

우울증 환자의 반복적 경두개  
자기자극 (rTMS)의 치료 효과와  
기능적 뇌 연결성의 변화의 연관성

연세대학교 대학원

의 학 과

김 재 민

우울증 환자의 반복적 경두개  
자기자극 (rTMS)의 치료 효과와  
기능적 뇌 연결성의 변화의 연관성

지도교수 이은

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2012 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

김 재 민

# 김재민의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 이 은 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 김어수 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 구정훈 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2012 년 12 월

## 감사의 글

헬싱키 선언을 시작으로 연구의 기초부터 알려 주신 이 은 교수님께 감사의 말씀 올립니다. 강남세브란스 세미나실의 열정의 강의는 잊을 수 없을 것입니다. 선생님의 애정이 담긴 가르침에 연구에 흥미를 가지고 조금이나마 눈을 뜨게 되었습니다.

전공의 시절의 힘이 되어주신 교수님의 은혜, 못 잊을 것입니다.

베드로 병원에서 N Back 부터 지도해주신 김경란 교수님, 저녁이면 중국집에서 함께 밥을 시켜 먹으며 매번 지각하는 환자와 저를 너그럽이 이해해주신 이형래 선생님 외 한양대 선생님들, 늦게까지 검사를 진행해주신 방사선 실장님, 도와 준 송윤주, 윤혜진 선생님에게도 감사를 드립니다. 논문을 심사, 지도해주신 김어수, 구정훈 교수님께도 존경과 감사의 말씀을 드립니다.

마지막으로 저의 든든한 지지자인 아내와 대학원 졸업을 손꼽아 기다리시던 사랑하는 아버지와 어머니에게 논문을 바칩니다.

김재민 올림

## <차례>

국문 요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	8
1. 대상	8
2. 반복적 경두개 자기 자극	9
3. 연구 대상의 평가	10
4. 통계 분석	12
III. 결과	15
1. 피험자의 사회인구학적, 임상적 특징	15
2. 기능적 연결성 데이터 분석 결과	18
IV. 고찰	38
V. 결론	43
참고문헌	44
ABSTRACT	54

## 그림 차례

그림 1. Region of Interest (ROI) placement for sampling for functional connectivity analysis. From above, bilateral dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate, insula, putamen, hippocampus, amygdala, and thalamus. . . . . 16

그림 2. Sagittal and coronal slices showing interaction between changes of resting state functional connectivity during rTMS and group status (active vs. sham) . . . . . 36

그림 3. Correlation between change in connectivity strength and change in HAM-D score during rTMS . . 37

## 표 차례

표 1. Socio-demographic data and clinical characteristics in patients with major depressive disorder . . . . .	17
표 2. A comparison of changes in depressive symptoms and neuropsychological performance after treatment . . . . .	18
표 3. One sample t-test result in patients with major depressive disorder . . . . .	20
표 4. Changes of functional connectivity in active rTMS group . . . . .	30
표 5. Changes of functional connectivity in sham rTMS group . . . . .	30
표 6. A comparison of changes in functional connectivity between active and sham group . . . . .	31
표 7. Correlation of functional connectivity with neurocognitive performance . . . . .	32

## 국문요약

우울증 환자의 반복적 경두개 자기자극 (Repetitive transcranial magnetic stimulation)의 치료 효과와 기능적 뇌 연결성의 변화의  
연관성

서론: 난치성 우울증에서의 반복적 경두개 자기자극(rTMS)의 치료 효과가 입증되고 있으나 항 우울 효과의 구체적 기전은 밝혀지고 있지 않다. 본 연구의 목적은 우울증 환자에게 rTMS를 시행하여 기능적 뇌 연결성의 변화를 확인하고 이와 치료 효과와의 연관성을 알아보기 위함이다.

방법: 간이 국제신경정신 면담지(MINI)를 통해 선정된 23명의 우울증 환자 중 14명(active)에게 rTMS(10Hz, 110% motor threshold, 5sec per rain, 20 trains over 20 min)를 좌측 Dorsolateral prefrontal cortex 부위에 10차례 시행하였으며 위약 효과를 배제하기 위하여 가짜(sham) rTMS를 받는 9명의 군을 두었다. 이전 우울증 환자들의 기능적 연결성 이상에 관한 연구를 바탕으로 양쪽 DLPFC, AC, hippocampus, amygdala, putamen, thalamus, insula 를 관심 영역(ROI)으로 정하였고 두 군의 휴식 상태에서의 MRI검사를 시행하여 위 영역의 기능적 연결성의 변화를 평가하였다. rTMS 전후의 해밀턴 우울증 척도(HAMD)로 평가한 우울증상 및 신경인지검사를 통해 얻은 신경인지 기능의 변화를 구하고 이와 기능적 뇌 연결성과의 연관성에 대해서 상관 분석을 시행하였다.

결과: rTMS 전후로 두 군의 HAMD 점수는 유의한 수준으로 감소하였으며 진짜 rTMS를 받은 환자군에서 더 많이 감소하였다. rTMS 전후의 기능적 연결성은 Active rTMS군에서 sham rTMS군에



비하여 default mode network (DMN) 와 frontolimbic network에 대해서는 연결성 세기의 감소 효과를, executive function을 담당하는 frontostriatal network에 대해서는 연결성 세기의 증가 효과를 가졌다. 기능적 연결성의 변화는 우울 증상 변화 및 우울증 환자에서 주로 손상되는 언어적 및 작업 기억, 주의력, 정신운동속도등의 신경인지기능과 상관관계를 보였다

고찰: 본 연구 결과, rTMS가 우울증의 정서 행동 및 인지영역의 핵심구조로 알려진 DMN의 기능적 연결성의 호전을 가져오며, 이것이 rTMS의 주요 작용 기전인 것으로 보인다. 또한 이번 연구 결과, rTMS가 우울증의 인지 영역 증상들을 담당하는 frontostiratal network를 억제 효과가 있음이 시사되었다. rTMS의 효과를 관찰한 이 연구는 우울증에 대한 신경해부학적 가설의 지지와 함께 향후 치료적 방향을 제시하고 있다.

---

핵심되는 말: 우울증, 반복적 경두개 자기자극, rTMS, 항우울 효과, 기능적 뇌 연결성, 신경인지검사, default mode network, cognitive control network

# 우울증 환자의 반복적 경두개 자기자극 (rTMS)의 치료 효과와 기능적 뇌 연결성의 변화의 연관성

<지도교수 이 은>

연세대학교 대학원 의학과

김재민

## I. 서론

### 1. 우울증

우울증은 정신과의 모든 질환 중 가장 흔하고 심각한 질환 중 하나이다. 최근 보고된 정부의 조사 결과에 따르면, 19세 이상 성인 인구의 12.8%가 우울증 의심군이고<sup>1</sup>, 1년 시점 유병율은 2.9%인 것으로 알려졌다.<sup>2</sup> 2011년 현재 우리 나라 우울증의 평생 유병율은 6.7%로 조사되었는데, 성인 당뇨병의 유병율 7.9%와 맞먹는 수치이며, 2001년에 비해 1.5배 이상 증가한 수치이다.<sup>3</sup> 우울증은 우울한 기분을 주 증상으로 하지만, 식욕 및 성욕 감소, 의욕 및 동기 저하와 같은 동기(motivation)와 관련된 증상, 불면, 체중 감소 혹은 증가와 같은 신체 증상, 기억력 및 집중력의 저하와 같은 인지 기능 증상에 이르기까지 다양한 증상을 유발하며, 이로 인해 일상 생활이 어려워져 사회적, 경제적 손실을 초래하는 질병이다.<sup>4</sup>

우울증에 대한 가장 흔한 첫 치료방법은 약물 치료이다. 우울증 환자 중 첫 약물 치료에 대한 반응율은 50%에 불과하다. 약물에 대한 반응이 없는 경우, 약물을 바꾸거나, 다른 약물과의 병합요법을 시도할 수 있다. 이러한 전략들은 부작용으로 인해 지속적으로

적용하기 어려울 수도 있으며, 역시 치료효과가 없을 수도 있다. 결국 우울증으로 치료받는 환자들 중 2-15%는 약물 치료에 반응이 없는 난치성 우울증 (treatment refractory depression) 이 된다.<sup>5</sup> 난치성 우울증은 충분한 기간과 충분한 용량으로 시도한 두 가지 약물 치료에 대해 반응이 없는 경우를 의미한다. 이런 환자들에게는 다른 전략을 사용하는데 이때 흔히 부가 요법으로 뇌 자극 방법(brain stimulation techniques)을 사용한다.<sup>6</sup> 여기에는 전기경련요법 (electroconvulsive therapy), 경두개자기자극 (transcranial magnetic stimulation, 이하 TMS), 심부뇌자극 (deep brain stimulation), 경두개직접전류자극 (transcranial direct current stimulation), 미주신경자극 (vagus nerve stimulation) 등이 속한다. 이들 중, 최근 repetitive TMS(rTMS)의 경우, 여러 다양한 접근 방법에 의해 그 효과를 보고한 논문들이 발표되었으며<sup>7-9</sup> 비침습적이고 부작용이 적어 ‘최소한 한 가지 이상의 약물 치료 시도에 실패한, 난치성 단극성 우울증 환자’ 치료에 대한 FDA 승인을 받았다.

## 2. 경두개자기자극술의 우울증 치료 적용

TMS 는 1985년 Anthony Barker 와 동료 연구자들에 의해 소개된 신경생리 기술이다. 이것은 비침습적인 방법으로 대뇌 피질에 자극을 가하는 기계이다. 초기에는 운동 시스템에 대한 평가 및 여러 신경정신과적 질환에 대한 생리적 연구를 위해 사용되었다. 그러나, 최근 들어, TMS는 부작용이 적고 안전하다는 사실을 널리 인정받아<sup>10</sup> 치료 방법으로 각광받고 있으며, 여러 나라에서 우울증에 대한 사용을 승인하고 있다.

TMS 는 두피에 위치한 코일을 통해 강력한 전류를 흘려 순간적으로

강력한 자기장을 형성한다<sup>11</sup>. 이때 형성된 강력한 자기장은 벡터로 작용하여 두개골을 통과하여 뇌 속 전기장에 영향을 준다. 두피를 통해 뇌를 자극하므로 침습적이지 않고 통증을 유발하지 않는다. 유발된 전기 자극은 코일 아래 신경 세포들을 활성화시킨다. 코일을 떼면 자기장은 급격히 사라지므로, 자극은 피질 및 피질하 백질의 신경세포들을 활성화시킬 것으로 추정된다.<sup>9</sup> 자극의 세기에 따라 다르기는 하지만, 이 자극들은 두피 아래 1.5-3 cm 깊이의 피질 신경세포들을 활성화시킬 수 있다. 운동 역치의 120% 이하의 자극을 사용할 경우, 2cm 이상의 깊이에 대해서는 직접적인 활성화를 일으킬 수 없다<sup>10</sup>. 또한, 활성화 역치가 높은 세포체 (cell body) 보다는 축삭 (axon)을 활성화시키는 것으로 추정된다. 운동 피질에 미치는 TMS 의 영향을 통해 자극을 가하고 있는 뇌 영역 및 뇌 반응의 크기를 확인할 수 있다. TMS 는 자극을 가하는 횟수에 따라, 단 한번의 자극을 한 번에 가하는 single-pulse TMS, 간격을 두고 쌍을 이룬 자극을 가하는 paired-pulse TMS, 한 번에 여러 번의 반복적 자극을 세트로 가하는 repetitive TMS (이하 rTMS)로 나뉜다. rTMS 는 현재 정신질환 치료에 사용되는 방법으로 그 효과가 지속되어 시냅스 연결에 장기 저하 (long-term depression)나 장기 강화 (long-term potentiation) 현상을 일으킬 수 있다.<sup>9</sup>

그런데, TMS에 사용되는 주파수는 크게 두 가지가 있다. 저주파수 ( $\leq 1\text{Hz}$ ) 와 고주파수 ( $>1\text{Hz}$ )로 나뉘는데 두 가지 주파수는 반대로 작용한다. 또한, TMS 가 가해지는 반구가 어느 쪽이냐에 따라서도 기분 조절에 대해 반대의 작용을 나타내는 것으로 알려졌다.<sup>12</sup> rTMS는 주요우울장애 환자에서 좌측 전전두 피질(left prefrontal cortex)의 국소적인 저혈류와 저대사 소견이 관찰된 점과 좌측 뇌경색 환자에서 우울증이 증가되는 소견을 보이는 것에서 착안하여 좌측 전전두

피질을 활성화시키는 치료법이 먼저 시도되었다.<sup>13</sup> 따라서, rTMS 에 대한 많은 연구들은 이 영역을 고주파수로 활성화시키는 데 주력하였다. 치료 기간이 치료 효과를 발휘하는 데에 중요하게 작용하고, Loo 등은 2주 치료에 대한 효과가 결코 크지 않다는 연구 결과를 발표하였다.<sup>14</sup> 2007년에 발표된 Gross 등의 연구에 의하면, 2주 동안의 rTMS를 시행했던 임상연구들로부터 depression 치료 효과가 충분히 증명되었다.<sup>15</sup> 이후 치료 기간에 대한 rTMS 연구들은 대체적으로 2주 (10-15 sessions)를 선호하였다.

### 3. 우울증에 대한 경두개자기자극술의 치료 효과 기전

반복적 경두개 자기자극술(rTMS)의 항 우울효과에 대한 작용 기전이 불분명한 상황에서 기전에 관한 다양한 관점에서의 연구가 진행되었다. TMS 이후의 뇌의 도파민 등 단기아민의 선택적 증가,<sup>16</sup> GABAnergic system의 변화,<sup>17</sup> 뇌 자기 공명영상에서 국소적 뇌 혈류증가,<sup>18</sup> 글루타메이트등 대사물질의 뇌내 변화,<sup>19</sup> 뇌파상의 활동전위의 변화<sup>20</sup> 등의 연구가 보고되었다. 그러나 상기 연구들은 반복적 경두개 자기자극술과 함께 나타나는 현상적 변화라고 여겨지고 있으며 아직도 rTMS의 항 우울 효과에 대한 구체적 기전은 밝혀지고 있지 않다.

최근 뇌의 기능적 연결성(functional connectivity)에 대한 연구가 활발하다.<sup>21</sup> 이것은 서로 다른 신경생리적 현상들 사이에 관찰된 연관성이라고 개념 지어질 수 있다. 이것은 기존의 기능적 뇌자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI) 연구와는 달리, 어떠한 과제도 주어지지 않은 상태에서 휴식 상태의 뇌를 촬영하여 통합적인 체계의 수준을 연구하는 것이다. 휴식 상태 동안 뇌의 BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 신호가 0.01에서

0.8 Hz 정도의 변화를 보이는 것은 생리학적으로 의미가 있으며 자발적인 신경 활동도와 관련된다. fMRI) 연구를 할 때 피험자들에게 특정 과제를 수행하게 하면서 평가하는 기능적 연결성을 측정할 수도 있지만 휴식 상태에서의 연결성을 평가하는 것은 잠재적으로 좀더 광범한 의미를 가질 수 있다. 따라서, 본 연구의 목표는 rTMS 전후의 변화를 fMRI 영상을 가지고 얻은 기능적 연결성 정보를 통해 살펴보고자 하는 것이다.

휴식 상태 기능적 연결성 분석은 기준이 되는 관심 뇌영역 (seed region of interest, 이하 seed)과 다른 뇌영역 사이의 BOLD 대조 MRI 신호에 대해 시간적 동시성 (temporal synchrony) 혹은 상관성을 측정하는 방법이다. 이 분석방법은 신경정신 질환에서 특정 기준 뇌영역에 대한 기능적 연결성의 변화를 찾아내는 용도로 사용되고 있다.<sup>22</sup> 주요우울증의 뇌 병태생리를 파악하기 위한 여러 연구 결과, 변연계와 피질 연결에 대한 기능적 이상이 여러 차례 보고된 바 있다.

우울증 환자들에서의 기능적 연결성에 대한 연구는 아직까지 일관되지 않다. 일부 연구는 기능적 연결성이 정상 대조군 보다 증가되었음을 보고하고 있고, 일부는 감소되었다고 보고한다. Kenny 등은 미상핵 머리 (caudate head)를 seed로 삼아 다른 영역과의 기능적 연결성을 연구하였는데, 그 결과 전두엽 (precentral, subgyral, middle frontal, paracentral lobule), sublobar (thalamus and insula), 변연계 (cingulate), 두정엽 (postcentral gyrus, inferior parietal lobule, supramarginal gyrus), 측두엽 (superior temporal gyrus) 에서의 기능적 연결성이 증가되었음을 보고하였다.<sup>23</sup> 한편, pregenual anterior cingulate cortex (이하 ACC), dorsomedial thalamus, pallidostriatum, amygdala 를 seed로 하여 우울증에서의

기능적 연결의 이상을 알아보았던 또다른 연구에서는 pregenual ACC와 dorsomedial thalamus, amygdala, left pallidostriatum으로의 기능적 연결성이 감소되었음을 밝혔으며<sup>24</sup> 우울증 환자들의 dorsal ACC와 dorsolateral prefrontal cortex (이하 DLPFC) 사이의 기능적 연결성을 분석한 또다른 연구에서도 두 영역 사이의 기능적 연결성이 정상인에 비해 감소되어 있었다.<sup>25</sup> 난치성 우울증 환자 28명과 비난치성 우울증 환자 32명, 그리고 정상 대조군 48명의 AC, DLPFC, putamen, thalamus, amygdala, hippocampus, insula 에 대한 다른 뇌 영역과의 휴식 상태 기능적 연결성을 관찰한 또다른 연구에서는, 환자들의 prefrontal-limbic-thalamic circuit의 기능적 활성화가 감소되어 있었으며, 난치성 우울증 환자들의 경우 전전두 영역과 시상에서의 기능적 연결성이 특히 손상되었다고 밝혀졌다.<sup>26</sup>

따라서, 본 연구에서는 난치성 우울증 환자들에게 고주파수의 rTMS를 좌측 DLPFC에 10 차례 시행하고 실험 전후에 휴식 상태 fMRI 검사를 시행하여 rTMS가 기능적 연결성을 어떻게 변화시키는지 평가하는 것이 목적이다. 실험 전후에 신경인지검사를 시행하여 기능적 연결성의 변화가 어떤 인지기능과 상관성을 가지는지 평가하였다. 실험이 가져올 위약 효과를 통제하기 위하여 실험군은 진짜 rTMS 를 받는 그룹과 (active group) 가짜 rTMS 를 받는 그룹 (sham group)으로 나누어 진행하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 대상

피험자는 모집 광고를 보고 지원한 사람 중 간이 국제 신경정신 면담지 (Mini International Neuropsychiatric Interviews, 이하 MINI)<sup>27</sup>을 가지고 면담하여 단극성 우울 장애 및 주요우울삽화로

진단받은 18세 이상 성인 남녀 28명을 대상으로 하였다. 배제 기준은 경련의 과거력, 의식 손실을 동반한 두부 외상의 과거력, 뇌수술, 금속 물질을 체내에 삽입한 경우, 니코틴 및 카페인 사용관련 질환 외 다른 I축 정신과적 질환이 있는 경우, 물질 의존이 최근 6개월 이내에 동반 진단된 경우, rTMS 치료를 받았던 과거력으로 삼았다. 65세 이상인 피험자에게는 한국형 간이정신진단 검사 (MMSE-K)<sup>28</sup>을 시행하여 24점 미만이거나 경도 인지 장애 진단 기준에 맞는 경우는 제외하였다.<sup>29, 30</sup>

피험자들은 모두 약물치료를 받고 있었는데, 약물의 영향을 최소화 하기 위하여 환자 및 주치의와 상의 및 동의 아래 우울증 약물의 처방용량은 실험기간 동안 고정하였다. 모든 연구 절차는 헬싱키 선언을 존중하여 고안되었으며, 소속 기관윤리심의위원회의 승인을 받아 진행하였다. 모든 피험자에게 연구의 목적과 위험성 및 진짜 rTMS 혹은 가짜 rTMS를 받을 수 있음을 설명하였으며 실험 참가에 대한 서면 동의를 받았다.

## 2. 반복적 경두개 자기 자극

반복적 경두개 자기자극(rTMS)은 Magstim Super Rapid stimulator (Magstim Co., UK)을 이용하였다. 첫 번째 세션에서 우측 엄지 손가락의 abductor pollicis brevis site의 휴지기 운동 역치(resting motor threshold)를 측정하여 이를 이용하여 좌측 DLPFC에 10 Hz로 resting motor threshold의 110%의 강도로 rTMS를 가하였다. 이외에는 Wassermann 등이 1996년 제시한 안전기준을 따랐다 (5 sec trains, 20 trains over 10 min).<sup>31</sup> Active rTMS를 받는 그룹과 sham rTMS(대조군)를 받는 그룹은 무작위로 배정하였으며, 평가를 맡은 연구자와 환자는 어떤 조건에 배정되었는지 모르는 상태에서 연구를 진행하였다. 가짜



rTMS 조건에 배정된 사람은 sham coil을 이용하여 같은 부위에 같은 방법으로 같은 기간 동안 자극을 가하였다.

rTMS는 매주 월요일에 시작하여 주 5회씩 2주간 시행하였으며 rTMS 시작일 4일 전인 제 0주째 수요일에 환자 및 정상 대조군에게 우울증 평가 척도와 신경인지검사 및 fMRI 검사를 시행하였다. 또한, 연구가 끝나고 난 뒤 4일 뒤인 제 3주째 수요일에 다시 같은 평가 및 fMRI 를 시행하였다.

### 3. 연구 대상의 평가

#### 가. 우울 증상 평가

주요우울장애의 병력 및 진단적 확인은 간이국제신경정신 면담지(Mini International Neuropsychiatric Interviews; MINI)를 이용하였다. 한편, 우울증상의 심각도 및 치료 효과에 대한 평가는 17문항으로 이루어진 해밀턴 우울증 척도(Hamilton Depression Inventory, 이하 HAMD)<sup>32</sup>로 시행하였다. 이 척도는 원발성 우울 질환을 가진 환자에서 우울 증상의 심각도를 평가하기 위하여 고안되었다. 임상 면담 중에 환자의 진술, 내용, 표정, 몸짓을 기초로 평가하는 것으로서 7점 이하는 정상, 20점 이상은 심각한 수준의 우울증을 나타낸다.<sup>33</sup>

#### 나. 신경인지검사

rTMS 가 신경인지기능에 미치는 효과를 평가하기 위하여 언어적 기억, 작업 기억, 주의력, 정신운동 속도 등을 측정하는 검사를 시행하였다. 이상은 우울증 환자들에게서 주로 손상되는 신경인지기능으로 알려진 기능들이다.<sup>34</sup> 총 소요시간은 30분 정도였다.

1) Digit span (backward): 집중력 및 단기 작업 기억을 측정하는

과제이다. 웨슬러 성인 지능 검사 (Wechsler Adult Intelligence Scale)의 소검사 중 하나이며 불러주는 숫자를 바로 따라 외우는 검사이며 바로 따라 외우기는 세 자리부터 아홉 자리까지의 따라 외우기 과제로 구성되어 있으며 거꾸로 따라 외우기는 두 자리부터 여덟 자리까지의 과제로 구성되어 있다.<sup>35</sup> 바로 따라 외우기와 거꾸로 따라 외우기의 득점 점수를 합쳐서 총점을 계산하여 평가하는데 바로 따라 외우기보다는 거꾸로 따라 외우기 과제가 기질적 뇌손상에 더욱 민감한 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 거꾸로 따라 외우기 과제만 시행하였다. 즉, 검사자가 구두로 일초에 하나의 속도로 숫자를 불러준다. 환자에게 역순으로 제시된 숫자를 말해보도록 요구한다. 점수는 나이와 학력에 따라 보정한 환산 점수를 이용한다.

2) Digit symbol: 시각-운동 협응, 시각적 조직화, 작업 기억, 시각-운동 속도를 측정하는 웨슬러 성인 지능 검사의 소검사 중 하나로서 정해진 시간 내에 정확하고 빠르게 숫자를 기호로 부호화하는 과제이다 숫자를 간단한 부호로 치환하는 내용의 검사이다. 역시 점수는 나이와 학력에 따라 환산한다.

3) Stroop test<sup>36</sup>: 이 검사는 선택적 주의력 및 주의력 통제 능력을 평가한다. 50개의 단어에 대해 처음에는 글자를 있는 그대로 읽으면 되고(노랑, 빨강, 초록, 파랑) 다음에는 인쇄된 색깔과 글자의 의미가 불일치하는 단어에 대해 실제 의미는 무시하고 인쇄된 색을 말하도록 지시하는 검사이다 (예, '파랑'이라는 색깔명은 초록색으로 인쇄됨). 스트룹 검사에서 종속변수는 간접시행의 반응시간이다.

4) Rey auditory verbal learning test<sup>37</sup>: 이 검사는 삽화성 기억력을 측정하는 도구이다. 열 다섯 개의 단어를 일초에 한 단어의 속도로 불러주고 피험자는 기억할 수 있는 모든 단어들을 순서에 관계없이 반복한다. 이 과정을 3번 수행하고 20분 이후에 불러주었던 단어를

다시 기억해 내게 하고 (기억-회상) 마지막으로 15개보다 훨씬 많은 단어가 적힌 목록에서 불러주었던 단어를 고르게 하는 것이다 (기억-재인). 역시 나이와 학력에 대해 보정한 환산점수를 이용한다.

다. 기능적 자기공명영상 실험(fMRI 실험)

fMRI 촬영은 1.5T MRI 장비(Sigma Eclipse, GE Medical System)로 시행하였다. 피험자들은 고글을 착용하고 고글 속에 제시되는 검은 화면 속 십자 표시(crosshair)를 쳐다보며 움직임 없이 누워있도록 지시 받았다. 환자들이 검사를 받는 동안, 움직임에 의한 영상 왜곡을 피하기 위해 머리 고정 장치를 이용하였으며 귀마개를 사용하여 기계 소음에 의한 영향을 경감시키고자 하였다. 검사가 끝난 후에는, 환자들이 검사 중 깨어있었는지에 대해 확인하였다.

Functional image data는 EPI sequence (Gradient Echo)로 축 방향(axial)으로 얻었다(matrix: 64 X 64 X 30, 공간해상도: 3.75 X 3.75 X 5mm TR: 2 초, TE: 22ms, Filed of view: 240 mm, 슬라이스 두께: 5mm, FA = 90° , axial slices: 30). 다음으로 고해상도 anatomical dataset을 얻기 위하여 fast spoiled gradient echo sequence로 scan을 시행하겠다(TR = 85ms, TE = 18ms, flip angle = 12° , filed of view = 240mm, 256 X 256 X 256 matrix with 0.94 X 0.94 X 1.5mm spatial resolution, 116 axial slices, 슬라이스 두께: 1.5mm).

#### 4. 통계 분석

가. 우울 증상 및 신경인지검사 결과의 분석

rTMS 의 효과를 알아보는 일차 종속 변수로는 HAM-D 점수를 삼았고, 이차 종속 변수로 신경인지검사 결과를 삼았다. Active group 과 sham group 사이에 rTMS 의 효과의 차이가 있는지 알아보기 위하여, 이들

종속변수들에 대해 반복 측정에 의한 분산분석 방법을 통해 비교하도록 하였다. Active group 과 sham group 간의 인구학적, 임상적 변인에 대한 비교는 group t-test를 통해 검증하였다. 통계분석에는 SPSS version 18 for Windows (IBM, NY)를 이용하였다.

#### 나. 뇌영상 연구 결과의 분석

fMRI 실험 자료의 분석은 AFNI(Analysis of Functional NeuroImages,<sup>38</sup> Ver. 2011\_05\_26\_1457)를 이용하였다. fMRI 데이터의 전처리 과정은 다음과 같이 수행하였다. 먼저 EPI영상 데이터는 3차원 volume dataset으로 구성한 후, BOLD 신호가 안정되기 전인 처음 열네 번의 TR time 에 해당하는 데이터는 제외하였다. 전체 time-series volume에 대해서 슬라이스의 timing correction 및 motion correction을 모든 슬라이스를 대상으로 시행하였다. 각 피험자의 영상의 해부학적 개인차를 없애고 피험자간의 평균치를 산출하기 위해서는 탈라이라 좌표 (Talairach space)<sup>39</sup>와 같은 표준적 공간좌표계에 맞추어 표준화해야 한다. 이를 위해서 AFNI 소프트웨어에서 제공하는 Montreal Neurological Institute (이하 MNI) 152T1 template을 이용하여 공간적 표준화 (Spatial Normalization)를 시행하였다. 모든 부피 단위(voxel) 는 선형 보간법 (linear interpolation) 에 의해 2 X 2 X 2 mm 크기로 resampling 되었다. 환자의 뇌 전체 혈류변화나 호흡의 특성을 반영하는 nuisance 신호 제거를 위해서 T1 데이터를 이용하여 large ventricle (LV) mask와 white matter(WM) mask 및 whole brain mask를 만들고 각 mask를 사용하여 LV 신호와 WM 신호 및 Global 신호를 추출 후, fMRI 데이터로부터 이들 신호 및 머리 움직임에 해당하는 신호를 회귀분석법으로 제거하였다. 이후 FWHM (full-width at half maximum)을 6 mm로 하여 공간적 평활화 (Spatial Smoothing)를 시행하였으며 이후 시간적 band-pass filtering (0.01 - 0.08 Hz)을

통해 기능적 연결성에 대한 BOLD 신호의 변동을 줄이고자 하였다.<sup>22,</sup>

40

이전에 시행된 우울증 환자들의 기능적 연결성 이상에 관한 연구를 바탕으로, 기능적 연결성 분석을 시행할 seed로는 양쪽 DLPFC, AC, hippocampus, amygdala, putamen, thalamus, insula 로 정하였으며 영역은 이전 연구에서와 마찬가지로 Wake Forest University PickAtlas를 가지고 정의하였다 (Figure 1).<sup>41, 42</sup> 환자 개인별로 각 seed 영역에서 time-series를 추출하여 평균하여 계산한 seed reference time series 를 얻었다. 다음으로 seed reference time series와 전체 뇌영역과 상관 분석을 수행하여 각 seed 영역에 대한 개인별 기능적 연결성 지도(functional connectivity map)을 구했다. 또한, 오른쪽과 왼쪽 seed 에서 얻어진 connectivity map 을 평균하여 bilateral seeds 의 functional connectivity map 을 구하였다. 이렇게 해서 구해진 기능적 연결성 지도 (functional connectivity map)의 상관계수 값은 normality를 확보하기 위해서 Fisher' s r-to-z 변환 공식에 따라 변환하였다. 각 seed 영역별 개인의 기능적 연결성 데이터를 활용하여 피험자 전체의 rTMS 시행 전 기능적 연결성 지도를 대상으로 one-sample t-test 를 시행하여, 각 seed 영역에 대한 그룹별 기능적 연결성 지도를 얻었다. 또한 rTMS 시행전과 후의 기능적 연결성의 변화를 알아보기 위해서 paired-sample t-test 를 각 그룹별로 시행하여 각 seed 영역에 대한 그룹별 기능적 연결성의 차이에 대한 지도를 얻었다.

rTMS 전후의 기능적 연결성 세기의 변화가 그룹 간에 차이를 보이는 지 검증하기 위해 반복 측정에 의한 분산 분석을 시행하였다. 이때, 피험자들의 rTMS 시행 전 HAMD 점수를 공변인으로 삼았다. 모든 분석 결과의 해석은 다중 비교의 문제를 해결하기 위해 family-wise correction 방법을 통해 corrected  $P < 0.05$  의 유의 수준을 기준으로 적용하였다. 사후 분석을 위해서 각 seed 영역의 그룹 결과로부터

유의하게 나타난 영역들을 ROIs로 정하고 이들 ROI에서 피험자별로 seed 영역과 ROI 영역들 간의 평균 기능적 연결성 세기 (averaged functional connectivity strength)를 변환 기능적 연결성 지도 (transformed functional connectivity map)로부터 추출하였다. 이렇게 추출한 각 피험자들의 기능적 연결성 세기와 우울 증상의 관련성을 알아보기 위하여 상관 분석을 시행하였다. 이 때도 역시, rTMS 시행 전 우울 점수를 공변인으로 처리하였다. 또한, 위의 영역들에서의 기능적 연결성의 세기와 신경인지기능의 관련성에 대해서도 우울 점수를 공변인으로 하여, 상관분석을 시행하였다.

### III. 결과

#### 1. 피험자의 사회인구학적, 임상적 특징

우울증을 호소하는 28명이 연구 참여에 동의하였다. 그러나, 이들 중 2명은 면담 결과 주요 우울 삽화에 해당하지 않는 것으로 판단되어 연구에서 제외되었고 1명은 rTMS 1회 시행 후 두통을 호소하며 연구 참여를 철회하였다. 또, 2명은 연구 진행 도중 rTMS 기계가 고장 나 rTMS 를 지속적으로 10일 동안 받을 수 없게 되어 분석에서 제외되었다. 결국, 분석에는 14명의 active group 과 9명의 sham group 의 데이터가 포함되었다.

피험자들의 사회인구학적 특징 및 임상적 특징은 Table 1과 같다. 나이, 성별, 치료 기간에 대해서는 차이가 없으나 교육기간에 대해 유의한 차이를 보였다. 그러나, 신경인지검사 결과, 검사한 모든 신경인지기능에 대해 그룹과 치료 전후의 상호작용 혹은 그룹간 차이는 보이지 않았으며 단지 Rey auditory verbal learning test 를 통해 검사한 기억-회상 ( $F(1,20) = 5.420, P = 0.031$ )과 색깔을 읽는 스트룹 검사 결과 ( $F(1,19) = 5.851, P = 0.026$ )에 대해서만 검사 전후에 차이를 보였다.

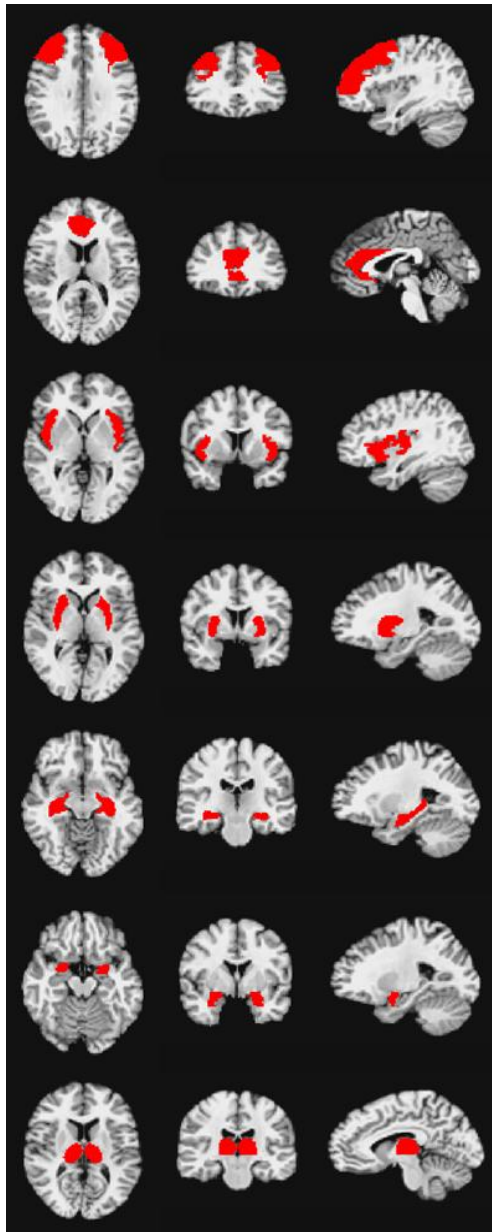


Figure 1. Region of Interest (ROI) placement for sampling for functional connectivity analysis. From above, bilateral dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate, insula, putamen, hippocampus, amygdala, and thalamus.

Table1. Sociodemographic data and clinical characteristics in patients with major depressive disorder

	Active (N=14)	Sham (N=9)	<i>p</i>
Age, mean±SD	43±18	52±30	0.248
Male, number	4	1	0.322
Family history, number	5	1	0.137
Education, mean±SD	13±3	9±3	0.011
Duration of treatment (years)	6.7±9.9	9.9±14.2	0.541

반복 측정에 의한 분산 분석 결과, HAMD 점수에 관한 그룹 효과는 유의하지 않았다. rTMS 전후에 HAMD로 측정된 우울 정도는 시간에 따라 유의한 차이를 보였다 ( $F = 86.0, P < 0.001$ ). 또한, 측정 시간과 그룹 사이의 상호작용도 유의한 수준이었다. 즉, active rTMS 를 받은 환자군에서 sham rTMS 를 받은 환자군보다 더 많은 우울증상의 호전을 보였다( $F = 20.432, P < 0.001$ ).



Table 2. A comparison of changes in depressive symptoms and neuropsychological performance after treatment

		Baseline	After treatment	<i>P</i> ( <i>time X type</i> )
HAMD	Active	24.5±6.3	10.8±4.4	<0.001
	Sham	19.1±4.0	14.4±3.4	
Digit span	Active	12.1±1.9	12.6±2.1	0.189
	Sham	11.0±1.2	10.8±2.3	
Digit symbol	Active	10.5±2.7	10.9±2.6	0.719
	Sham	10.6±2.2	10.8±2.9	
Stroop_word, sec	Active	35.1±21.9	33.6±21.8	0.607
	Sham	43.4±18.2	39.0±15.0	
Stroop_color, sec	Active	68.5±36.3	50.5±26.9	0.854
	Sham	75.3±34.7	59.9±28.9	
AVLT_recall	Active	10.6±2.6	11.4±3.3	0.601
	Sham	10.5±2.1	11.8±3.5	
AVLT_recognition	Active	11.0±3.0	11.4±3.3	0.565
	Sham	10.3±2.0	11.3±3.2	

HAMD, Hamilton Depression Inventory; AVLT, Auditory Verbal Learning Test

## 2. 기능적 연결성 데이터 분석 결과

### 가. One-sample t-test 결과

rTMS 를 시행하기 전, 피험자 23명을 대상으로 시행한 기능적 연결성 지도에 대한 one-sample t-test 결과는 Table 3과 같다.

### 나. 각 그룹별 rTMS 시행 전후 결과 비교

Table 4와 Table 5는 active 및 sham group 에서의 rTMS 전후의 기능적 연결성의 변화를 비교한 것이다. Active group 에서는 left AC와 right thalamus, right inferior parietal lobule, right hippocampus 와 right inferior temporal gyrus, bilateral putamen과 left superior parietal lobule, thalamus 모든 영역에서의 활성화도가

rTMS 이후 증가하였다. 한편, sham group에서는 DLPFC 와 superior temporal gyrus의 기능적 연결성이 rTMS 이후 감소하였다.

Table 3. One sample t-test result in patients with major depressive disorder (N=23)

Seed	Connected region	Coordinates** (x, y, z)	Cluster size (voxel)	T mean
Amygdala (L)	Subcallosal Gyrus (R)	18, 6, -14	167	4.2424
	Superior Temporal Gyrus (R)	42, 8, -10	61	4.0091
	Superior Frontal Gyrus (L)	-30, 46, 30	55	-4.0773
	Cerebellum (R)	46, -68, -24	43	-4.2975
	Cingulate Gyrus (R)	4, 14, 40	42	-4.1781
	Superior Frontal Gyrus (R)	38, 38, 30	38	-4.2875
Amygdala (R)	Cerebellum (R)	32, -88, -20	337	-4.4078
	Superior Frontal Gyrus (L)	-18, 48, 36	172	-4.4986
	Cerebellum (R)	48, -66, -22	133	-4.4716
	Amygdala (L)	-26, 0, -12	114	4.2092
	Inferior Frontal Gyrus (L)	-40, 22, -16	82	4.3758
	Cerebellum (L)	-32, -82, -24	46	-4.1019
	Middle Frontal Gyrus (R)	22, 66, 20	42	-4.1892
Paracentral Lobule (R)	2, -44, 62	42	-4.3053	

Amygdala (B)	Cerebellum (R)	40, -80, -28	247	-4.3067
	Cerebellum (R)	46, -66, -24	175	-4.6673
	Superior Frontal Gyrus (L)	-8, 60, 34	168	-4.5415
	Cerebellum (L)	-26, -68, -32	114	-4.161
	Cerebellum (L)	-32, -82, -24	88	-4.1669
	Middle Frontal Gyrus (R)	44, 50, -6	70	-4.3188
	Postcentral Gyrus (R)	4, -42, 64	52	-4.2738
	Fusiform Gyrus (R)	28, -92, -18	47	-4.0727
Anterior cingulate (L)	Cuneus (R)	4, -88, 24	166	-4.2867
	Lingual Gyrus (R)	0, -92, -4	94	-4.1887
	Cerebellum (L)	-34, -76, -22	64	-4.3991
	Cerebellum (L)	-2, -80, -28	56	-4.452
	Cerebellum (L)	-30, -60, -44	51	-4.3259
Anterior cingulate (B)	Cuneus (L)	-8, -88, 32	101	-4.2566
	Cerebellum (R)	8, -76, -28	72	-4.3482
	Cerebellum (L)	-30, -64, -46	45	-4.2201
	Cerebellum (L)	-34, -76, -22	43	-4.3671
	Lingual Gyrus (L)	-10, -90, -2	37	-3.9899

DLPFC (L)	Inferior Frontal Gyrus (L)	-34, 14, -14	551	-4.6522
	Cerebellum (R)	30, -80, -40	222	4.4884
	Cerebellum (R)	8, -40, -8	182	-4.4587
	Superior Temporal Gyrus (R)	30, 10, -22	166	-4.3521
	Caudate (R)	28, -44, 12	99	-4.1488
	Superior Temporal Gyrus (R)	44, 8, -8	95	-4.5785
	Insula (R)	36, -22, 12	80	-4.0403
	Superior Frontal Gyrus (L)	-4, 14, 48	80	4.6696
	Putamen (L)	-22, 12, 10	69	4.2076
	Medial Frontal Gyrus (R)	14, 26, 40	56	4.3586
	Cerebellum (L)	-6, -42, -10	47	-4.4898
	Cerebellum (R)	12, -26, -22	44	-4.2537
	Posterior Cingulate (R)	14, -52, 14	43	-4.2541
	Middle Frontal Gyrus (R)	22, 62, 18	41	4.1635
	Superior Frontal Gyrus (R)	36, 20, 48	39	4.0478
	Subcallosal Gyrus (R)	14, 6, -14	38	-4.22

DLPFC (R)	Posterior Cingulate (R)	12, -64, 16	161	-4.0682
	Inferior Frontal Gyrus (L)	-40, 14, -18	159	-4.3261
	Middle Frontal Gyrus (L)	-38, 46, 26	111	4.5492
	Cerebellum (R)	6, -44, -4	74	-4.641
	Posterior Cingulate (L)	-12, -54, 6	69	-4.2963
	Inferior Parietal Lobule (R)	56, -44, 46	62	4.5555
	Insula (R) (STG)	40, -22, 8	59	-4.5177
	Insula (L)	-44, -12, -2	54	-4.2575
	Cerebellum (L)	-4, -82, -32	52	4.5846
	Superior Temporal Gyrus (R)	46, -8, -2	47	-4.0531
	Middle Temporal Gyrus (L)	-50, -10, -12	42	-4.1504
	Superior Temporal Gyrus (L)	-48, 2, -2	41	-4.1932
	DLPFC (B)	Inferior Frontal Gyrus (L)	-38, 16, -14	732
Insula (R)		40, -22, 10	280	-4.3613
Posterior Cingulate (R)		2, -52, 14	162	-4.1009
Parahippocampal Gyrus (R)		22, -26, -10	141	-4.2141
Cerebellum (R)		38, -72, -42	120	4.3857
Cerebellum (R)		6, -42, -6	108	-4.6063
Superior Temporal Gyrus (R)		44, 4, -8	88	-4.3432
Superior Temporal Gyrus (R)		34, 20, -26	78	-4.1724
Cerebellum (L)		-2, -86, -30	61	4.6488
Cerebellum (L)		-4, -42, -10	59	-4.1907
Caudate (R)		28, -44, 12	55	-4.072
Superior Temporal Gyrus (R)	44, -56, 18	41	-4.0655	

Hippocampus (L)	Inferior Frontal Gyrus (R)	40, 18, -12	273	4.2682
	Cerebellum (L)	-24, -80, -26	111	-4.4627
	Cerebellum (R)	22, -76, -26	93	-4.2564
	Parahippocampal Gyrus (R)	24, -22, -10	79	4.1025
	Cerebellum (R)	10, -44, -6	51	4.1229
	Parahippocampal Gyrus (L)	-12, -50, 4	45	4.1871
	Medial Frontal Gyrus (L)	-6, 14, -16	38	4.06
Hippocampus (R)	Parahippocampal Gyrus (L)	-16, -6, -14	232	4.3619
	Medial Frontal Gyrus (L)	-4, -10, 72	92	-4.0039
	Middle Frontal Gyrus (L)	-44, 22, 28	81	-4.2774
	Inferior Parietal Lobule (L)	-58, -38, 28	78	-4.27
	Precuneus (R)	6, -78, 38	75	-4.3268
	Fusiform Gyrus (R)	28, -92, -18	53	-4.2564
	Cerebellum (L)	-32, -84, -24	52	-4.3662
	Superior Temporal Gyrus (R)	54, -20, -2	41	3.9464
	Cuneus (L)	-10, -82, 34	41	-4.3784
Hippocampus (B)	Cerebellum (L)	-32, -86, -22	173	-4.358
	Middle Frontal Gyrus (R)	40, 46, 4	112	-4.1764
	Cerebellum (R)	32, -82, -28	102	-4.2972
	Fusiform Gyrus (R)	22, -94, -18	75	-4.4305
	Superior Frontal Gyrus (R)	14, 4, 70	67	-4.0615
	Anterior Cingulate (L)	0, 18, 12	49	-4.2592
	Lingual Gyrus (L)	-14, -54, 4	46	4.2034
	Cingulate Gyrus (R)	6, 22, 38	42	-4.0339

Insula (L)	Cerebellum (L)	-30, -74, -36	1775	-4.691
	Insula (R)	42, 6, -4	1557	4.5967
	Caudate (R)	8, 14, 10	481	-4.5157
	Superior Frontal Gyrus (R)	16, 52, 42	205	-4.5883
	Superior Frontal Gyrus (L)	-20, 66, 14	197	-4.4984
	Middle Frontal Gyrus (R)	42, 26, 44	158	-4.3035
	Medial Frontal Gyrus (R)	4, -22, 72	157	-4.1839
	Precuneus (R)	2, -68, 38	155	-4.2376
	Superior Frontal Gyrus (L)	-28, 60, -4	90	-4.6698
	Superior Frontal Gyrus (R)	10, 66, 14	89	-4.4426
	Cerebellum (R)	14, -26, -18	84	4.383
	Middle Frontal Gyrus (R)	38, 60, -8	78	-4.5718
	Medial Frontal Gyrus (L)	-4, 50, 36	67	-4.1207
	Medial Frontal Gyrus (R)	6, 48, 26	61	-4.3029
	Medial Frontal Gyrus (R)	12, 42, 10	53	-4.3559
	Cingulate Gyrus (L)	-22, -34, 26	50	4.0278
	Parahippocampal Gyrus (L)	-2, -34, 6	44	-4.1392
	Cerebellum (R)	2, -62, -30	43	-4.0948
	Superior Frontal Gyrus (R)	16, 70, -4	43	-4.0607
	Thalamus (L)	0, -28, 14	41	-4.0976



Insula (R)	Insula (L)	-42, -6, -6	1022	4.6124
	Cerebellum (R)	42, -70, -42	215	-4.2514
	Cerebellum (L)	-8, -78, -40	210	-4.357
	Superior Frontal Gyrus (R)	20, 70, -6	205	-4.3171
	Cerebellum (R)	14, -80, -32	184	-4.3341
	Cerebellum (L)	-20, -78, -16	178	-4.4199
	Superior Frontal Gyrus (L)	-14, 52, 40	161	-4.4784
	Fusiform Gyrus (R)	50, -60, -16	150	-4.2631
	Cingulate Gyrus (L)	-20, -40, 24	75	4.3013
	Cerebellum (L)	-32, -68, -32	74	-4.1534
	Cingulate Gyrus (L)	-10, -6, 24	73	4.268
	Superior Frontal Gyrus (L)	-20, 66, 8	67	-4.1564
	Middle Frontal Gyrus (L)	-44, 18, 44	54	-4.361
	Cerebellum (L)	-38, -72, -22	53	-4.0256
	Medial Frontal Gyrus (R)	0, 24, -14	51	4.2794
	Superior Frontal Gyrus (L)	-28, 60, -4	49	-4.2533

Insula (B)	Cerebellum (R)	12, -80, -32	1162	-4.5522
	Cerebellum (L)	-30, -72, -36	546	-4.4042
	Cerebellum (L)	-24, -74, -18	375	-4.271
	Superior Frontal Gyrus (R)	20, 70, -4	316	-4.3931
	Superior Frontal Gyrus (L)	-20, 66, 16	308	-4.6308
	Caudate (R)	8, 12, 10	276	-4.2165
	Cerebellum (R)	56, -52, -22	221	-4.4213
	Precuneus (R)	6, -50, 30	200	-4.269
	Superior Frontal Gyrus (L)	-14, 52, 40	183	-4.3742
	Middle Frontal Gyrus (L)	-42, 18, 44	127	-4.2278
	Superior Frontal Gyrus (R)	22, 50, 40	109	-4.3781
	Medial Frontal Gyrus (R)	2, -24, 66	109	-4.0231
	Cingulate Gyrus (L)	-22, -34, 26	107	4.2212
	Cerebellum (R)	12, -24, -18	103	4.2922
	Cingulate Gyrus (L)	-10, 2, 30	68	4.1945
	Parahippocampal Gyrus (L)	-2, -34, 6	57	-4.1972
	Subcallosal Gyrus (R)	0, 22, -12	51	4.1049
	Middle Frontal Gyrus (R)	46, 24, 38	5147	-4.1338
Medial Frontal Gyrus (R)	4, 48, 24		-4.5358	
Putamen (L)	Cuneus (R)	4, -98, 2	179	-4.772
	Putamen (R)	22, 6, -6	163	4.2512
	Precuneus (R)	4, -74, 50	52	-4.497
	Posterior Cingulate (R)	2, -48, 14	37	-4.4702
Putamen (R)	Putamen (L)	-18, 6, -6	39	4.0539

Putamen (B)	Precuneus (R)	4, -70, 50	209	-4.5539
	Postcentral Gyrus (L)	-26, -26, 40	76	-4.1766
	Cuneus (R)	6, -98, 0	63	-4.7188
	Cerebellum (R)	26, -80, -26	40	-4.1252
Thalamus (L)	Insula (R)	48, -4, 4	361	-4.4726
	Superior Temporal Gyrus (L)	-44, -20, 6	200	-4.3747
	Cingulate Gyrus (L)	-20, -32, 28	155	-4.703
	Cingulate Gyrus (R)	8, -6, 28	72	-4.2663
	Putamen (L)	-22, 20, 4	68	4.238
	Anterior Cingulate (R)	2, 20, -12	60	-4.1674
	Superior Frontal Gyrus (L)	-12, -14, 64	42	4.325
Thalamus (R)	Insula (L)	-44, -8, -2	310	-4.6203
	Cingulate Gyrus (R)	16, -10, 36	205	-4.5162
	Superior Temporal Gyrus (R)	48, -2, -6	111	-4.3405
	Insula (R)	26, -38, 24	64	-4.4882
	Cingulate Gyrus (L)	-20, -34, 30	49	-4.4066
	Cerebellum (L)	-18, -42, -12	47	-4.2733
	Caudate (L)	-24, -42, 16	46	-4.2801
	Parahippocampal Gyrus (R)	20, -28, -10	45	-4.3707
	Cingulate Gyrus (L)	-10, -4, 28	40	-4.2827
	Cingulate Gyrus (R)	10, 6, 28	39	-4.2332
	Inferior Temporal Gyrus (L)	-34, -8, -40	37	4.5806

Thalamus (B)	Cingulate Gyrus (R)	24, -38, 24	418	-4.6519
	Superior Temporal Gyrus (R)	46, -2, -8	362	-4.5324
	Insula (L)	-42, -4, -6	341	-4.6584
	Cingulate Gyrus (L)	-20, -32, 28	142	-4.8458
	Cerebellum (R)	20, -38, -18	78	-4.1882
	Cingulate Gyrus (L)	-10, -6, 26	65	-4.2827
	Medial Frontal Gyrus (L)	-4, 14, -16	53	-4.0989
	Putamen (R)	22, 12, 4	53	4.1185
	Inferior Temporal Gyrus (L)	-52, -60, -10	38	4.3949
	Caudate (L)	-24, -42, 18	37	-4.1726

\* L, left; R, right; B, Bilateral; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex. \*\*Talairach coordinates were used.

Table 4. Changes of functional connectivity in active rTMS group

Seed	Connected region	Coordinates** (x, y, z)	Cluster size (voxel)	T mean
Anterior Cingulate (L)	Thalamus (R)	24, -22, 8	47	-5.4399
	Inferior Parietal Lobule (R)	44, -38, 44	39	-4.6767
Hippocampus (R)	Inferior Temporal Gyrus (R)	60, -60, -4	51	-4.9732
Putamen (B)	Superior Parietal Lobule (L)	10, -70, 58	48	-5.0252
	Thalamus (R)	8, -14, 2	39	-5.0067

\* L, left; R, right; B, Bilateral; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex. \*\*Talairach coordinates were used.

Table 5. Changes of functional connectivity in sham rTMS group

Seed	Connected region	Coordinates** (x, y, z)	Cluster size (voxel)	T mean
DLPFC (R)	Superior Temporal Gyrus (R)	58, -42, 20	52	7.2305
	Superior Temporal Gyrus (R)	28, 14, -32	51	6.1199

\* L, left; R, right; B, Bilateral; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex. \*\*Talairach coordinates were used.

Table 6. A comparison of changes in functional connectivity between active and sham group

Seed	Connected region	Coordinates** (x, y, z)	Cluster size (voxel)	T mean
Anterior cingulate (L)	Precuneus (L)	-2, -54, 66	54	4.3473
DLPFC (B)	Uncus (L)	-20, 6, -38	50	-4.1106
	Caudate (L)	-14, 12, 16	47	-4.3033
Hippocampus (R)	Cerebellum (R)	44, -74, -28	221	4.8469
	Uncus (L)	-24, 6, -38	40	4.4748
Hippocampus (B)	Cerebellum (R)	42, -80, -18	49	4.6463
Insula (R)	Superior Temporal Gyrus (L)	-28, 14, -34	54	4.3566
Thalamus (L)	Parahippocampal Gyrus (L)	-34, -34, -10	38	4.612

\* L, left; R, right; B, Bilateral; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex. \*\*Talairach coordinates were used.

Table 7. Correlation of functional connectivity with neurocognitive performance\_

	1st Rec	2nd Rec	1st digit span	2nd digit span	2nd digit symbol	2nd stroop_color
Pre DL (B) - Uncus (L)	0.484*					
Pre Hipp (R) - Uncus (L)			-0.479*			
Post DL (B) - Caudate (L)					-0.511*	
Post Hipp (B) - Cb11 (R)				0.480*		
Post Thal (L) - Parahipp (L)						-0.603**
Delta Hipp (R) - Uncus (L)						-0.488*
Delta Hipp (B) - Cb11 (R)				0.512*		

\* P < 0.05; \*\*P < 0.01; L, left; R, right; B, Bilateral; AC, anterior cingulate; Postcentral, postcentral gyrus; DL, dorsolateral prefrontal gyrus; Cb11, cerebellum, Hipp, hippocampus, Thal, thalamus; Parahipp, parahippocampal gyrus; Rec, standardized score of recognition performance from Rey auditory verbal learning test.

Pre:connectivity strength before rTMS, Post:connectivity strength after rTMS, delta:differences between post and pre connectivity



다. rTMS 전후의 기능적 연결성 변화에 대한 그룹간 비교 반복 측정에 의한 분산 분석을 이용하여 active group 과 sham group 의 rTMS 전후의 기능적 연결성 변화를 비교하였다. 이 때, rTMS 시행 전 우울 점수를 공변인으로 통제하였다. 분석 결과, left AC, bilateral DLPFC, right hippocampus, bilateral hippocampus, right Insula, bilateral insula, right thalamus 에서의 다른 영역과의 기능적 뇌 연결성에 대하여 그룹과 rTMS 시행 전후 유의한 상호작용을 가졌다 (Table 6). 즉, left AC와 left precuneus 와의 기능적 연결성의 세기는, active group 에서는 rTMS 시행 이후 증가된 반면, sham group 에서는 감소하였다 (Figure 2). Right hippocampus 와 right cerebellum 및 left uncus 와의 연결성, 그리고 bilateral hippocampus 와 right cerebellum 과의 연결성 right insula 와 left superior temporal gyrus 와의 연결성, 그리고 left thalamus 와 left parahippocampus 의 연결성 세기 역시 active group 에서는 증가, sham group 에서는 감소 패턴을 보였다. 한편, bilateral DLPFC 와 left uncus 및 left caudate 와의 연결성 세기는 active group 에서는 rTMS 이후 감소를, sham group 에서는 증가 패턴을 보였다.

라. rTMS 전후의 기능적 연결성 변화와 우울 증상 변화와의 상관성 Active 그룹과 rTMS 시행 전후 사이의 상호작용을 보였던 영역들 중, rTMS 전후의 left AC 와 left precuneus 사이의 연결성 세기 변화, right hippocampus 와 right cerebellum 및 left uncus의 연결성 세기 변화, 그리고 bilateral hippocampus 와 right cerebellum 의 연결성 세기 변화는 우울 점수의 변화와 양의 상관관계를 가졌다 (각각  $r = 0.497$ ,  $P = 0.036$ ;  $r = 0.558$ ,  $P = 0.016$ ;  $r = 0.682$ ,  $P = 0.002$ ;  $r = 0.458$ ,  $P = 0.037$ ). 즉, 이들 영역에서 rTMS 전후 기능적 연결성

세기의 변화가 클수록 우울 점수도 많이 감소하였다 (Figure 3). 한편, bilateral DLPFC 와 left uncus 및 left caudate 의 연결성의 경우, rTMS 후 기능적 연결성의 세기가 작을수록 우울 점수가 많이 감소하였다 ( $r = -0.617, P = 0.006$ ;  $r = -0.482, P = 0.043$ ). 또한 이들 영역에서 rTMS 전후의 기능적 연결성 세기의 변화가 작을수록 우울 점수가 많이 감소하였다 ( $r = -0.795, P < 0.001$ ;  $r = -0.573, P = 0.013$ ).

마. rTMS 전후의 기능적 연결성 변화와 신경인지기능과의 상관성  
rTMS 시행 전 우울 점수를 공변인으로 하여 신경인지기능과 상관분석을 시행한 결과, rTMS 시행 후 left AC와 left precuneus 의 연결성은 rTMS 시행 후에 시행한 기억-재인 점수와 유의한 상관관계를 가졌다 ( $r = 0.481, P = 0.043$ ; Table 7). 즉, rTMS 시행 후 이 영역에서의 연결성의 세기가 클수록 기억-재인 수행을 잘하였다. 또한, bilateral hippocampus 와 right cerebellum의 경우, rTMS 시행후 측정된 연결성의 세기가 클수록, rTMS 시행 전후 연결성 세기의 변화가 클수록 rTMS 시행후 측정된 digit span 의 수행 점수가 높았다 ( $r = 0.480, P = 0.024$ ;  $r = 0.512, P = 0.015$ ). 한편, rTMS 시행 후 연결성의 세기가 작을수록, rTMS 시행 전후의 연결성 세기의 변화가 작을수록 우울 증상이 많이 호전되었던 bilateral DLPFC 와 left uncus의 경우, rTMS 시행 전 이 영역의 연결성의 세기가 컸을수록 rTMS 시행 전 기억-재인 수행을 잘하였으며 우울 증상의 호전도 커졌다 ( $r = 0.484, P = 0.042$ ;  $r = 0.610, P = 0.007$ ). 비슷하게, bilateral DLPFC 와 left caudate 에 대한 rTMS 시행 이후 연결성의 세기가 작을수록 rTMS 시행 후 digit symbol 을 잘 수행하였다 ( $r = -0.511, P = 0.030$ ).

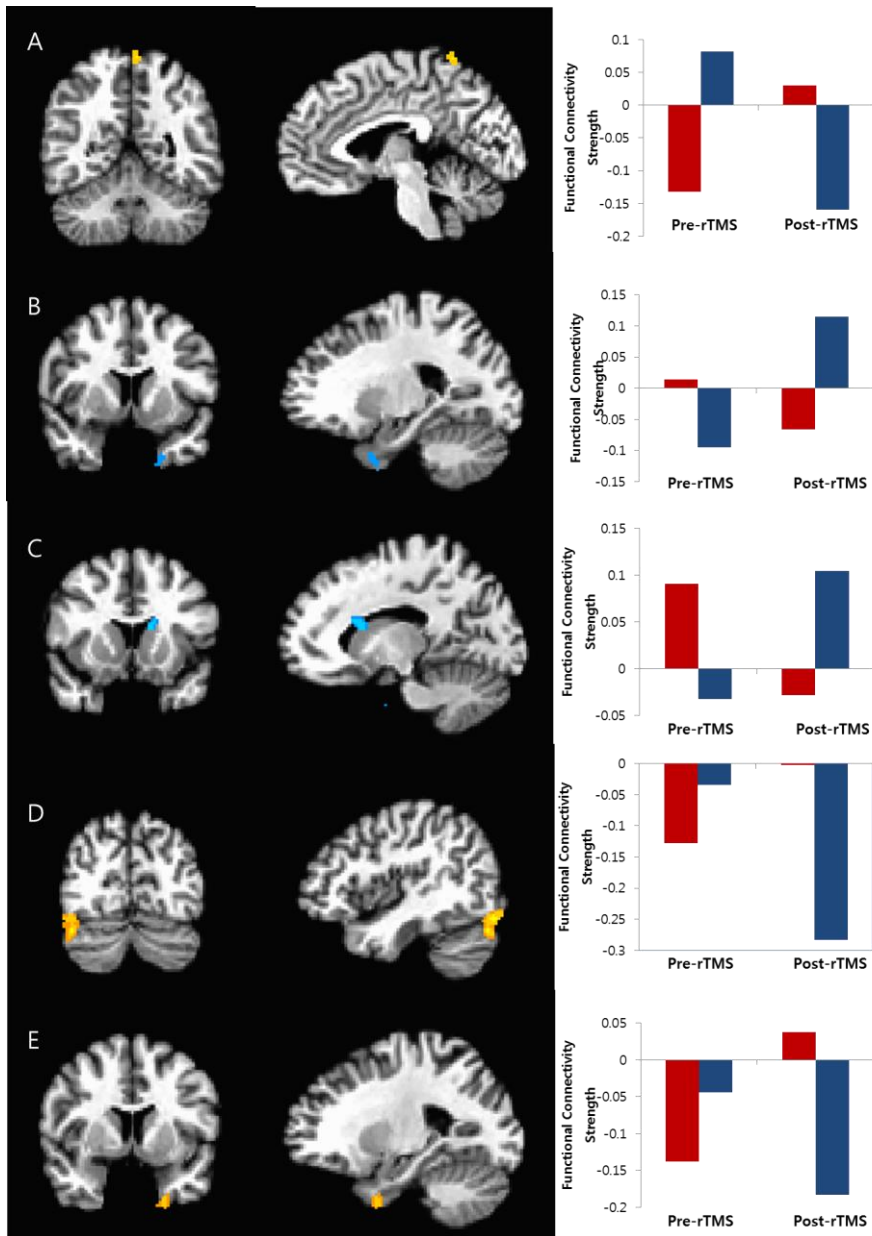


Figure 2. Sagittal and coronal slices showing interaction between changes of resting state functional connectivity during rTMS and group status (active vs. sham). A, left AC - left precuneus; B, bilateral DLPFC - left uncus; C, bilateral DLPFC - left caudate; D,

right hippocampus - right cerebellum; and E, right hippocampus - left uncus. Right column showed the change of functional connectivity strength in the designated seed-ROI area Red bar indicates active group and blue bar is for sham group.

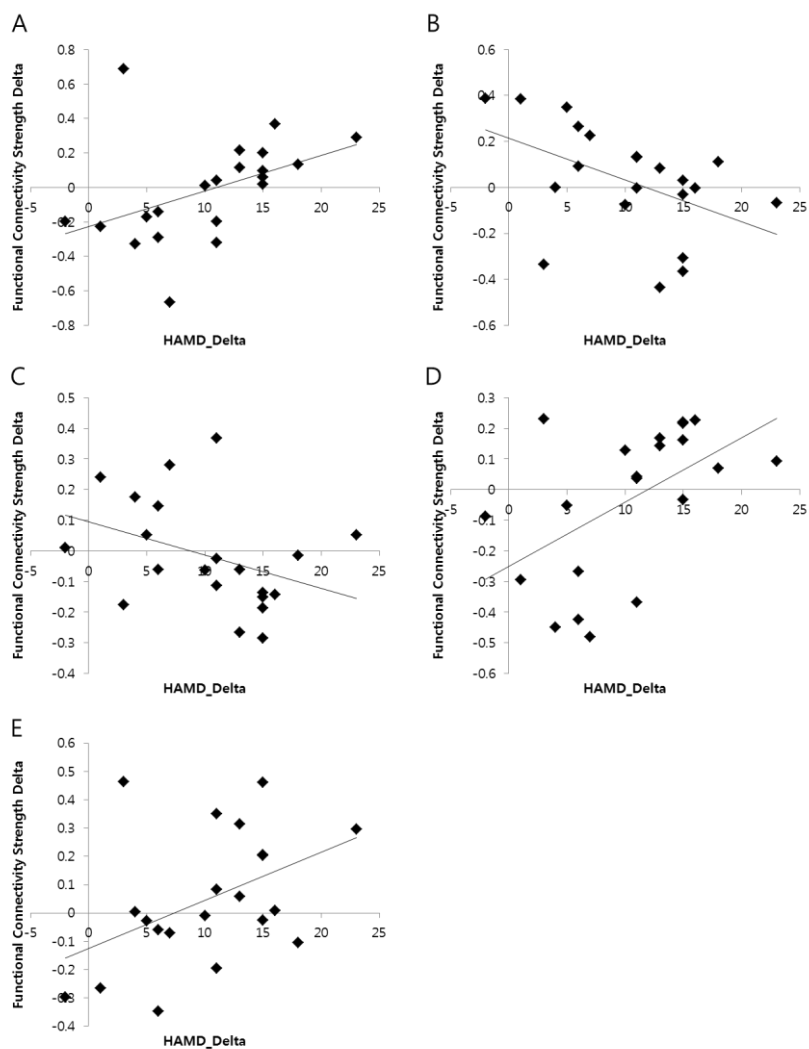


Figure 3. Correlation between change in connectivity strength and change in HAM-D score during rTMS. A, left AC - left precuneus (r

= 0.497,  $P = 0.036$ ); B, bilateral DLPFC - left uncus ( $r = -0.617$ ,  $P = 0.006$ ); C, bilateral DLPFC - left caudate ( $r = -0.482$ ,  $P = 0.043$ ); D, right hippocampus - right cerebellum ( $r = 0.558$ ,  $P = 0.016$ ); and E, right hippocampus - left uncus ( $r = 0.682$ ,  $P = 0.002$ ).

#### IV. 고찰

본 연구는 주요우울증 환자들을 무작위로 배정하여 active rTMS 혹은 sham rTMS 를 받도록 한 뒤, rTMS 시행 전후의 휴식 상태 기능적 뇌연결성을 변화를 살펴보아, rTMS 의 항우울 효과가 나타나는 신경해부학적 기전을 알아보고자 하였다. 연구 결과, rTMS 는 sham rTMS 보다 높은 수준의 우울 증상의 호전 효과를 보였다. 휴식 상태 기능적 뇌 연결성 데이터 분석 결과, rTMS 는 sham rTMS 에 비하여 default mode network 와 frontolimbic network 에 대해서는 연결성 약화 효과를, executive function 을 담당하는 frontostriatal network 에 대해서는 연결성 강화 효과를 가졌다.

##### 1. rTMS 의 항우울 효과에 관한 다른 연구들

rTMS 의 효과에 대한 연구들은 여럿 있지만, 어떤 기전에 의해 효과를 나타내게 되는 지에 대한 연구는 거의 없다. 난치성 우울증 환자들을 대상으로 rTMS 전후의 뇌혈류 변화를 Single-photon emission computed tomography (이하 SPECT)로 측정하였던 연구에서, rTMS 이후 prefrontal, orbitofrontal, subgenual cingulate 등의 뇌혈류가 감소하였고, 치료 효과는 이들 영역에서의 혈류 감소와 비례함이 밝혀진 바 있다.<sup>43, 44</sup> 한편, 전기충격요법(electroconvulsive therapy)를 시행하기 전과 후의 기능적 뇌 연결성을 비교한 연구는 dorsolateral prefrontal seed 와 다른 뇌영역과의 연결성 세기가

치료 후 대부분 감소하였으며, 치료에 대한 반응과도 비례하였다고 보고하였다.<sup>45</sup> 이상의 이전 연구 결과들은 rTMS 후 DLPFC 와 limbic region 및 striatum 의 연결성이 감소하였다는 본 연구 결과와도 일치하고 있다. 앞서 언급한 연구 외에도 우울증 환자에게 rTMS 를 시행하고 치료 효과를 예측하는 뇌 영역이나 치료 후 변화를 SPECT 나 positron emission tomography (이하 PET)로 알아보고자 하였던 여러 연구들이 있었으나 그 결과는 일관되지 않았다.<sup>46-49</sup> 하지만, 이러한 이전 연구들은 DLPFC 만을 seed 로 삼아 다른 영역들의 연결성에 대해 평가하지 못하였거나, 네트워크를 분석한 것이 아니라 국지적인 영역의 혈류만을 측정하였다는 한계점이 있다. 우울증과 같이 특정 뇌 영역의 문제가 아니라, 네트워크 간의 상호작용의 문제로 알려진 질병을 연구하기에 기능적 연결성 연구는 적절한 도구이다. 따라서, 본 연구는 rTMS 의 효과를 DLPFC 와 다른 영역의 연결성에 한정 짓지 않고 striatum, pallidum, limbic regions 과 다른 영역과의 연결성 변화에 대해서도 관찰하였다는 점에서 의의가 있다.

## 2. Default Mode Network

연구 결과, active rTMS 는 sham rTMS 에 비하여 AC 와 precuneus, hippocampus 와 uncus (parahippocampal gyrus 의 맨 앞쪽), thalamus 와 parahippocampus 간의 기능적 연결성을 강화시키는 효과를 가졌다. 이들의 연결성은 모두 일찍이 default mode network (이하 DMN)에서 잘 알려진 바 있으며,<sup>40, 50, 51</sup> 우울증 환자들의 DMN 의 이상 소견 역시 보고되었다.<sup>52-55</sup> DMN 에 참여하는 주요 영역으로는 parahippocampal gyrus, anterior cingulate cortex, hippocampus, thalamus, inferior temporal gyrus, posterior cingulate, cortex, precuneus medial

prefrontal cortex 등이 있다.<sup>40, 51</sup> DMN 은 특정한 인지 활동이 요구되지 않는 상태에서 활동도가 높고, 인지 활동을 하는 동안에는 오히려 활동도가 감소하는 영역을 뜻하며 자기 참조 (self-referential activity), 삽화적 기억의 검색 (retrieval), 정서 조절(emotion modulation)과 같은 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 우울증 환자의 DMN 이상은 정서 행동 (emotional behavior) 및 인지 영역의 우울 증상들과 관련된다고 추정된다. 특히, 우울증 환자의 bilateral hippocampus, parahippocampal gyrus, anterior cingulate, cortex, thalamus, inferior temporal gyrus 에서의 기능적 연결성 이상은 network analysis 를 통해 우울증을 감별하고자 시도한 연구에서 정상 대조군과 차이를 많이 보여 89.7%의 감별력을 보였던 영역들이다.<sup>56</sup> 이 영역들은 또한, 주요 우울증의 limbic-cortical dysregulation model 에서의 핵심 구조들로 알려져 있기도 하다.<sup>57-59</sup> AC 는 정서 처리과정에 있어 매우 중요한 영역이며 우울증의 해부 병태 생리를 논할 때 있어 빠짐 없이 등장하는 영역이다.<sup>52, 54</sup> 따라서, AC 와 precuneus 의 연결성의 증가 정도가 우울증 호전과 비례한 결과는 DMN 의 호전이 rTMS 의 주요 작용기전임을 시사하고 있다. 또한, Hippocampus 와 parahippocampal gyrus 은 우울증의 병태생리에 있어 가장 중요한 영역으로 잘 알려져 있다. 이들 영역은 정서 처리에 관여할 뿐만 아니라 기억에도 관여한다.

또한, Thalamus 와 limbic area 의 기능적 연결성의 변화는 우울증 환자들에게서 관찰되는 자율신경반응 조절의 이상과 관련될 수도 있다.<sup>56, 59</sup>

### 3. Cognitive Control network (Frontostriatal network)

Prefrontal cortex는 인지 기능, 정서 처리, 및 운동 기능까지 뇌의 모든 기능을 통제하는 핵심영역으로서, 우울증 환자들의 뇌영상 연구에서도 가장 많은 보고가 이루어지는 영역이며 정신운동 지체 (psychomotor retardation) 이나 의욕 상실, 무쾌감증 (anhedonia), 집중력 및 기억력의 저하 등의 증상과 연관되는 영역이다. 또한 선조체 (striatum)는 caudate nucleus, putamen, nucleus accumbens 로 구성되며 전두엽으로 신경다발을 내보내어 긴밀하게 소통한다. 이 중에서도, DLPFC는 caudate nucleus 와 연결을 가지며 corticostriatal circuit 중 ‘executive division’ 이라고 불린다. 최근 보고된 Furman 등(2011)의 연구에 의하면, dorsal caudate 와 DLPFC의 기능적 연결성이 주요우울증 환자들에서 증가되어 있었다.<sup>60</sup> Kenny 등 역시 노인 우울증 환자들을 대상으로 기능적 연결성 연구를 시행하였으며, caudate head 와 DLPFC 와의 연결성 증가를 보고한 바 있다.<sup>23</sup> 이 연구들은 rTMS 이후 active group 에서만 같은 영역에서의 연결성이 감소하였던 본 연구 결과와도 일맥상통하는 결과이다. 즉, rTMS 는 우울증 환자들의 corticostriatal circuit 중 cognitive domain 으로 알려진 DLPFC 와 caudate nucleus 의 연결성 이상을 회복시키는 데에 효과가 있는 것이다. DLPFC 과 dorsal caudate는 작업 기억에 관여하므로, 이 영역에서의 기능적 연결성의 이상은 이미 알려진 우울증 환자들의 작업 기억 내용의 업데이트 능력의 이상 혹은 부정적 정보의 유지와 연관될 수 있다.<sup>61, 62</sup> 본 연구 결과, rTMS 시행 후에 측정된 DLPFC 와 caudate nucleus의 기능적 연결성이 높을수록 피험자들의 rTMS 시행후 digit symbol 수행 결과가 나빴다는 본 연구 결과는 위의 가정을 지지하고 있다.

#### 4. 소녀의 역할



본 연구 결과, active group 의 hippocampus와 cerebellum 의 기능적 연결성은 rTMS 이후 증가하였으나, sham group 에서는 감소하였다. 이는 우울증 환자들의 소뇌와 해마의 연결성이 정상인 보다 감소되어 있었다는 이전 연구 결과와도 부합하는 것이다.<sup>63</sup> 또 다른 연구에서도 소뇌와 해마의 기능적 연결성의 이상이 우울증 환자와 정상인을 구분 짓는다고 보고한 바 있다.<sup>56</sup> 이 연구에서는 소뇌와 해마의 연결성뿐 아니라 amygdala, parahippocampal gyrus, thalamus, superior temporal pole 과의 연결성에도 이상이 관찰되었다. 해부학적으로 소뇌는 변연계와 많은 연결을 가지고 있다.<sup>64</sup> 소뇌와 해마는 정서 및 인지기능에 관여하는 것으로 알려져 있으며 우울증 환자에게서 관찰되는 연결성 이상은 emotional regulation에 영향을 주는 것은 물론, 기억력과 같은 인지 기능에도 이상을 줄 수 있다.<sup>65</sup> rTMS 시행 후 측정된 Bilateral hippocampus 와 소뇌의 연결성이 rTMS 시행 후 digit span 수행 능력과 비례한 결과가 이를 뒷받침하고 있다.

## 5. 연구의 제한점

본 연구의 결과를 해석하고 적용함에 있어 몇 가지 제한점을 가진다. 첫째, 본 연구는 매우 제한적인 표본수를 가지고 시행되었다. 또한, 본 연구에 참여한 피험자들은 최소 한 가지 이상의 약물 치료에 반응이 없었던 우울증 환자들로서, 전체 우울증 환자군을 대표한다고 볼 수 없다. 따라서, 이후 좀더 많은 표본수와 좀더 다양한 우울증 환자들을 대상으로 연구 결과를 재확인할 필요가 있겠다. 둘째, 본 연구에 참여한 피험자들의 평균 연령은 43세로 다른 연구들에 비해 연령이 높다. 또한, 60세 이상의 피험자도 7명이나 참여하였다. 젊은 피험자들을 대상으로 한 연구에 비해 다양한 연령 집단의 우울증 환자를 연구 분석했다는 점은 장점이겠으나, 노화가 뇌의 기능적

연결성 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 그러나, 이제까지 노화가 휴식 상태 기능적 뇌 연결성에 미치는 영향에 대한 보고는 단 한 편 뿐이며,<sup>66</sup> 알려진 바는 거의 없다. 따라서, 현재로서는 rTMS의 기능적 뇌 연결성에 대한 효과를 알아보는 본 연구에, 나이가 어떤 영향을 미쳤는지 예상할 수 없다. 마지막으로, rTMS의 치료 효과 기전을 알아보기에 2주라는 치료 기간이 충분했는가에 대한 논의가 있을 수 있겠다. 최근, 충분한 항우울 효과를 위해 2주 보다 더 긴 치료 기간이 필요하다는 연구가 있었다.<sup>67</sup> 그러나, 이미 여러 연구를 통해 2주가 지나면 active rTMS가 sham rTMS에 비해 유의한 항우울 효과를 가짐이 밝혀졌으므로, 치료 효과가 나타나는 기능적 뇌 연결성을 밝히는 데에는 혼란 효과를 가져왔을 것으로 보이지는 않는다.<sup>68</sup>

## V. 결론

본 연구 결과는 rTMS가 우울증 환자에서 DLPFC를 중심으로 하는 frontostriatal network의 억제 및 default mode network의 강화 효과를 가짐을 보여주고 있다. 아울러, prefrontal과 limbic system의 상호 억제 작용(reciprocal inhibition)에 이상이 생겨 정서 조절의 어려움, obsessive rumination, 의욕 저하, 기억 및 집중력 등 인지기능의 저하 등의 우울 증상이 생긴다는 기존의 우울증에 관한 신경해부학적 가설을 지지하고 있다. 향후 더 많은 표본수와 더 긴 rTMS 치료 후 이상의 결과를 재확인하는 연구가 바람직하겠다.

## 참고문헌

1. 질병관리본부 보. 2010 국민건강영양조사. 2011.
2. 보건복지가족부. 2010 정신질환실태조사. 2011.
3. 보건복지부. 2011 정신질환실태 역학조사. 2012.
4. Sadock BSAV. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
5. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2007;68 Suppl 8:17-25.
6. Demitrack MA, Thase ME. Clinical significance of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant depression: synthesis of recent data. Psychopharmacol Bull 2009;42:5-38.
7. 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.
8. Holtzheimer PE, 3rd, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Psychopharmacol Bull 2001;35:149-69.
9. Ridding M, Rothwell J. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? Nature reviews Neuroscience(Print) 2007;8:559-67.

10. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-39.
11. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007;68:484-8.
12. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:835-45.
13. George MS, Avery D, Nahas Z, Molloy M, Oliver NC, Risch SC, et al. rTMS studies of mood and emotion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;51:304-14.
14. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001;49:615-23.
15. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:165-73.
16. Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST, et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal

- brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2000;12:3713-20.
17. Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, Danker-Hopfe H, Heuser I, Neu P. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:395-400.
  18. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, de Castella A, Bradshaw JL, et al. Motor cortical excitability and clinical response to rTMS in depression. *J Affect Disord* 2004;82:71-6.
  19. Alexander GM, Godwin DW. Presynaptic inhibition of corticothalamic feedback by metabotropic glutamate receptors. *J Neurophysiol* 2005;94:163-75.
  20. Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull* 2006;69:86-94.
  21. Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol* 2008;21:424-30.
  22. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-41.
  23. Kenny ER, O'Brien JT, Cousins DA, Richardson J, Thomas AJ, Firbank MJ, et al. Functional connectivity in late-life depression using resting-state functional magnetic resonance imaging. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:643-51.
  24. Anand A, Li Y, Wang Y, Lowe MJ, Dzemidzic M. Resting state

- corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res* 2009;171:189-98.
25. Aizenstein HJ, Butters MA, Wu M, Mazurkewicz LM, Stenger VA, Gianaros PJ, et al. Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: episodic and persistent phenomena. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:30-42.
  26. Lui S, Wu Q, Qiu L, Yang X, Kuang W, Chan RC, et al. Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2011;168:642-8.
  27. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
  28. 권용철 박종한. 노인용 한국판 Mini-Mental State Examination(MMSE-K)의 표준화 연구 -제1편: MMSE-K의 개발. *신경정신의학* 1989;28:125-33.
  29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
  30. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
  31. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from

- the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
32. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
  33. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:742-7.
  34. Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2003;182:214-20.
  35. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III). San Antonio, TX: The Psychological Corporation 1997.
  36. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935;18:643-62.
  37. Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
  38. Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res* 1996;29:162-73.
  39. Talairach J TP. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme Medical Publishers; 1988.
  40. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:253-8.
  41. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS,

- Rainey L, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000;10:120-31.
42. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003;19:1233-9.
43. Kito S, Hasegawa T, Koga Y. Neuroanatomical correlates of therapeutic efficacy of low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:175-82.
44. Kito S, Fujita K, Koga Y. Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 2008;58:29-36.
45. Perrin JS, Merz S, Bennett DM, Currie J, Steele DJ, Reid IC, et al. Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:5464-8.
46. Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, Daube-Witherspoon M, Shelton JR, Benson BE, et al. Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H2150 positron emission tomography: I. Effects of primary motor cortex rTMS. *Biol Psychiatry* 2003;54:818-25.
47. 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.
48. Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, Ly J, Thall M, Parker JA, et al. Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;115:1-14.
49. Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol Psychiatry* 2004;55:882-90.
50. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4259-64.
51. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676-82.
52. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 2007;62:429-37.
53. Bluhm R, Williamson P, Lanius R, Theberge J, Densmore M, Bartha R, et al. Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed

- region-of-interest analysis: decreased connectivity with caudate nucleus. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:754-61.
54. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11020-5.
  55. Zhou Y, Yu C, Zheng H, Liu Y, Song M, Qin W, et al. Increased neural resources recruitment in the intrinsic organization in major depression. *J Affect Disord* 2010;121:220-30.
  56. Zeng LL, Shen H, Liu L, Wang L, Li B, Fang P, et al. Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. *Brain* 2012;135:1498-507.
  57. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:192-216.
  58. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003;65:193-207.
  59. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008;213:93-118.
  60. Furman DJ, Hamilton JP, Gotlib IH. Frontostriatal functional connectivity in major depressive disorder. *Biol Mood Anxiety Disord* 2011;1:11.
  61. Harvey PO, Le Bastard G, Pochon JB, Levy R, Allilaire JF,

- Dubois B, et al. Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *J Psychiatr Res* 2004;38:567-76.
62. Joormann J, Gotlib IH. Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material. *J Abnorm Psychol* 2008;117:182-92.
63. Liu L, Zeng LL, Li Y, Ma Q, Li B, Shen H, et al. Altered cerebellar functional connectivity with intrinsic connectivity networks in adults with major depressive disorder. *PLoS One* 2012;7:e39516.
64. Turner BM, Paradiso S, Marvel CL, Pierson R, Boles Ponto LL, Hichwa RD, et al. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia* 2007;45:1331-41.
65. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF, De Deyn PP, Marien P. Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:763-73.
66. Schlee W, Leirer V, Kolassa IT, Weisz N, Elbert T. Age-related changes in neural functional connectivity and its behavioral relevance. *BMC Neurosci* 2012;13:16.
67. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208-16.
68. Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of

depression: a critical appraisal of the last 10 years.  
Neurophysiol Clin 2006;36:157-83.

## ABSTRACT

### Relevance for Anti-depressive Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Changes of Functional Connectivity After rTMS in Depression

Jae Min Kim

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Eun Lee)

**Objectives:** Although several studies have demonstrated anti-depressive effect of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in treatment-resistant depression, but the specific mechanism of rTMS is unclear. The objective of this study is to identify the change of functional connectivity in depressive patient after rTMS and to find out the relevance for anti-depressive effect of rTMS.

**Methods:** Fourteen patients of major depression who were interviewed by Mini International Neuropsychiatric Interviews (MINI) received 10 days active rTMS(10Hz,110% motor threshold,5 sec per train, 20 trains over 20 min) treatment on left dorsolateral prefrontal cortex. Nine patients were treated with sham rTMS for the same duration in order to exclude placebo effect. Participants underwent MRI scans before and after rTMS treatment. We evaluate the change of functional connectivity of Region of interest. The change of depressive

symptoms and neurocognitive function were obtained. We performed correlation analysis between the change of score and functional connectivity.

Results: Depressive symptoms in the active rTMS group improved more than those in the sham group. The connectivity strength of default mode network (DMN) and frontolimbic network significantly reduced in active rTMS, compared to sham rTMS. However, the strength of frontostriatal network in charge of executive function increased in active rTMS. The change of connectivity strength had relationship with change of depressive symptoms and neurocognitive function.

Conclusions: The study shows that rTMS improve DMN of depression which is known for core structure of depression of cognitive domains and behavior. In addition, rTMS is effective to suppress frontostriatal network which take charge of cognitive domains in depression. The study that examined the effect of rTMS on depression support neuroanatomical hypothesis of depression.

---

Key words: depression, repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, anti-depressive effect, functional connectivity, neuropsychological test, default mode network, cognitive control network.