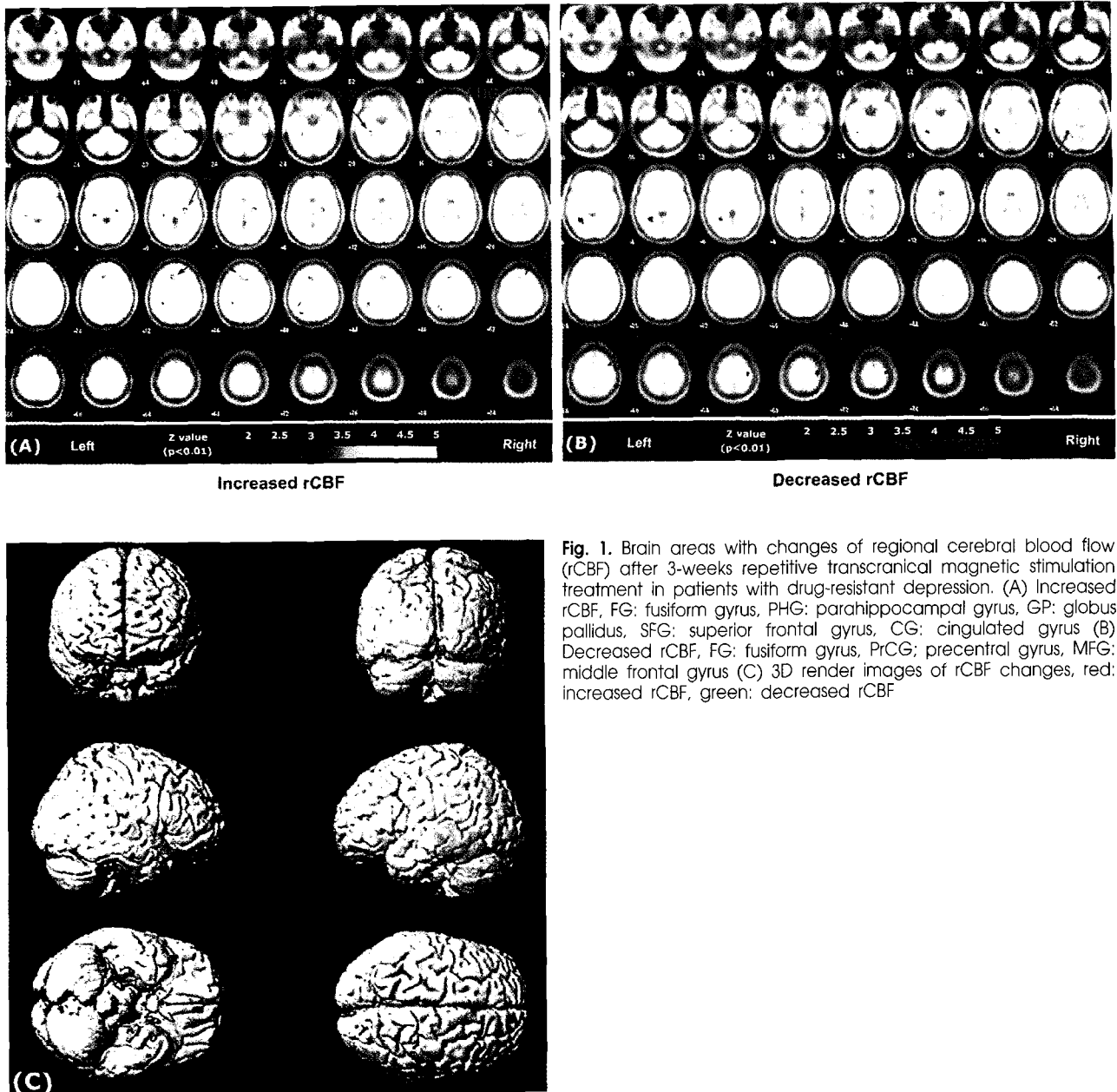


Fig. 1. Brain areas with changes of regional cerebral blood flow (rCBF) after 3-weeks repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in patients with drug-resistant depression. (A) Increased rCBF, FG: fusiform gyrus, PHG: parahippocampal gyrus, GP: globus pallidus, SFG: superior frontal gyrus, CG: cingulated gyrus (B) Decreased rCBF, FG: fusiform gyrus, PrCG: precentral gyrus, MFG: middle frontal gyrus (C) 3D render images of rCBF changes, red: increased rCBF, green: decreased rCBF

Hz rTMS는 양측성 전두엽, 변연계 및 방변연계의 뇌혈류를 증가시키는 반면에 1 Hz rTMS는 좌측 편도를 포함하는 제한된 영역의 뇌혈류를 감소시키는 등 서로 반대 효과를 낸다고 보고하였다.²¹⁾ Nahas 등은 fMRI를 통한 연구결과로 운동역치의 80% 및 100%에서 나타나지 않았던 전전두엽의 활성화가 운동역치의 120%로 자극하던 TMS에서 확인할 수 있다고 하였다.²²⁾ SPECT을 통한 TMS의 효과 연구는 1990년 Dressler 등에 의해 처음 시도되었고 정상인의 두정(vertex)에 TMS를 시행한 후 좌측 대뇌피질에 Tc-99m의 방사능이 증가 되는 것을 보고하였다.²³⁾ 이후 정상인을 대상

으로 한 SPECT 연구들에서는 TMS 자극부위뿐만 아니라 자극 부위 외의 다른 부위들에도 혈류의 변화가 있음을 확인할 수 있었다.^{4,24-28)} 저자들은 자극하는 자기장의 세기에 따라 치료의 효과가 달라질 수 있음을 고려하였고 운동역치의 100%의 강도를 사용하였으며, rTMS 치료가 직접적으로 자극하는 부위와 자극 부위 외에서도 뇌혈류를 변화시키는 것을 뇌혈류 SPECT을 통해 확인할 수 있었다.

우울증 환자에서 다양한 두뇌 이상이 확인되고 슬픔이나 행복과 같은 감정 기능의 뇌지도(brain mapping) 연구가 시행되면서 우울증의 병태생리와 뇌기능 이상의 관련성이 보

고되었다. 우울증의 뇌혈류 SPECT 연구들은 이미 알려진 LDLPFC의 혈류 감소 외에도 우측 전전두엽, 측두엽, 두정엽, 기저핵 그리고 변연계 등의 혈류 감소를 보고하여 왔다.²⁹⁻³¹⁾ 반면에 우울증에서 좌측 전전두엽, 측두엽, 대상회, 부변연계, 해마 그리고 편도체에서 혈류 증가를 보고한 연구도 있었다.³²⁻³⁶⁾ 이렇듯 우울증은 혈류변화가 다양하며 여러 인자들이 관여할 것으로 추측할 뿐이며, 우울증 환자와 정상 대조군의 연구에서 서로간의 유의한 혈류차이를 보이지 않는다는 보고들도 있었다.^{37,38)} 이번 저자들의 연구는 치료 저항성 우울증 환자의 치료관점에 목적을 두고 진행된 연구여서 정상 대조군과의 비교 연구를 하지는 못하였지만 추후에 정상 대조군 연구를 통해 치료 저항성 우울증 환자와의 혈류차이를 확인하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

우울증에서 ECT가 효과가 있다는 오래된 관찰 결과에 의해서도 우울증에서 TMS가 효과적일 수 있다는 것은 예상될 수 있었고, 우울증의 병태 생리와 전전두엽이 관련되어 있다는 사실이 알려지면서 전전두엽에 rTMS 자극을 통해 우울증의 치료 가능성을 처음 제시하게 되었다.³⁹⁾ 이후 치료 저항성 우울증 환자에서 rTMS 치료 연구가 시행되고 항우울 효과가 여러 보고에서 증명되었으나⁴⁰⁻⁴⁴⁾, 소수에서는 rTMS와 허위자극 사이에서의 차이가 없다고 보고한 연구도 있었다.^{7,45)}

많은 연구에서 rTMS의 항우울효과를 증명하고 있으나 아직까지 치료 방법의 변수들에 대한 내용은 확립되지 않았다. Maeda 등은 rTMS의 자극 빈도가 피질척수의 흥분성을 조절하는지를 연구하기 위해 rTMS의 시행 전과 후에 운동 유발 전위의 크기를 측정 한 결과 1 Hz 자극에서는 크기가 감소하였고, 20 Hz에서는 크기가 증가하였고 10 Hz에서는 변화가 없다고 보고하였다.⁹⁾ 또한 rTMS에 대한 연구 결과들을 종합하여 자극 횟수와 자극 빈도가 항우울효과와 비례한다는 관찰이 있었다.⁴⁶⁾ rTMS는 직접적으로 자극을 받는 피질영역에만 국한되지 않고 시냅스 연결에 의하여 보다 넓은 신경망에 영향을 미칠 수 있으며, 이러한 효과는 rTMS치료 전후에 fMRI를 시행한 후 뇌기능 매핑법에 의하여 규명되었다.¹¹⁾ 저자들의 연구에서는 양측 전전두엽에 rTMS를 치료하였고 좌측에 20 Hz, 우측에 1 Hz의 자극을 가하였다. 운동 피질에서의 신경생리학적 연구에 따르면 저빈도 TMS는 억제 효과를, 고빈도 TMS는 흥분 효과를 나타낸다고 하므로, 이와 같은 현상이 전전두엽에서도 일어난다고 가정할 때,¹³⁾ 좌측에 고빈도 자극을 우측에 저빈도 자극을 가한다면 좌측 전두엽의 활성이 더욱 증가되는 효과를 거둘 수 있을 것으로 생각되었기 때문이나 추후 연구가 필요한 부분이다. 결국 우측 전전두엽 부위의 혈류는 감소하였고 좌측 전전두

엽의 혈류는 증가하여 자극 빈도에 따른 차이가 있었다. 이에 대한 정확한 기전은 설명할 수 없으나 자극 빈도 조절을 통해 뇌혈류의 변화를 변화시킬 수 있음을 뇌혈류 SPECT를 통해서 증명하였다.

TMS의 임상적 효과에도 불구하고 아직 그 명확한 작용 기전은 알려지지 않고 있다. 초기 동물 실험에서 TMS는 아포몰핀(apomorphine)으로 유도된 상동증(stereotype)을 강화시키며, 우울증의 학습된 무력감 모형인 강제 수영으로 야기된 부동증(akinesia)을 감소시키는 효과가 있었다. TMS는 두뇌 피질의 단가아민 수용체를 변화시키며 단가아민 수준에 ECT에 준하는 영향을 미친다고 하였다.⁴⁷⁾ 또한 TMS는 갑상선 자극 호르몬과 코티솔(cortisol)에 변화를 가져오는 등 신경내분비적인 영향도 미칠 수 있다.⁴⁸⁾

우울증에 대한 TMS 효과를 보고한 연구들을 보면 TMS 반응군이 비반응군에 비하여 안와전두부 피질의 활성이 증가하고 기저점에 비하여 시상의 활성이 증가하였다고 하였다.⁴⁹⁾ 또한 Kimbrell 등의 PET 연구에서는 rTMS의 항우울 효과 정도는 자극 빈도와 음의 상관관계를 보인다고 보고하였다.⁵⁰⁾ Garcia-Toro 등은 우울증 환자에서 20 Hz와 1 Hz의 rTMS 치료를 동시에 시행한 후 임상적으로 우울증이 개선되는 것을 증명하였다. 그러나 SPECT를 통해 혈류 변화 부위를 국소화하여 rTMS 치료를 하는 것이 일반적으로 전전두엽에 자극하는 것보다 유의하다는 것을 밝혀내지는 못했다.⁵¹⁾ Zheng 등은 우울증 환자에서 LDLPFC에 10 Hz의 TMS 치료를 시행하였고 치료전과 치료 후 48시간에 얻은 Tc-99m HMAPO 뇌혈류 SPECT를 통해 분석한 결과 좌측 전대상이랑에 혈류가 증가되는 것을 확인할 수 있었지만 이외 다른 부위의 혈류 변화는 없었다고 보고하였다.⁵²⁾ 저자들의 연구에서는 양측 전전두엽에 rTMS 치료를 하였고, 이 결과 좌측 측두엽 전내측부와 우측 기저핵 그리고 좌측 전전두엽 피질에 혈류가 증가되고, 우측 전전두엽과 좌측 후두엽에 혈류가 감소되는 것을 확인하였다. 이후에 대상환자의 수를 늘리고, rTMS에 반응하는 군과 반응하지 않는 군을 나누어 비교하는 연구가 필요할 것이다. 또한 TMS 자극의 위치, 빈도, 파동의 폭, 자극간 간격, 코일의 형태, 기간, 시술 횟수, 시술간 간격, 시술 시간 등 다양한 치료 방법적 변수에 대하여 어떠한 것이 가장 효과를 거둘 수 있을 것인가에 대한 집중적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

결론적으로 치료 저항성 우울증 환자의 rTMS 치료는 특정 부위 두뇌의 혈류 증가와 감소가 있음을 확인할 수 있었다. 앞으로 rTMS 치료 후에 뇌파검사(EEG), PET, fMRI, SPECT 등의 기능적 신경영상을 통해서 변화된 소견들과 환자의 인지기능 및 증상들의 변화를 비교 분석하는 연구들

이 꼭 이루어져야 할 것이다. 이처럼 TMS와 다양한 기능적 뇌영상들을 이용한 연구를 통하여 여러 정신 질환의 병태 생리에 대한 이해를 넓히고 신경재활 치료 기술의 개발 등 많은 학문분야에 유용한 자료를 얻을 수 있을 것이다.

요 약

목적: 두부 외부에서 두뇌를 직접 자극하는 비침습적 두뇌 자극술인 경두개 자기자극(TMS, transcranial magnetic stimulation)은 특정 두뇌 부위를 자극하여 두뇌 활성을 증가 혹은 감소시킬 수 있다. 특히 반복 TMS(repetitive TMS, 이하 rTMS)는 우울증, 강박장애, 정신분열증 등 일부 신경정신과적 질환의 새로운 치료법으로서의 가능성이 제시되면서 다양한 연구가 행해지고 있다. 이에 본 연구는 치료 저항성 우울증 환자를 대상으로 rTMS 치료 전후의 국소뇌혈류 변화를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 1년 이상 적당한 항우울제 투여를 시도하였음에도 불구하고 치료에 반응하지 않았던 치료 저항성 우울증 환자 12명(남: 7, 녀: 5, 나이범위: 19~52세, 평균나이: 29.3±9.3세)을 대상으로 하여 3주간 15회의 rTMS(우측 전전두엽: 1Hz, 좌측 전전두엽: 20Hz) 치료 시행 전과 치료 후에 Tc-99m ECD SPECT를 얻었다. 치료 전과 후의 차이를 SPM2 소프트웨어를 이용하여 비교하였다.($t=3.14$, uncorrected $p<0.01$, voxel=100) **결과:** rTMS 치료 후에 좌측 측두엽 전내측부와 좌측 기저핵 그리고 양측 전전두엽 피질부위에 혈류가 유의하게 증가하였다. 또한 우측 전두엽과 좌측 후두엽에서는 혈류가 유의하게 감소하였다. **결론:** 치료 저항성 우울증 환자의 rTMS 치료는 특정 부위 두뇌의 혈류 증가와 감소가 있음을 확인할 수 있었다. 치료 성과 및 개인 특성에 따른 차이에 대한 분석을 시행하고 보다 많은 수의 환자에서 자료가 확보된다면 rTMS 치료의 기전과 우울증의 병태생리를 규명하는데 rTMS-기능 뇌영상 연계 연구가 매우 유용할 것이다.

References

- Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. *Psychol Med* 2003;33:827-38.
- Trivedi MH. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:59-70.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7.
- Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* 1997;8:2787-91.
- Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L. Insights into cerebral function revealed by magnetic coil stimulation. *Adv Neurol* 1993;63:43-50.
- George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:300-11.
- Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:946-8.
- Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osuch EA, Speer AM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J Ect* 1999;15:39-59.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800-5.
- Gerschlagler W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001;57:449-55.
- Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-43.
- Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998;122:79-84.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-403.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117 (Pt 4):847-58.
- Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:835-45.
- McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001;31:1141-6.
- Chae JH, Jun T. Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:3-11.
- 이경옥, 권용실, 채정호. 기분장애에서의 경두개 자기 자극 치료. *우울조울병* 2005;3:23-9.
- Chae JH, Lee CU, Bahk WM. Therapeutic Application of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Depression. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:77-83.
- Chae JH, Kim W, Bahk WM, Jun TY, Kim KS. Repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) with circular coil for patients with treatment resistant depression: an open trial. *Psychiatry Investigation* 2005;21:61-5.
- Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, J DR, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133-41.
- Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR, Shastri A, Lorberbaum JP, Teneback C, et al. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. *Biol Psychiatry* 2001;50:712-20.
- Dressler D, Voth E, Feldmann M, Benecke R. Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography. *Neurosci Lett* 1990;119:153-5.

24. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997;17:3178-84.
25. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* 1998;79:1102-7.
26. Siebner HR, Willloch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, et al. Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 1998;9:943-8.
27. Okabe S, Hanajima R, Ohnishi T, Nishikawa M, Imabayashi E, Takano H, et al. Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2003;114:450-7.
28. Urushihara R, Murase N, Rothwell JC, Harada M, Hosono Y, Asanuma K, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the premotor cortex on somatosensory-evoked potentials and regional cerebral blood flow. *Neuroimage* 2006;31:699-709.
29. Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Brown RP, Apter S, Prudic J, et al. Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:60-70.
30. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN, Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* 1994;35:929-34.
31. Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 1995;25:247-61.
32. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992;12:3628-41.
33. Tutus A, Simsek A, Sofuoglu S, Nardali M, Kugu N, Karaaslan F, et al. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by single photon emission computed tomography in depressive disorders: comparison of unipolar vs. bipolar subtypes. *Psychiatry Res* 1998;83:169-77.
34. Amsterdam JD, Mozley PD. Temporal lobe asymmetry with iofetamine (IMP) SPECT imaging in patients with major depression. *J Affect Disord* 1992;24:43-53.
35. Ebmeier KP, Cavanagh JT, Moffoot AP, Glabus MF, O'Carroll RE, Goodwin GM. Cerebral perfusion correlates of depressed mood. *Br J Psychiatry* 1997;170:77-81.
36. Hornig M, Mozley PD, Amsterdam JD. HMPAO SPECT brain imaging in treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:1097-114.
37. Maes M, Dierckx R, Meltzer HY, Ingels M, Schotte C, Vandewoude M, et al. Regional cerebral blood flow in unipolar depression measured with Tc-99m-HMPAO single photon emission computed tomography: negative findings. *Psychiatry Res* 1993;50:77-88.
38. Mozley PD, Hornig-Rohan M, Woda AM, Kim HJ, Alavi A, Payer F, et al. Cerebral HMPAO SPECT in patients with major depression and healthy volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20:443-58.
39. George MS, Wassermann EM. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and ECT. *Convuls Ther* 1994;10:251-4.
40. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853-6.
41. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348:233-7.
42. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:1752-6.
43. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:332-7.
44. Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, et al. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry* 1999;45:1440-6.
45. Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:546-8.
46. Chae JH, Nahas Z, Li X, George MS. Transcranial magnetic stimulation in psychiatry: research and therapeutic application. *Int Rev Psychiatry* 2001;13:18-23.
47. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 1997;104:191-7.
48. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:172-80.
49. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, et al. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:426-35.
50. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999;46:1603-13.
51. Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, Andres J, Romera M, Lafau O, et al. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry Res* 2006;146:53-7.
52. Zheng XM. Regional cerebral blood flow changes in drug-resistant depressed patients following treatment with transcranial magnetic stimulation: a statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Res* 2000;100:75-80.