

반복 경두개자극술의 우울증 치료효과 및 최신동향에 대한 고찰

연세대학교 의과대학,¹ 연세대학교 의과대학 정신건강의학교실,² 의학행동과학연구소³

김신태¹ · 김혜원^{2,3} · 김세주^{2,3} · 강지인^{2,3}

Clinical Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Depression and Latest Trends in TMS Techniques

Shin Tae Kim, BA,¹ Hae Won Kim, MD,^{2,3} Se Joo Kim, MD,^{2,3} Jee In Kang, MD^{2,3}

¹Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

³Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive neuromodulation technique which can change cortical excitability in targeted area by producing magnetic field pulses with an electromagnetic coil. rTMS treatment has been used to treat various neuropsychiatric disorders including depression. In this review, we evaluate the literature on rTMS for depression by assessing its efficacy on different subtypes of depression and different technical parameters. In particular, we focus on the results of randomized clinical trials and meta-analyses for depression after the US Food and Drug Administration approval in 2008, which acknowledged its efficacy and acceptability. We also review the new forms of rTMS therapy including deep TMS, theta-burst stimulation, and magnetic seizure therapy (MST) that have been under recent investigation. High frequency rTMS over left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), low frequency rTMS over right DLPFC, or bilateral rTMS is shown to be effective and acceptable in treatment for patients with non-psychotic, unipolar depression either as monotherapy or adjuvant. Deep TMS, theta-burst stimulation and MST are promising new TMS techniques which warrant further research.

Key Words Efficacy · Safety · Depression · Repetitive transcranial magnetic stimulation · Brain stimulation techniques.

Received: June 1, 2017 / Revised: June 12, 2017 / Accepted: June 15, 2017

Address for correspondence: Jee In Kang, MD

Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1620, Fax: +82-2-313-0891, E-mail: jeeinkang@yuhs.ac

서 론

반복 경두개자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, 이하 rTMS)은 전자기코일을 통해 국소적으로 자기장을 형성하여 대뇌 특정부위 뇌세포의 활성도를 조절할 수 있는 치료기술이다.¹⁾ rTMS는 뇌심부자극술(deep brain stimulation)에서 요하는 개두술이나 전기경련요법(electroconvulsive therapy, 이하 ECT)에서 요하는 발작 유도 없이 뇌 신경계 조절이 가능하여 비침습적이고 안전한 치료법으로 인정받고 있다.²⁾ 이러한 장점들이 있는 rTMS는 지난 30년간 우울증, 조현병, 강박장애, 뚜렛증후군 등을 포함한 다양한 정신질환의 치료에 시도되고 있다.^{3,4)}

특히, rTMS 임상연구는 치료저항성 우울증(treatment-resistant depression)에서 가장 활발히 이루어지고 있다.⁵⁾ 우울증 환자에서 배부외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, 이하 DLPFC)의 뇌혈류 이상이 있다고 알려져 있어 좌측 DLPFC 부위의 고빈도(5~20 Hz) rTMS 적용 또는 우측 DLPFC 부위의 저빈도(1 Hz 이하) rTMS 적용이 유의한 항우울효과가 있는 것으로 보고되었다.⁶⁾ 우울증 환자에서의 rTMS 임상연구들이 통계적으로 유의한 항우울효과와 안전성을 입증하면서 미국 식품의약품안전처(Food and Drug Administration, 이하 FDA)는 2008년에 좌측 DLPFC에 고빈도 자극을 주는 rTMS를 우울증 치료에 공식적으로 허가하였다.⁷⁾ 또한 2013년에 한국 식품의약품안전처에서도 우울증에

rTMS 치료를 승인하였다. 최근 TMS 전문가들이 결성한 Clinical TMS Society(cTMSs)는 consensus review를 통해 좌측 DLPFC 고빈도 rTMS를 이용한 우울증 치료지침을 ‘TMS 치료는 항우울제 치료반응이 낮은 환자들에게 우울증 증상 경감의 급성기 치료에 병용 또는 단독요법으로 추천된다.’고 제안하였다.⁸⁾

그러나 rTMS의 우울증 치료효과에 대해서는 아직 논란이 있다. 최근 우울증 환자를 대상으로 한 63개의 rTMS 연구를 포함시킨 한 체계적 고찰연구(n = 3236)에서는 우울증상 평가척도를 Clinical Global Impression-Improvement scale (이하 CGI-I)로 변환하여 메타분석했을 때 rTMS의 항우울효과가 통계적으로 유의한 수준이었지만, 증상호전의 정도가 CGI-I 점수 기준으로 평균 0.5점 정도를 감소시키는 데 그쳐 임상효과가 불분명하였다.⁹⁾

이러한 rTMS의 연구결과들을 해석할 때에는 각 연구들의 표본 특성과 TMS 적용방법의 제한성을 고려해야 한다.¹⁰⁾ 지금까지의 많은 rTMS 연구들은 작은 표본 크기로 인해 통계적 검정력이 낮은 한계점을 가지고 있었고¹¹⁾¹²⁾ rTMS 연구에 참여한 우울증 대상자들의 임상특성과 약물복용 여부 등에서 차이가 있었다.⁶⁾¹³⁾ 연구결과에 영향을 끼칠 수 있는 TMS 적용 지표 측면에서는 자극 빈도(frequency), 자극 강도(intensity), 치료 동안의 총 자극 횟수(total pulses), 치료적용 횟수(sessions), 사용한 코일의 종류 등이 연구마다 달랐다.⁶⁾ 또한 TMS 코일의 위치를 좌측 혹은 우측의 DLPFC 영역에 적용할 때 정확하게 해당 부위를 자극했는지 확실하지 않은 제한점이 있었다. 최근에는 우울증에 대한 TMS의 제한적 효과를 개선하기 위하여 TMS 강도와 자극빈도를 높이거나 심부 뇌를 자극하는 코일을 사용하거나 자극기간을 늘이는 등의 새로운 시도들이 이루어지고 있다.

본 종설에서는 우울증에서 rTMS의 임상연구를 체계적으로 고찰하여 우울증의 임상특성에 따라 분류하여 그 치료효과를 기술했으며 TMS 적용지표를 고려하여 정리하였다. 특히, 2008년 FDA 승인 이후에 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 시행된 무작위 허위자극 통제(sham-controlled) 연구와 메타분석 연구의 결과들을 중심으로 항우울효과와 적합성을 기술하였다. 또한 뇌피질을 좀 더 깊이 자극할 수 있는 코일을 이용한 deep TMS를 이용하거나 표적위치를 보다 정확하게 자극하는 기술을 이용한 TMS 임상연구들을 살펴본다. 이와 더불어 기존의 rTMS 적용기법을 넘어 우울증 치료에 새롭게 시도되고 있는 고용량(high-dose) rTMS 적용, 세타돌발자극(Theta-burst Stimulation, 이하 TBS), 자기경련치료(magnetic seizure therapy, 이하 MST) 등의 치료기술을 적용한 연구들을 고찰하여 TMS 치료의 최신 동향을

살펴보고자 하였다.

포함된 연구논문의 수집방법과 선택

우울증에서의 TMS 치료에 대한 논문은 PubMed에서 검색하였다. Treatment resistant depression(TRD)에 대한 TMS 논문은 ‘transcranial magnetic stimulation’ AND(‘treatment resistant depression’ OR ‘therapy resistant depression’)의 키워드로 검색되는 204개의 논문 중 2008년도 이후 게재된 근거수준이 높은 무작위 임상시험(randomized controlled trial, 이하 RCT), 체계적 문헌고찰, 또는 메타분석 연구논문을 24개 선택하였다. 우울증 임상특성에 따라 구분하여 진행된 TMS 연구는 RCT가 거의 없고 임상연구 수가 적어 주제에 부합하는 모든 논문을 포함하여 분석하였다. Deep TMS에 대한 논문은 ‘deep transcranial magnetic stimulation’ AND ‘depression’의 키워드로 검색하여 32개의 논문을 검토하였으며 해당 주제에 부합하는 연구논문 중 사례발표를 포함한 12개를 선택하였다. 또한 TBS와 MST에 대한 논문은 ‘theta burst stimulation’ AND ‘depression’, 그리고 ‘magnetic seizure therapy’ AND ‘depression’의 키워드로 각각 검색하여 해당 주제에 부합하는 8개, 그리고 3개의 연구논문들을 선택하였다. 지금까지 진행된 대부분의 우울증 연구에서는 DLPFC 위치에 TMS 자극을 가했기 때문에 본 종설에서는 DLPFC에 자극을 가한 연구를 분석하였다. 검색된 논문들은 초록을 먼저 리뷰하여 주제에 해당하는지 적합성을 판단하여 선별하였다.

TMS 자극 방법에 따른 rTMS 효과

자극위치에 따른 rTMS 효과

rTMS의 항우울효과가 가장 널리 알려진 자극위치는 좌측 DLPFC 부위이다. 고빈도 rTMS 자극을 좌측 DLPFC에 가할 시 혈류와 대사량이 증가하고 중뇌-변연계 신경경로를 조절하여 항우울효과를 내는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 2008년 FDA가 이 영역에 대한 고빈도 rTMS 치료를 우울증에서 승인한 이후에도 많은 임상연구들이 진행되었다. 한 다기관 RCT는 301명의 우울증 환자를 대상으로 고빈도 좌측 DLPFC에 대한 rTMS 치료효과를 입증하면서 항우울효과를 예측하는 임상지표로 약물 치료저항성의 정도, 현 우울삽화의 기간, 불안 증상 동반여부 등이 관련되어 있음을 보여주었다.¹⁵⁾ 2010년에 발표된 또 다른 대규모 RCT 연구(n = 190)는 좌측 DLPFC에 대한 고빈도 rTMS가 치료저항성 우울증에서 단독요법으로서 항우울효과가 있음을 증명하였다.¹⁶⁾ 이 연구에서는 항우울제를 복용하지 않는 치료저항성 우울증 환자에게 10 Hz,

120%의 rTMS(3000 펄스/세션)를 적어도 3주 동안 시행했을 때 rTMS 군의 치료 관해율이 허위자극군에 비해 유의하게 높았으며(14% vs. 5%, $p < 0.05$), rTMS에 대한 좋은 치료 반응은 항우울제에 대한 상대적으로 낮은 치료 저항성과 관련성이 있었다. 2012년 7월까지의 좌측 DLPFC에 대한 rTMS 임상연구 중 29개의 RCT를 대상으로 한 메타연구($n = 1371$)는 고빈도 rTMS가 유의한 항우울효과가 있음을 보여주었고, 치료반응률과 관해율의 오즈비(odds ratio, 이하 OR)가 허위 자극에 비하여 각각 3.3[95% confidence interval(이하 CI) = 2.35~4.64 ; $p < 0.0001$]과 3.3[95% CI = 2.04~5.32 ; $p < 0.0001$]으로 나타났다.¹⁰⁾ 이 메타분석에서는 고빈도 rTMS의 치료효과 크기를 항우울제의 효과 크기와 견줄 만한 수준이라고 보고하였다.¹⁰⁾ 국내 연구진들도 고빈도 rTMS가 항우울 효과가 있다는 결과들을 발표하였다.¹⁷⁾¹⁸⁾ 한 국내 연구는 18명의 우울증 환자에서 좌측 DLPFC에 10 Hz rTMS를 3주간 적용했을 때 우울증상이 유의하게 호전되었고, 그 효과는 oddball 과제를 이용한 사건유발전위에서 P200의 증가와 관련되었다고 보고했다.¹⁷⁾ 최근 국내에서 진행된 RCT 연구는 2주간의 10 Hz rTMS가 허위자극군에 비해 항우울효과가 있었고 그 효과는 좌측 미상핵과 DLPFC의 연결성의 감소와 연관되어 있음을 보여주었다.¹⁸⁾

좌측 DLPFC의 고빈도 rTMS 치료와 더불어, 우측 DLPFC를 1 Hz 이하의 저빈도 rTMS 자극으로 억제하는 치료법이 우울증에 널리 적용되어 왔다. 우울증에서는 좌측 전전두엽이 우측 전전두엽에 비해 저하되어 있어서 저빈도 rTMS를 통해 우측 전전두엽을 억제함으로써 불균형을 줄이고 항우울 효과를 내는 것이다.¹⁹⁾ 저빈도 rTMS에 대한 8개의 RCT를 메타분석한 연구($n = 263$)에서 저빈도 rTMS의 반응률과 관해율이 허위자극에 비해서 오즈비가 각각 3.35(95% CI = 1.4~8.02 ; $p = 0.007$)와 4.76(95% CI = 2.13~10.64 ; $p < 0.0001$)으로 의미 있는 항우울효과를 보여주었으며 탈락률은 자극 간 차이가 없었고 받아들일 만한(acceptable) 수준이었다.²⁰⁾ 이 메타분석에서 나타난 저빈도 rTMS의 항우울효과의 크기를 항우울제의 효과 크기 및 고빈도 rTMS의 효과 크기와 상응하는 수준이라고 보고하였다.²⁰⁾ 저빈도 rTMS와 항우울제 효과를 비교하기 위한 최근의 한 다기관 RCT 연구($n = 170$)에서 우울증 환자들을 저빈도 rTMS + 항우울제, 저빈도 rTMS + 플라시보, 허위자극 rTMS + 항우울제의 세 군으로 무작위 배정하여 6주간 치료했을 때 각각의 치료반응률이 54, 60, 59%로 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았으며 이는 저빈도 rTMS의 항우울효과가 항우울제에 견줄 만하며 단독치료로서 항우울제의 대안이 될 수 있음을 지지하였다.²¹⁾ 치료저항성 우울증 환자에서 좌측, 우측, 그리고 양측 자극을 사용한

임상연구에 대하여 2008년 이후의 RCT 연구를 중심으로, 병용치료 rTMS 연구는 표 1에서, 단독치료 rTMS 연구는 표 2에서 자세히 기술하였다.

좌측 고빈도 혹은 우측 저빈도 rTMS의 두 자극기법을 결합하면 우울증 환자들에서 보이는 좌뇌와 우뇌의 피질 흥분성의 불균형을 효과적으로 줄일 수 있을 것이라는 기대하에서 양측을 순차적으로 자극하는 양측성(bilateral) rTMS에 대한 임상연구가 활발히 시도되고 있다.²²⁾ 양측성 rTMS에 대해 시행된 7개의 RCT에 대한 메타분석 연구($n = 279$)에서는 그 치료반응률과 관해율이 허위자극에 비해 오즈비가 각각 4.3(95% CI = 1.95~9.52 ; $p < 0.0001$), 6(95% CI = 1.65~21.8 ; $p = 0.006$)으로 유의한 항우울효과를 보였으며 탈락률은 받아들일 만한 수준이었다.²³⁾ 이 연구에서 양측성 rTMS의 항우울효과를 단측성 rTMS와 비교했을 때에는 비슷한 치료반응 수준이었으며 통계적으로 유의한 차이를 발견하지는 못했다.²³⁾ 그러나 여러 TMS 치료효과를 서로 비교한 최근의 고찰연구는 양측성 rTMS 치료가 고빈도 rTMS의 단측성 치료에 비해 관해율(OR = 4.02 ; 95% CI = 1.3~12.35)이 우월하다고 보고하였다.²⁴⁾ 양측성 rTMS의 적용이 단측성 rTMS에 비해 항우울 효과가 우수한지 등의 임상적 이슈들을 좀 더 분명하게 검증할 필요가 있다.

자극 수(Pulse)에 따른 rTMS 효과

한 세션당 자극 수를 증가시키는 것이 치료에 이점이 있다는 보고들이 있다. 자극 수에 따른 rTMS의 항우울효과를 분석하기 위한 한 메타연구는 8개의 rTMS 연구들의 자극 수를 분석하여 세션당 가해진 자극의 수에 따라 구분했을 때 1200~1600 펄스/세션을 가한 연구가 800~1000 펄스/세션을 가한 연구보다 유의하게 높은 치료반응을 보였다.²⁵⁾ 또 다른 메타분석에서는 100%의 강도로 10~15세션을 시행한 rTMS 연구들을 분석한 결과, 전체 자극 수의 범위는 6000~22500 펄스였고 자극 수에 대해 용량반응관계(dose-response pattern)는 발견하지 못하였으나 같은 TMS 적용지표를 이용한 전체 자극 수가 16000 펄스인 세 연구에 대해서만 분석을 했을 때 통계적으로 유의한 치료반응률의 증가가 있었다.²²⁾ 또한 최근의 메타분석 연구($n = 1371$)는 29개의 RCT를 바탕으로 rTMS 자극기간 동안 가해진 전체 자극 수를 10000회 이하, 10000~16000회, 그리고 16000회 이상의 세 그룹으로 나누었을 때 세 그룹 간 치료반응의 차이는 없었으나 전체 자극 수가 16000회 이상인 경우에 허위자극과 비교했을 때 유의미한 치료효과가 나타났다.²⁶⁾

Table 1. rTMS as adjuvant therapy in treatment-resistant unipolar depression

Study (year)	Design	rTMS treatment (freq/intensity/duration × dose/coil_location/stimulator_type/coil_type)	Sample size	Antidepressant	Age	Efficacy	
						Response rate	Remission
High frequency rTMS to the L-DLPFC							
Chen et al. (2013) ⁽⁴⁶⁾	RCT	20 Hz/90%/10 sessions × 800 pulses/ L-DLPFC/Magstim/figure-eight coil	Active : 10 Sham : 11	TRD On stable AD	44.1 (SD = 4.4) vs. 47.3 (SD = 3.5), ns	1 month after Tx, 7/10 vs. 2/10 (p < 0.05) Right after 10th Tx, 7/10 vs. 8/10, ns	N/A
Hernandez-Ribas et al. (2013) ⁽⁶⁷⁾	RCT	15 Hz/100%/15 sessions × 1500 pulses/ L-DLPFC/Magstim Rapid/figure-eight coil	Active : 10 Sham : 11	TRD On stable AD	42.6 (SD = 5.56) vs. 50.09 (SD = 8.11), p < 0.05	70% vs. 27.3%, p < 0.05	N/A
Zheng et al. (2010) ⁽⁴⁸⁾	RCT	15 Hz/110%/20 sessions × 3000 pulses/ L-DLPFC/MagPro R30/figure-eight coil	Active : 19 Sham : 15	TRD Started on escitalopram	27.2 (SD = 5.2)	63% vs. 6%, p < 0.001	N/A
Bretlau et al. (2008) ⁽⁶⁹⁾	RCT	8 Hz/90%/15 sessions × 1989 pulses/ L-DLPFC/Magstim Super Rapid/figure-eight coil	Active : 22 Sham : 23	TRD Started on escitalopram	53.1 (SD = 10.1) vs. 57.8 (SD = 10.0), p = 0.54	HRSD 16.4 (4.5) vs. 19.1 (4.8), p = 0.01	N/A
Mogg et al. (2008) ⁽⁷⁰⁾	RCT	10 Hz/110%/10 sessions × 1000 pulses/L-DLPFC/ Magstim Super Rapid/figure-eight coil	Active : 29 Sham : 30	TRD On AD	55 (SD = 18) vs. 52 (SD = 15.5), ns	32% vs. 10% (p = 0.06)	25% vs. 10% (p = 0.2)
Low frequency rTMS to the R-DLPFC							
Brunelin et al. (2014) ⁽⁷¹⁾	RCT	1 Hz/120%/10–30 sessions (until remission) × 360 pulses/R-DLPFC/MagPro × 100/ figure-eight coil	Active rTMS + venlafaxine : 55 Sham rTMS + venlafaxine : 55 Active rTMS + placebo : 60	TRD Started on venlafaxine	54.2 (SD = 11.9) vs. 56.2 (SD = 9.9) vs. 53.3 (SD = 11.3)	54% vs. 60% vs. 59%, ns	14 (28.0%) vs. 22 (43.1%) vs. 22 (40.7%), ns
Aguirre et al. (2011) ⁽⁷¹⁾	RCT	1 Hz/110%/20 sessions × 1200 pulses/R-DLPFC/ MagPro/figure-eight coil	Active : 19 Sham : 15	TRD On stable AD	> 45 : 9 < = 45 : 10	No difference in Hamilton Scale reduction between active and sham	N/A
High frequency rTMS to the L-DLPFC vs. low frequency rTMS to the R-DLPFC							
Eche et al. (2012) ⁽⁷²⁾	RCT	HF: 10 Hz/100%/20 sessions × 2000 pulses/ L-DLPFC/MagPro 100/figure-eight coil LF: 1 Hz/100%/20 sessions × 120 pulses/ R-DLPFC/MagPro 100/figure-eight coil	HF : 6 LF : 8	TRD Started on venlafaxine	50.8 (SD = 9.4) vs. 46.1 (SD = 16.3), p = 0.54	66.7% vs. 50%, p = 0.57	N/A
Rossini et al. (2010) ⁽⁷³⁾	RCT	HF: 15 Hz/100%/10 sessions × 600 pulses/ L-DLPFC LF: 1 Hz/100%/10 sessions × 600 pulses/ R-DLPFC/Magstim Rapid/figure-eight coil	HF : 32 (13 unipolar, 19 bipolar) LF : 42 (21 unipolar, 21 bipolar)	TRD On stable AD	HF/Unipolar : 56.4 (SD = 8.9) LF/Unipolar : 56.1 (SD = 13.1) HF/Bipolar : 51.4 (SD = 14.1) LF/Bipolar : 52.8 (SD = 10.7)	65.6% vs. 57.1%, p=0.459	N/A

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation, L-DLPFC : left dorsolateral prefrontal cortex, R-DLPFC : right dorsolateral prefrontal cortex, RCT : randomized controlled trial, TRD : treatment resistant depression, AD : anti-depressant, ns : not significant, N/A : information not available, HF : high-frequency, LF : low-frequency, Tx : treatment, SD : standard deviation, HRSD : Hamilton Rating Scale for depression

Table 2. rTMS as monotherapy in treatment-resistant unipolar depression

Study (year)	Design	rTMS treatment (freq/intensity/duration × dose/coil_location stimulator_type/coil_type)	Sample size	Antidepressant	Age	Efficacy	
						Response rate	Remission
High frequency rTMS to the L-DLPFC							
Rosenquist et al. (2013) ⁴⁾	RCT	10 Hz/120%/30 sessions × 3000 pulses/ L-DLPFC/NeuroStar TMS/ ferromagnetic coil	Active : 155 Sham : 146	TRD AD free	47.9 (SD = 11.0) vs 48.7 (SD = 10.6), p = 0.509	23% vs. 12.3%, p < 0.01	N/A
Schrijvers et al. (2012) ⁵⁾	Crossover single-blind design	10 Hz/110%/10 sessions × 1560 pulses/ L-DLPFC/Magstim/figure-eight coil	21	TRD AD free	44.7 (SD = 10.3)	10/21 (48%) HRSD 25.24 (3.9) →	N/A
George et al. (2010) ⁶⁾	RCT	10 Hz/120%/15 sessions × 3000 pulses/ L-DLPFC/unspecified/ figure-eight coil	Active : 92 Sham : 98	TRD AD free	47.7 (SD = 10.6) vs. 46.5 (SD = 12.3), ns	15.35 (5.6), p < 0.001 15% vs. 5%, p < 0.05	13/92 (14%) vs. 5/98 (5%), p < 0.05
Brakemeier et al. (2008) ^{7a)}	Open label study	Munich 10 Hz/100%/10 sessions × 1500 pulses/ L-DLPFC/Magstim Rapid/ figure-eight coil	79	35% of patients TRD AD free	49.09 (SD = 14.31)	27/79 (34.2%) HRSD 21.0 (6.5) → 15.5 (9.4), p < 0.001	N/A
Demirtas-Tatlidede et al. (2008) ^{7b)}	Open label study	Berlin 20 Hz/100%/10 sessions × 2000 pulses/L- DLPFC/MagPro/figure-eight coil	16	TRD AD free	45.8	7/14 Mean decrease in HRSD 64.8 (12.6)%, p < 0.0001	N/A

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation, L-DLPFC : left dorsolateral prefrontal cortex, RCT : randomized controlled trial, TRD : treatment resistant depression, AD : anti-depressant, ns : not significant, N/A : information not available, SD : standard deviation, HRSD : Hamilton Rating Scale for depression

우울증 임상특성에 따른 rTMS 항우울효과

아형에 따른 rTMS의 항우울효과 : melancholic 및 atypical depression

우울증은 임상적, 생물학적인 특징에 따라 크게 멜랑콜리아 우울증(melancholic depression)과 비전형적 우울증(atypical depression)으로 나눌 수 있다.²⁷⁾ 현재까지 우울증 아형에 따른 rTMS 연구는 매우 적었다. 멜랑콜리아 우울증 환자를 대상으로 좌측 DLPFC 고빈도 rTMS를 적용한 한 개방연구(open label study)에서는 환자의 38.9%에서 치료반응이 있었고, 특히 정신운동지연 측면은 대상자 모두에서 유의하게 호전되었다고 보고하였다.²⁸⁾²⁹⁾ 비전형적 우울증 환자를 대상으로 별도로 진행한 rTMS 임상연구는 찾지 못했으나, 한 RCT 연구(n = 301)에서 비전형적 우울증의 유무에 따라 결과를 분석했을 때 비전형성이 rTMS 치료 결과에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.¹⁵⁾ 우울증 아형에 따라 차별적인 신경심리특성³⁰⁾과 신경생리특성³¹⁾을 가지고 있을 것으로 여겨지기 때문에 아형을 구분하여 rTMS의 치료효과를 검증하고 적용방법을 적절히 맞추는 임상연구가 보다 적극적으로 이루어질 필요가 있다.

노인성 우울증(Geriatric depression)

rTMS는 기억력 저하의 위험이 상대적으로 낮고 부작용이 적어 노인성 우울증 치료의 안전한 치료법의 하나로 제안되고 있다. 지금까지 대부분의 rTMS 임상연구들은 65세 미만의 성인을 대상으로 시행되어 노인 우울증 환자에서의 rTMS 근거는 상대적으로 매우 부족하지만 노인성 우울증에서 안전하게 적용될 수 있음이 보고되고 있다.³²⁾ 그러나 나이와 rTMS 항우울효과의 관련성에 대해서는 아직 논란이 많다. 일부 연구는 60세 이상의 환자군에서 나이가 많을수록 rTMS 임상효과가 낮아지는 부적 상관관계를 보고하였다.³³⁾ 한편, 나이가 rTMS의 항우울효과에 영향을 주지 않는다는 연구결과도 있었다. 93명의 우울증 환자를 대상으로 15세선의 rTMS 치료를 시행한 후 65세를 기준으로 그룹을 나누어 치료반응을 비교했을 때 65세 이상과 65세 미만의 그룹 비교에서 rTMS 치료반응을 보인 수는 유의한 차이가 없었다(46.7% vs. 53.3% ; p = 0.51).³⁴⁾ 최근의 한 고찰연구는 노인성 우울증에 대한 지금까지의 rTMS 연구로는 효과가 없다고 결론 내릴 수 없고 보다 높은 강도와 횟수에 대한 세심한 고려가 필요하다고 제안하였다.³⁵⁾ 아직 노인성 우울증에 대한 rTMS 치료의 효과 및 안전성, 자극방법 등에 대한 근거가 부족하여 이에 대한 추가적인 연구가 시행될 필요가 있다.

정신병적 증상을 동반한 우울증(Psychotic depression)

정신병적 증상을 동반한 우울증은 가장 치료하기 어려운 우울증의 아형으로 알려져 있다.³⁶⁾ 정신병적 우울증 환자들은 일반 우울증 환자들에 비해 재발률, 입원률이 높고 항우울제에 대한 치료반응이 적어 항정신병약물의 병용치료나 ECT를 필요로 하는 경우가 많다.³⁷⁾ rTMS가 정신과 영역에 도입되기 시작한 초창기에 정신병적 증상을 가진 우울증 환자를 대상으로 한 몇 개의 rTMS 연구가 발표되었다. 1996년에 발표된 한 다중교차연구(multiple cross-over study)에서는 정신병적 증상을 동반한 17명의 우울증 환자 중 11명에서 고빈도 rTMS의 치료효과가 나타나 ECT를 대체할 만한 치료기법으로 기대를 모았으나,³⁸⁾ 그 후에는 정신병적 우울증에 대해서는 임상적으로 의미 있는 rTMS 연구결과가 거의 보고되지 않았다. 정신병적 우울증을 일부 포함한 40명의 우울증 환자를 대상으로 한 rTMS 연구에서는 20세선의 rTMS 치료 후 11명의 정신병적 우울증 환자 가운데 중 2명만이 치료에 반응을 보여 정신병적 증상이 동반된 경우 치료효과가 상대적으로 낮음을 시사하였다.³⁹⁾ rTMS의 항우울효과를 ECT와 비교한 연구는 정신병적 우울증과 비-정신병적 우울증 환자들이 섞여 있는 표본에서 치료효과를 비교했을 때, 비정신병적 우울증 환자군에서는 rTMS와 ECT의 치료효과에서 유의한 차이가 없었지만(rTMS군 반응률 63% vs. ECT군 반응률 60%), 정신병적 우울증 환자군에서만 비교했을 때에는 rTMS의 효과가 ECT에 미치지 못한 것으로 나타났다(rTMS 군 반응률 22% vs. ECT군 반응률 100% ; p < 0.01).³⁸⁾ 정신병적 우울증에 대한 rTMS 연구를 찾기 어려운 이유 중 가능성 있는 하나는 음성결과(negative result)는 출간하지 않는 현상과 관련될 수 있겠다.

양극성 우울증(Bipolar depression)

양극성 장애의 우울삽화에 사용할 수 있는 일차 치료는 매우 제한적이고 치료저항성도 단극성 우울증보다 높아 이에 대한 새로운 치료기술을 찾는 것은 매우 중요하다.⁴⁰⁾ rTMS의 항우울효과 연구는 대부분 단극성 우울증에 대해서 시행되었으며 양극성 우울증에 대한 논문은 단지 몇 개만 존재하였다. 양극성 우울증 환자를 대상으로 한 초기 RCT 연구(n = 20)에서 20세선의 rTMS 시행 후 실제자극군과 허위자극군 사이에서 유의한 수준의 치료반응 차이는 보이지 않았다.⁴¹⁾ 또 다른 RCT(n = 23)에서 10세선의 rTMS 시행 후 rTMS 실제자극군과 허위자극군을 비교했을 때 치료반응에서 유의한 차이가 없었다.⁴²⁾ 최근에 발표된 양극성 우울증 환자를 대상으로 한 양측성 rTMS의 RCT 연구(n = 46)도 rTMS 실제치료군과 허위자극군 사이의 반응률에서 유의한 차이를 발견하지 못했

다(13% vs. 4% ; $p > 0.05$).⁴³⁾ 한편, 신경항법(brain navigation)을 사용하여 우측 DLPFC에 저빈도 rTMS를 약물 치료와 함께 시행한 개방연구는 15세션의 치료 후 11명의 양극성 우울증 환자 중 6명의 환자에서 치료반응이 나타났고 그중 4명은 관해에 이르렀다고 보고하였다.⁴⁴⁾

종합하면, 양극성 우울증에 대한 rTMS 연구들은 RCT를 비롯한 임상연구가 매우 적었다. 또한 시행된 연구는 표본의 크기가 작아 통계적 검정력이 낮았으며 치료기간도 비교적 짧았다. 양극성 우울증에 대한 항우울효과와 부작용 여부를 판단하기 위해서는 보다 큰 표본에서의 RCT와 다양한 TMS 적용 전략을 이용한 임상연구가 추후 진행되어야 하겠다.

표준 단기간 rTMS 치료효과를 극대화할 수 있는 기법의 적용

고용량(High doses) TMS의 적용

기존의 rTMS 적용방법이 미미한(marginal) 정도의 임상적 효과가 있어 치료효과를 증진시키려는 시도들이 진행되고 있다. 그중 하나가 고용량의 자극을 짧은 시간에 주는 high-dose rTMS 치료이다. 아직 rTMS의 임상연구에서 안전과 치료효과 모두를 고려한 자극 수의 최대내약량(maximum tolerable dose)에 대한 정보는 매우 제한적이다. 한 개방연구는 기존의 권장 rTMS 자극 수 3000 펄스/세션의 두 배에 해당하는 6000 펄스/세션을 19명의 치료저항성 우울증 환자들에게 적용했을 때 안전성 측면에서 치료기간 동안 발작을 비롯한 심각한 부작용은 발생하지 않았으며 빠른 치료효과를 보였다.⁴⁵⁾ 이 연구에서는 관해율이 rTMS 치료 1주 후 33%, 8주 후 66%였으며, 자살점수는 치료 1주 후 8명(42.1%)의 환자에서 50% 이상 감소하는 것으로 나타나 고용량 rTMS가 빠르고 효과적인 치료법일 수 있음을 시사한다. 또한 자살위험성이 높거나 치료저항성이 높은 환자의 치료 대안으로서의 가능성을 보여주고 있다. 추후 고용량 rTMS 임상연구가 대규모 표본에서 이루어져 그 임상효과와 안전성이 검증되어야 하겠다.

새로운 코일을 이용한 rTMS 치료

지금까지의 rTMS 임상연구에서 일반적으로 사용된 코일은 8자 모양의 코일로 두피로부터 약 1.5~2.5 cm 깊이의 뇌피질을 자극할 수 있다. 기존의 제한된 항우울효과를 높이기 위한 시도로 새로운 코일의 사용 연구가 활발히 진행되고 있다.

Deep TMS(H coil)는 최대 6 cm 깊이의 뉴런들까지도 자극을 가할 수 있어 대뇌피질뿐만 아니라 보다 깊은 뇌영역에 대한 자극을 통해 임상적 효과를 기대하고 있다.^{46/47)} 2009년 deep TMS를 우울증 환자의 치료에 적용하여 유의한 효과를

보여준 이후,⁴⁸⁾ deep TMS를 활용한 여러 임상연구들이 보고되고 있다. 최근의 한 RCT($n = 212$)에서는 4주 동안 총 20세션의 deep TMS를 가한 실제자극군이 허위자극군에 비해 높은 급성 치료반응률과 관해율을 보였다(반응률 38.4% vs. 21.4%, $p = 0.0138$; 관해율 32.6% vs. 14.6%, $p = 0.0051$).⁴⁹⁾ 이 연구에서 유지치료를 위해 4주 후 추가적으로 2세션/1주일의 deep TMS를 12주 동안 시행했을 때 치료효과가 16주까지 잘 유지된다고 보고하였다.⁴⁹⁾ 17개의 개방연구들을 분석한 한 메타분석에서는 20세션의 deep TMS 치료 후에 우울증상점수가 유의하게 감소했으며 치료반응률과 관해율은 각각 60, 29% 정도로 항우울효과가 있음을 보여주었다.⁵⁰⁾ 그러나 deep TMS를 포함한 여러 rTMS 치료기법을 비교한 메타분석 연구에서는 현재까지의 제한된 수준의 deep TMS 연구의 치료효과는 허위자극에 비하여 통계적으로 유의한 차이에 이르지 못했다($OR = 1.49$, 95% $CI = 0.50\sim 4.47$).²⁴⁾ Deep TMS의 항우울효과를 확실하게 규정하기 위해서는 더 많은 RCT 시행이 필요하다.

양극성 우울증을 치료하기 위한 deep TMS 연구도 시도되고 있다. 2011년에 첫 시도된 deep TMS를 이용한 개방연구($n = 19$)는 양극성 우울증에서의 치료반응률이 63.2%(12/19명)였으며 치료 전후의 우울 점수가 유의하게 감소한 것으로 나타났다.⁵¹⁾ 최근 시행된 양극성 우울증에서 deep TMS를 적용한 RCT($n = 50$)에서는 20세션의 치료 후에 deep TMS 실제자극군이 허위자극군에 비해 유의하게 우울증상의 호전을 보였으며(-5.03, $p = 0.03$) 치료의 반응율이 보다 높은 경향성을 보였다(48% vs. 24% ; $p = 0.08$).⁵²⁾ Deep TMS에 대한 단극성 및 양극성 우울증에 대한 대표적 임상연구를 표 3에 자세히 기술하였다.

H coil을 이용한 deep TMS에 더하여, 최근 내측전두엽에 double cone coil을 위치시켜 전두 대상피질(anterior cingulate cortex)을 표적으로 자극하는 새로운 치료기법이 우울증 치료에 시도되어 긍정적 결과를 보고하였다.⁵³⁾ 이러한 새로운 시도들은 향후 rTMS의 표적치료 및 심부 뇌 조절 가능성을 보여주는 하나의 시작이 될 수 있을 것이다.

정확한 표적위치를 자극하기 위한 방법 적용

DLPFC를 자극하는 기존의 rTMS 치료에서 DLPFC의 자극위치를 찾는 방법으로는 통상적으로 5 cm rule이라고 표현되는 간단한 측정법을 사용하고 있다.^{14/54)} 이것은 운동피질 영역을 먼저 찾고 그 위치로부터 5 cm 정도 앞을 DLPFC라고 여기고 TMS를 위치시키는 방법이다. 그러나 이 방법의 유효성을 평가한 한 연구에서는 22명의 환자 중 7명에서만 DLPFC가 실제로 자극되었다.⁵⁵⁾ 또한 뇌의 크기와 모양, 코일에서 뉴런

Table 3. Antidepressant effect of deep TMS applications

Study (year)	Design	rTMS treatment (freq/intensity/duration) × dose/coil_location stimulator_type/coil_type)	Sample size	Antidepressant	Age	Efficacy	
						Response rate	Remission
High frequency deep TMS to the L-DLPFC for unipolar depression							
Rapinesi et al. (2015) ⁷⁸⁾	Open label study	18 Hz/120%/20 sessions × 1980 pulses/ L-DLPFC/Brainsway dTMS/H1 coil	23	TRD On Stable AD	MDD : 51.2 (SD = 8.02) MDD + AUD : 53.64 (SD = 7.94), p = 0.525	18/23 (78%) 4.20 in Z score, p < 0.001	3/23 (13%)
Levkovitz et al. (2015) ⁴⁹⁾	RCT	18 Hz/120%/20 sessions × 1980 pulses/ L-DLPFC/Brainsway dTMS/H1 coil	Active : 89 Sham : 92	TRD AD free	45.1 (SD = 11.7) vs. 47.6 (SD = 11.6)	38.4% vs. 21.4%, p = 0.0138	32.6% vs. 14.6%, p = 0.0051
Berlim et al. (2014) ⁷⁹⁾	Open label study	20 Hz/120%/20 sessions × 3000 pulses/ L-DLPFC/Magstim Rapid/H1 coil	17	TRD On AD	47.12 (SD = 13.26)	12 (70.60%) HRSD reduced by baseline, 48.87%, p < 0.0001	7 (41.20%)
Harel et al. (2014) ⁸⁰⁾	Open label study	20 Hz/120%/20 sessions × 1680 pulses/ L-DLPFC/Magstim Super Rapid/H1 coil	29	TRD 18/29 on AD	40.97 (SD = 10.51)	46.2% at 4 weeks 81.12% at 22 weeks adjusted decrease in HRSD 9.48, p < 0.0001	N/A
Isserles et al. (2011) ⁸¹⁾	Uncontrolled randomized clinical trial	20 Hz/120%/20 sessions × 1680 pulses/ L-DLPFC/Magstim Super Rapid/ H1 coil	No provocation : 25 Positive provocation : 17 Negative provocation : 15	TRD On stable AD	45.40 (SD = 13.18) vs. 45.93 (SD = 12.98) vs. 41.75 (SD = 12.70), p = 0.3	21 (46%) overall 12/20 (69%) vs. 6/14 (43%) vs. 3/12 (25%), ns	13 (28%) overall 6/20 (30%) vs. 6/14 (43%) vs. 1/12 (8%), ns
Rosenberg et al. (2011) ⁸²⁾	Open label study	20 Hz/120%/20 sessions × 1680 pulses/ L-DLPFC/unspecified/H1 coil	8	TRD 4/8 on AD	47 (SD = 9.8)	HRSD 26.3 (3.2) → 13.1 (5.5), p > 0.0001	N/A
Rosenberg et al. (2010) ⁸³⁾	Open label study	20 Hz/120%/20 sessions × 1680 pulses/ L-DLPFC/Magstim Rapid 2/H1 coil	7	TRD AD free	47.43	4/5 (80%)	1/5 (20%)
Rosenberg et al. (2010) ⁸⁴⁾	Open label study	20 Hz/120%/20 sessions × 1680 pulses/ L-DLPFC/Magstim Rapid 2/H1 coil	6	TRD 3/6 on AD	40.83	2/6 (33%)	1/6 (16.6%)
Levkovitz et al. (2009) ⁴⁸⁾	Uncontrolled randomized clinical trial	20 Hz/110% or 120%/20 sessions × 1680 pulses/L-DLPFC/Magstim Super Rapid/H1, H2, or H1L coil	H1-120% : 24 H2-120% : 22 H1L-110% : 8 H1L-120% : 11	TRD AD free	45.57 (SD = 13.34) vs. 45.77 (SD = 11.99) vs. 49.88 (SD = 9.52) vs. 44.27 (SD = 11.36)	9/19 (47%) vs. 6/20 (30%) vs. 0/8 (0%) vs. 6/10 (60%), p = 0.03	8/19 (42%) vs. 2/20 (10%) vs. 0/8 (0%) vs. 5/10 (50%), p = 0.0092

Table 3. Antidepressant effect of deep TMS applications (continued)

Study (year)	Design	rTMS treatment (freq/intensity/auration × dose/coil_location stimulator_type/coil_type)	Sample size	Antidepressant	Age	Efficacy	
						Response rate	Remission
High frequency deep TMS to the L-DLPFC for bipolar depression							
Tavares et al. (2017) ⁵²⁾	RCT	18 Hz/120%/20 sessions × 1980 pulses/ L-DLPFC/Brainsway dTMS/H1 coil	Active : 25 Sham : 25	Resistant BPD AD free	42.34 (SD = 10.54)	12 (48%) vs. 6 (24%), p = 0.08	7 (28%) vs. 4 (16%), p = 0.31
Bersani et al. (2013) ⁶⁵⁾	Case report	18 Hz/120%/20 sessions × 1980 pulses/ L-DLPFC/Brainsway dTMS/H1 coil	1	Resistant BPD On MS	46	HRSD 23 → 4	N/A
Harel et al. (2011) ⁵¹⁾	Open label study	20 Hz/120%/20 sessions × 1680 pulses/ L-DLPFC/Magsim Super Rapid/H1 coil	19	12/19 on AD	45.47 (SD = 11.61)	12/19 (63.2%)	10/19 (52.6%)

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation, L-DLPFC : left dorsolateral prefrontal cortex, RCT : randomized controlled trial, TRD : treatment resistant depression, AD : antidepressant, MS : mood stabilizer, MDD : major depressive disorder, AUD : alcohol use disorder, BPD : bipolar disorder, ns : not significant, N/A : information not available, SD : standard deviation, HRSD : Hamilton Rating Scale for Depression

까지의 깊이, 그리고 해부학적 구조들의 위치와 방향은 사람마다 조금씩 차이가 있다.⁵⁶⁾ 이런 문제점들을 고려하여 신경항법(neuro-navigational method) 등 rTMS의 표적화를 개선시킬 수 있는 전략들이 개발되어 왔다.⁵⁷⁾

치료저항성 우울증에 대해 표적위치 설정방법을 달리 한 무작위 연구는 magnetic resonance imaging(이하 MRI) 기반 신경항법을 이용하여 Brodmann's area(이하 BA) 46과 BA 9의 접합 위치를 알아내어 rTMS 자극을 준 우울증 환자군(n = 24)과 통상적으로 DLPFC를 찾는 표준 5 cm 방법을 사용하여 rTMS 자극을 준 환자군(n = 27)의 항우울효과를 비교하였다.⁵⁴⁾ 3주간의 치료 결과, MRI 기반으로 신경항법을 적용한 그룹의 우울증상점수가 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며 치료반응률은 각각 42, 18%로 통계적 유의성에 이르진 못했으나 경향성을 가졌다(p < 0.08).⁵⁴⁾

또한 뇌의 기능적 연결성을 고려하여 DLPFC의 보다 정확한 국소자극이 슬하 대상피질(subgenual cingulate)과 같은 우울증 치료효과에서 중요하게 여겨지는 뇌영역의 자극으로 이어질 수 있도록 rTMS의 자극을 개인별로 정교하게 조절하는 적용법이 제안되고 있다.⁵⁸⁾

코일 위치의 정확성을 높이는 것은 현재의 rTMS 프로토콜 하에서는 그리 중요하지 않다고 여길 수도 있지만 향후 어린이에 대한 적용, 새로운 국소 표적영역 설정, 보다 세밀한 코일 등의 새로운 환경 속에서 이러한 신경항법을 포함한 정확한 자극을 위한 전략들이 더 중요해질 것으로 보인다.¹⁴⁾

우울증 치료에서 새로운 TMS Technique의 적용

세타돌발자극(Theta burst TMS, TBS)

TBS는 3회의 50 Hz의 고빈도 펄스를 200 ms의 돌발자극 사이 구간(inter-burst interval)을 두고 적용하는 rTMS 프로토콜 중 하나이다. 고빈도 펄스의 짧은 돌발자극을 1초에 3~5회 동물에게 주었을 때 시냅스 가소성에 긍정적 영향을 끼친다는 동물실험을 바탕으로 인간 대상 연구들이 진행되어 왔다.⁵⁹⁾ TBS는 치료시간이 불과 5분 정도로 rTMS의 치료시간이 20~45분 정도 소요되는 것과 비교했을 때 유의하게 치료시간이 짧다.^{24),59)}

크게 continuous TBS(이하 cTBS)와 intermittent TBS(이하 iTBS)로 구분되며 이들은 각각 반대의 효과를 낸다.⁵⁹⁾ cTBS에서는 300 펄스(20초, 또는 600 펄스(40초)의 TBS가 연속적으로 가해지며 피질 흥분성을 감소시키는 효과를 낸다.⁵⁹⁾ 반면 iTBS에서는 190초 동안 2초의 TBS(30 펄스)를 10초에 한 번 반복하여 총 600 펄스를 가하며 피질 흥분성을

Table 4. Theta-burst stimulation

Study (year)	Design	rTMS treatment (freq/intensity/duration × dose/ coil_location.stimulator_type/coil_type)	Sample size	Antidepressant	Age	Efficacy	
						Response rate	Remission
tTBS to the L-DLPFC							
Duprat et al. (2016) ⁽⁸⁶⁾	Cross over study	110% rMT/50 Hz/5 Hz/4 days × 5 sessions per day × 1620 pulses/L-DLPFC/ Magstim Rapid 2 Plus 1/figure-eight coil	Real first : 25 Sham first : 25	TRD AD free	42 (SD = 12)	End of week 2 : 13 (28%) End of week 4 : 18 (38%)	End of week 2 : 7 (15%) End of week 4 : 14 (30%)
Holzer and Padberg (2010) ⁽⁸⁷⁾	Case series	80% rMT/50 Hz/5 Hz/15 days × 2 sessions per day × 600 pulses/L-DLPFC/MagPro × 100/ figure-eight coil	7	TRD 5/7 on AD	49.4 (SD = 9.1)	5/7 (70%) 43% reduction in HRSD, p = 0.02	3/7 (42%)
cTBS to the R-DLPFC							
Chistyakov et al. (2015) ⁽⁸⁸⁾	RCT	100% rMT/50 Hz/5 Hz/10 days × 3600 pulses/ R-DLPFC/Magstim Super Rapid 2/ figure-eight coil	Active : 15 Sham : 14	TRD 26/29 on AD	52.7 (SD = 11.1) vs. 50.9 (SD = 17.3), ns	9/15 (60%) vs. 4/11 (36.4%), ns	N/A
Combination of iTBS & cTBS							
Plewria et al. (2014) ⁽⁸²⁾	RCT	80% rMT/50 Hz/5 Hz/30 days × [cTBS (600) + iTBS (600)]/cTBS to R-DLPFC + iTBS to L-DLPFC/ Magstim Super Rapid/figure-eight coil	Active : 16 Sham : 16	TRD 10/16 vs. 12/16, p = 0.67 On AD	46.9 (SD = 13.2) vs. 49.0 (SD = 13.6), ns	9/16 vs. 4/16, p = 0.048	7/16 vs. 3/16, p = 0.079
Group comparison of TBS protocols over 3 arms							
Prasser et al. (2015) ⁽⁸⁹⁾	RCT	rTMS L : 10 Hz/110%/15 days × 1000 pulses/L-DLPFC R : 1 Hz/110%/15 days × 1000 pulses/R-DLPFC TBS 80%/1200 cTBS to the R-DLPFC followed by 1200 iTBS to the L-DLPFC MagPro × 100/figure-eight coil	Tonic rTMS : 18 TBS : 20 Sham : 18	SSRI : 2 vs. 7 vs. 7, p = 0.303 SNRI : 7 vs. 10 vs. 7, p = 0.768 TCA : 6 vs. 5 vs. 5, p = 0.428 Other AD : 6 vs. 13 vs. 10, p = 0.561	50.4 (SD = 9.9) vs. 48.2 (SD = 10.9) vs. 42.6 (SD = 12.4)	41% vs. 25% vs. 17.5%, p = 0.29 No actual #, just a figure	No actual #, p = 0.94

Table 4. Theta-burst stimulation (continued)

Study (year)	Design	rTMS treatment (freq/intensity/duration × dose/ coil_location stimulator_type/coil_type)	Sample size	Antidepressant	Age	Efficacy	
						Response rate	Remission
Li et al. (2014) ⁶⁰	RCT	Group 1 : 80% aMT/50 Hz/5 Hz/10 days × 1800 pulses/cTBS to R-DLPFC Group 2 : 80% aMT/50 Hz/5 Hz/10 days × 1800 pulses/iTBS to L-DLPFC Group 3 : 80% aMT/50 Hz/5 Hz/10 days × [cTBS (1800) + iTBS (1800)]/cTBS to R-DLPFC + iTBS to L-DLPFC Group 4 : Sham TBS	cTBS : 15	TRD	49.2 vs. 42.4 vs.	3 (25%) vs. 6 (40%)	N/A
			iTBS : 15	10 vs. 11 vs.	42.5 vs. 46.9,	vs. 10 (66.7%) vs.	
			cTBS + iTBS : 15	11 vs. 13 on	p = 0.254	2 (13.3%), p = 0.01	
			Sham : 15	AD		Change in HRSD -22.5% vs. -42.3% vs. -52.5% vs. -17.4%, p = 0.001	
Chistyakov et al. (2010) ⁹⁰	Uncontrolled randomized clinical trial	Magstim Rapid 2/figure-eight coil Group 1 : 90% aMT/50 Hz/5 Hz/10 days × 2 sessions per day × 600 pulses/iTBS to L-DLPFC Group 2 : 90% aMT/50 Hz/5 Hz/10 days × 2 sessions × 600 pulses/cTBS to R-DLPFC Group 3 : 100% aMT/50 Hz/5 Hz/10 days × 2 sessions × 900 pulses/cTBS to R-DLPFC Group 4 : 100% aMT/50 Hz/5 Hz/10 days × 2 sessions × 1800 pulses/cTBS to R-DLPFC Magstim Super Rapid 2/figure-eight coil	L-iTBS1200 : 7	TRD	54.1 (SD = 17.2) vs.	2/7 (28.6%) vs.	N/A
			R-cTBS1200 : 6	32/33 on AD	55.3 (SD = 13.5) vs.	3/6 (50%) vs. 3/5 (60%)	
			R-cTBS1800 : 6		52.3 (SD = 16.2) vs.	vs. 10/14 (71.4%), ns	
			R-cTBS3600 : 14		61.4 (SD = 13.0), ns	56.3% overall	

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation, iTBS : intermittent theta-burst stimulation, cTBS : continuous theta-burst stimulation, aMT : active motor threshold, rMT : resting motor threshold, L-DLPFC : left dorsolateral prefrontal cortex, R-DLPFC : right dorsolateral prefrontal cortex, RCT : randomized controlled trial, TRD : treatment resistant depression, AD : anti-depressant, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI : serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, TCA : tricyclic antidepressant, ns : not significant, N/A : information not available, SD : standard deviation, HRSD : Hamilton Rating Scale for depression

증가시키는 효과를 낸다.⁵⁹⁾ iTBS를 좌측 DLPFC에, cTBS를 우측 DLPFC에 가해서 우울증 환자에서 보이는 좌우의 DLPFC의 불균형을 조정할 수 있다고 알려져 있다.⁵⁹⁾

TBS를 적용한 우울증 임상연구 몇 개가 보고되었다. 치료 저항성 우울증 환자들을 대상으로 한 RCT(n = 60)는 환자들을 cTBS군, iTBS군, cTBS + iTBS군, 그리고 허위자극군으로 나누어 2주 동안 10회의 치료를 시행했을 때 그 치료반응률은 각각 25, 40, 66.7, 13.3%로 cTBS + iTBS군과 iTBS군이 다른 군에 비해 유의하게 치료반응률이 높았다(p = 0.01).⁶⁰⁾ 또한 이 네 환자군에서 Wisconsin Card Sorting Test를 통한 인지기능을 분석했을 때 iTBS를 시행받은 환자들에서 유의한 집행기능의 개선을 보였다(p < 0.05).⁶¹⁾ 또 다른 RCT(n = 32)에서는 iTBS + cTBS군과 허위자극군의 두 군으로 구분하여 30세션(6주)의 TBS 치료를 시행했을 때 치료반응률이 각각 9/16(56.25%), 4/16(25%)으로 유의한 효과 차이가 있었으며(p = 0.048) 관해율은 각각 7/16(43.75%), 3/16 (18.75%)으로 trend 수준의 차이를 보였다(p = 0.079).⁶²⁾ 이러한 TBS의 치료효과에 대한 대표적 연구를 표 4에 자세히 기술하였다.

TBS를 포함한 다양한 rTMS 프로토콜에 대해 치료효과의 크기를 분석한 메타분석에서는 TBS가 허위자극에 비해서 유의하게 반응률(OR = 2.54 ; 95% CI = 1.07~6.05)이 높았다.²⁴⁾ 그러나 TBS를 기존의 표준 고빈도 rTMS와 효과 크기를 비교했을 때 반응률에서 유의한 차이는 나타나지 않았다(OR = 0.79 ; 95% CI = 0.26~2.43).²⁴⁾ 아직 TBS와 rTMS를 직접 비교하는 연구(head to head trial)는 없어 추가적인 연구들이 진행될 필요가 있다.

자기경련치료(Magnetic seizure therapy, MST)

자기경련치료(MST)는 자기장코일을 이용하여 치료적 경련을 유도하는 뇌조절기법이다. 기존의 rTMS 기법에 ECT의 효과를 병합한 형태라 볼 수 있다. 기존의 rTMS 치료법은 상대적으로 낮은 자극주파수(대개 1~20 Hz)와 안전한 자극간격을 통해 경련을 유발하지 않도록 뇌를 자극하고 전신마취 없이 시행하였지만, MST는 40~100 Hz 정도의 고빈도자극을 통해 의도적으로 치료적 경련을 유도하는 전신마취하에 진행되는 뇌자극기법이다. 현재까지의 연구에 따르면 MST에서는 치료적 경련을 유도하기 때문에 기존의 rTMS보다 항우울효과는 크고, 전류가 뇌를 직접 자극하지 않아 ECT에 비해 인지적 부작용이 적은 장점이 보고되었다.⁶³⁾⁶⁴⁾ 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 한 MST 연구(n = 26)에서 MST 치료(100 Hz MagPro MST, MagVenture, Alpharetta, GA, USA) 12세션 후 69%의 환자들이 치료반응을 보였으며 46%의 환자들이 관해에 이르렀고, 그 항우울효과가 우울증의 병

태생리와 관련된 변연계 및 피질/피질하부의 대사 변화와 관련되어 있음을 관찰하였다.⁶⁵⁾ 또한 인지기능에 대한 부작용이 발생하지 않았다.⁶⁵⁾ MST가 기존의 치료에 반응하지 않는 우울증 환자들에게 효과적이고 안전한 치료법이 될 가능성을 시사하지만 여러 임상 상황에서 자기경련치료의 항우울효과와 안전성에 대한 추가적인 검증을 위해 적절한 표본크기의 RCT가 체계적으로 이루어져야 할 것이다.

요 약

본 종설에서는 우울증에서의 rTMS 임상연구를 임상특성과 TMS 적용방법을 고려하여 체계적으로 고찰하였으며 새로운 TMS 치료기법에 대해 살펴보았다. rTMS는 항우울제에 반응이 적은 단극성 우울증 환자의 치료에 병용 혹은 단독요법으로 사용될 수 있는 안전하고 비침습적인 뇌조절술이다. rTMS는 고빈도 좌측 DLPFC, 저빈도 우측 DLPFC, 그리고 양측성 DLPFC 적용방법이 비슷한 수준으로 허위자극에 비해 유의하게 항우울효과를 가지고 있다. 그러나 치료저항성 단극성 우울증에 대한 항우울효과 크기는 작았다. 또한 정신병적 증상이 동반된 우울증의 치료와 양극성 장애의 우울삽화에 대해서는 치료효과가 불분명하다. 기존 rTMS의 항우울 효과 크기는 작은 정도로 그 효과를 증진시키기 위해 고용량의 자극, 보다 깊이 자극할 수 있는 코일을 이용한 rTMS 치료, 표적영역에 보다 정확하게 코일을 위치시키는 신경항법 등을 이용한 TMS 적용 등의 새로운 시도들이 진행되고 있다. 또한 세타돌발자극과 자기경련치료와 같은 새로운 치료기법을 이용한 시도가 우울증 치료의 새로운 장을 열고 있다. 비록 현재까지 rTMS의 항우울효과가 만족할 만한 수준은 아니지만 임상양상을 세분화한 치료적용과 개선된 치료기법의 적용 등을 통해 더 많은 후속 연구가 이루어질 필요가 있다. 또한 여러 형태의 TMS 기법에 대해 잘 설계된 허위자극에 대한 통제연구뿐만 아니라 서로의 비교연구를 통해 우울증 치료에서의 근거수준을 높일 수 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: 항우울효과·안전성·우울증·반복 경도개자기 자극술·뇌자극술.

Acknowledgments

This work was supported by a grant from the Disease Oriented Translational Research through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), Republic of Korea (grant number : HI14 C0202).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:300-311.
- 2) George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:13-18.
- 3) McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001;31:1141-1146.
- 4) Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2010;71: 873-884.
- 5) Poleszczyk A. Transcranial magnetic stimulation in treatment of various psychiatric disorders-review of the most prominent studies and the latest news. *Psychiatr Pol* 2015;49:779-789.
- 6) Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-2206.
- 7) Mathew SJ. Treatment-resistant depression: recent developments and future directions. *Depress Anxiety* 2008;25:989-992.
- 8) Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimul* 2016;9:336-346.
- 9) Lepping P, Schönfeldt-Lecuona C, Sambhi RS, Lanka SV, Lane S, Whittington R, et al. A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:326-341.
- 10) Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2014;44:225-239.
- 11) Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1870-1876.
- 12) Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:83-90.
- 13) Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 2004;126:123-133.
- 14) Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11: 1549-1560.
- 15) Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:522-534.
- 16) George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:507-516.
- 17) Choi KM, Jang KM, Jang KI, Um YH, Kim MS, Kim DW, et al. The effects of 3 weeks of rTMS treatment on P200 amplitude in patients with depression. *Neurosci Lett* 2014;577:22-27.
- 18) Kang JI, Lee H, Jhung K, Kim KR, An SK, Yoon KJ, et al. Frontostriatal connectivity changes in major depressive disorder after repetitive transcranial magnetic stimulation: a randomized sham-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e1137-e1143.
- 19) Bermpohl F, Fregni F, Boggio PS, Thut G, Northoff G, Otachi PT, et al. Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task in patients with major depression: role of stimulation site and depression severity. *Psychiatry Res* 2006;141:1-13.
- 20) Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:543-551.
- 21) Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, et al. The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul* 2014;7:855-863.
- 22) Peterson K, McCleery E, Waldrip K. VA Evidence-based synthesis program reports evidence brief: factors that optimize therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. VA evidence-based synthesis program evidence briefs. Washington, DC: Department of Veterans Affairs (US); 2011.
- 23) Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med* 2013;43:2245-2254.
- 24) Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:143-152.
- 25) Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160: 835-845.
- 26) Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16:1-66.
- 27) Dunjic-Kostic B, Ivkovic M, Radonjic NV, Petronijevic ND, Pantovic M, Damjanovic A, et al. Melancholic and atypical major depression--connection between cytokines, psychopathology and treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;43:1-6.
- 28) Baeken C, De Raedt R, Santermans L, Zeeuws D, Vanderhasselt MA, Meers M, et al. HF-rTMS treatment decreases psychomotor retardation in medication-resistant melancholic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:684-687.
- 29) Baeken C, Desmyter S, Duprat R, De Raedt R, Van Denabeele D, Tandt H, et al. Self-directedness: an indicator for clinical response to the HF-rTMS treatment in refractory melancholic depression. *Psychiatry Res* 2014;220:269-274.
- 30) Bosaipo NB, Foss MP, Young AH, Juruena MF. Neuropsychological changes in melancholic and atypical depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;73:309-325.
- 31) Veronezi BP, Moffa AH, Carvalho AF, Galhardoni R, Simis M, Benseñor IM, et al. Evidence for increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in atypical depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:172-182.
- 32) Hizli Sayar G, Ozten E, Tan O, Tarhan N. Transcranial magnetic stimulation for treating depression in elderly patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:501-504.
- 33) Pallanti S, Cantisani A, Grassi G, Antonini S, Cecchelli C, Burian J, et al. rTMS age-dependent response in treatment-resistant depressed subjects: a mini-review. *CNS Spectr* 2012;17:24-30.
- 34) Ciobanu C, Girard M, Marin B, Labrunie A, Malauzat D. rTMS for pharmacoresistant major depression in the clinical setting of a psychiatric hospital: effectiveness and effects of age. *J Affect Disord* 2013;

- 150:677-681.
- 35) **Sabesan P, Lankappa S, Khalifa N, Krishnan V, Gandhi R, Palaniyappan L, et al.** Transcranial magnetic stimulation for geriatric depression: Promises and pitfalls. *World J Psychiatry* 2015;5:170-181.
 - 36) **Freitas C, Pearlman C, Pascual-Leone A.** Treatment of auditory verbal hallucinations with transcranial magnetic stimulation in a patient with psychotic major depression: one-year follow-up. *Neurocase* 2012;18:57-65.
 - 37) **Gaudiano BA, Young D, Chelminski I, Zimmerman M.** Depressive symptom profiles and severity patterns in outpatients with psychotic vs nonpsychotic major depression. *Compr Psychiatry* 2008;49:421-429.
 - 38) **Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al.** Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000;47:314-324.
 - 39) **Grunhaus L, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN.** Monitoring the response to rTMS in depression with visual analog scales. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:349-352.
 - 40) **Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J.** Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disord* 2013;15:61-69.
 - 41) **Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L.** Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord* 2002;4 Suppl 1:94-95.
 - 42) **Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS.** Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003;5:40-47.
 - 43) **Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, McQueen S, Wambeek LE, Daskalakis ZJ.** A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 2016;198:158-162.
 - 44) **Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, et al.** Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord* 2009;11:76-81.
 - 45) **Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, Arana A, Li X, Nahas Z, et al.** Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J ECT* 2011;27:18-25.
 - 46) **Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A.** Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:31-38.
 - 47) **Bersani FS, Minichino A, Enticott PG, Mazzarini L, Khan N, Antonacci G, et al.** Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry* 2013;28:30-39.
 - 48) **Levkovitz Y, Harel EV, Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN, et al.** Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul* 2009;2:188-200.
 - 49) **Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al.** Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015;14:64-73.
 - 50) **Kedzior KK, Gellersen HM, Brachetti AK, Berlim MT.** Deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in the treatment of major depression: An exploratory systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2015;187:73-83.
 - 51) **Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y.** H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:119-126.
 - 52) **Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P, et al.** Treatment of bipolar depression with deep TMS: results from a double-blind, randomized, parallel group, sham-controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Feb 1 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.26>.
 - 53) **Kreuzer PM, Schecklmann M, Lehner A, Wetter TC, Poepl TB, Rupprecht R, et al.** The ACDC pilot trial: targeting the anterior cingulate by double cone coil rTMS for the treatment of depression. *Brain Stimul* 2015;8:240-246.
 - 54) **Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al.** A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1255-1262.
 - 55) **Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C.** Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 2001;50:58-61.
 - 56) **Ruohonen J, Karhu J.** Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010;40:7-17.
 - 57) **Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhansen C, Thielscher A, Walter H, et al.** The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001;108:123-131.
 - 58) **Fox MD, Liu H, Pascual-Leone A.** Identification of reproducible individualized targets for treatment of depression with TMS based on intrinsic connectivity. *Neuroimage* 2013;66:151-160.
 - 59) **Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB.** Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *Depress Anxiety* 2015;32:182-192.
 - 60) **Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, et al.** Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain* 2014;137(Pt 7):2088-2098.
 - 61) **Cheng CM, Juan CH, Chen MH, Chang CF, Lu HJ, Su TP, et al.** Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of medication-resistant depression: evidence from a randomized sham-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;66:35-40.
 - 62) **Plewnia C, Pasqualetti P, Große S, Schlipf S, Wasserka B, Zwissler B et al.** Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord* 2014;156:219-223.
 - 63) **Kayser S, Bewernick BH, Grubert C, Hadrysiewicz BL, Axmacher N, Schlaepfer TE.** Antidepressant effects, of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy, in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 2011;45:569-576.
 - 64) **Luber B, McClintock SM, Lisanby SH.** Applications of transcranial magnetic stimulation and magnetic seizure therapy in the study and treatment of disorders related to cerebral aging. *Dialogues Clin Neurosci* 2013;15:87-98.
 - 65) **Kayser S, Bewernick BH, Matusch A, Hurlmann R, Soehle M, Schlaepfer TE.** Magnetic seizure therapy in treatment-resistant depression: clinical, neuropsychological and metabolic effects. *Psychol Med* 2015;45:1073-1092.
 - 66) **Chen SJ, Chang CH, Tsai HC, Chen ST, Lin CCh.** Superior antidepressant effect occurring 1 month after rTMS: add-on rTMS for subjects with medication-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:397-401.
 - 67) **Hernández-Ribas R, Deus J, Pujol J, Segalàs C, Vallejo J, Menchón JM, et al.** Identifying brain imaging correlates of clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Brain Stimul* 2013;6:54-61.
 - 68) **Zheng H, Zhang L, Li L, Liu P, Gao J, Liu X, et al.** High-frequency rTMS treatment increases left prefrontal myo-inositol in young pa-

- tients with treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1189-1195.
- 69) **Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Undén M, Dissing S, Bech P.** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:41-47.
 - 70) **Mogg A, Pluck G, Eranti SV, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al.** A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med* 2008;38:323-333.
 - 71) **Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalainen J, Martínez J, Ferrer A, et al.** Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. *J Affect Disord* 2011;130:466-469.
 - 72) **Eche J, Mondino M, Haesebaert F, Saoud M, Poulet E, Brunelin J.** Low- vs high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for refractory depression. *Front Psychiatry* 2012;3:13.
 - 73) **Rossini D, Lucca A, Magri L, Malaguti A, Smeraldi E, Colombo C, et al.** A symptom-specific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychobiology* 2010;62:91-97.
 - 74) **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.
 - 75) **Schrijvers DL, Baeken C, De Raedt R, Sabbe BG.** The impact of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on fine motor functions in medication-resistant major depression. *Neuropsychobiology* 2012;66:252-258.
 - 76) **Brakemeier EL, Wilbertz G, Rodax S, Danker-Hopfe H, Zinka B, Zwanzger P, et al.** Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: replication study in drug-free patients. *J Affect Disord* 2008;108:59-70.
 - 77) **Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, Pearlman C, Stern WM, Thall M, et al.** An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry* 2008;69:930-934.
 - 78) **Rapinesi C, Curto M, Kotzalidis GD, Del Casale A, Serata D, Ferri VR, et al.** Antidepressant effectiveness of deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) in patients with Major Depressive Disorder (MDD) with or without Alcohol Use Disorders (AUDs): a 6-month, open label, follow-up study. *J Affect Disord* 2015;174:57-63.
 - 79) **Berlim MT, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Chachamovich E, Zangen A, Turecki G.** Augmenting antidepressants with deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:570-578.
 - 80) **Harel EV, Rabany L, Deutsch L, Bloch Y, Zangen A, Levkovitz Y.** H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: an 18-week continuation safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:298-306.
 - 81) **Isserles M, Rosenberg O, Dannon P, Levkovitz Y, Kotler M, Deutsch F, et al.** Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord* 2011;128:235-242.
 - 82) **Rosenberg O, Isserles M, Levkovitz Y, Kotler M, Zangen A, Dannon PN.** Effectiveness of a second deep TMS in depression: a brief report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1041-1044.
 - 83) **Rosenberg O, Shoenfeld N, Zangen A, Kotler M, Dannon PN.** Deep TMS in a resistant major depressive disorder: a brief report. *Depress Anxiety* 2010;27:465-469.
 - 84) **Rosenberg O, Zangen A, Stryjer R, Kotler M, Dannon PN.** Response to deep TMS in depressive patients with previous electroconvulsive treatment. *Brain Stimul* 2010;3:211-217.
 - 85) **Bersani FS, Girardi N, Sanna L, Mazarini L, Santucci C, Kotzalidis GD, et al.** Deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant bipolar depression: a case report of acute and maintenance efficacy. *Neurocase* 2013;19:451-457.
 - 86) **Duprat R, Desmyter S, Rudi de R, van Heeringen K, Van den Abbeele D, Tandt H, et al.** Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: a fast road to remission? *J Affect Disord* 2016;200:6-14.
 - 87) **Holzer M, Padberg F.** Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. *Brain Stimul* 2010;3:181-183.
 - 88) **Chistyakov AV, Kreinin B, Marmor S, Kaplan B, Khatib A, Darawshah N, et al.** Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression: a double-blind sham-controlled study. *J Affect Disord* 2015;170:225-229.
 - 89) **Prasser J, Schecklmann M, Poepl TB, Frank E, Kreuzer PM, Hajak G, et al.** Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: a randomized placebo controlled trial. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:57-65.
 - 90) **Chistyakov AV, Rubicsek O, Kaplan B, Zaaroor M, Klein E.** Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:387-393.