

SPECIAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2018;57(2):119-132  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

# 우울증에서 비침습적 두뇌 자극 치료 : 경두개 자기자극과 경두개 직류자극

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 정신건강의학교실

채 정 호

## Therapeutic Application of Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation in Depression

Jeong-Ho Chae, MD

Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine,  
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Received May 3, 2018  
Revised May 8, 2018  
Accepted May 8, 2018

Address for correspondence

Jeong-Ho Chae, MD  
Department of Psychiatry,  
Seoul St. Mary's Hospital,  
College of Medicine,  
The Catholic University of Korea,  
222 Banpo-daero, Seocho-gu,  
Seoul 06591, Korea  
Tel +82-2-2258-6083  
Fax +82-2-594-3870  
E-mail alberto@catholic.ac.kr

Despite the fact that pharmacotherapy depressive disorders have proven efficacy, a substantial number of patients are resistant to conventional management. As neuroscientific research about pathophysiology of depression have accumulated, repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) have emerged as an important mechanism-based treatment modality. This overview provides a review of therapeutic application of rTMS and tDCS in patients with depression. The clinical and basic studies of rTMS and tDCS in depression were reviewed and integrated using a literature review and interview with experts. rTMS is a noninvasive procedure of a localized pulsed magnetic field to the surface of the head to cause a depolarization of neurons in the brain cortex. tDCS has a mechanism of modulating cortical excitability in a polarity-specific manner without eliciting action potentials. rTMS and tDCS seem promising for treating depression. Although therapeutic parameters and further technical improvement remain to be systematically investigated, rTMS and tDCS would be a safe and effective intervention to treat depression.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(2):119-132

**KEY WORDS** Repeated transcranial magnetic stimulation · Transcranial direct current stimulation · Depression.

### 서 론

우울증은 우울감과 의욕 저하, 무쾌감 등의 주요 증상을 포함하여 다양한 인지, 정신 및 행동 증상을 일으켜 일상 기능의 저하를 가져오며 특히 부정적인 측면을 주로 인식하게 하여 자살로까지 이르게 할 수 있는 중한 질환이다.<sup>1)</sup> 우울증은 이환률이 매우 높으며 질환이 반복할수록 재발률이 증가하는 특징이 있어 초기에 치료를 잘 하는 것이 매우 중요하다.<sup>2)</sup> 통상적으로 항우울제를 중심으로 하는 약물치료가 현대의 중심치료법이나 약물치료에는 여러 가지 제한점이 있다. 비록 새로운 약물 개발로 약물치료의 부작용 발현이 많이 감소하였다고 하더라도 개인에 따라 상당히 심한 부작용을 일으키기도 하며 약물을 매일 복용하는 것은 매우 어려운 일로 시간이 경과하면서 약물 순응도가 큰 폭으로 감소하기 때문에 적절한 치료 효과를 유지하기가 매우 어렵다.<sup>3)</sup> 설사 잘

순응한다고 하더라도 우울증 환자의 불과 1/3 정도의 환자만이 관해에 이르게 되고 치료 후에도 상당한 잔류 증상들이 남는 수가 많다.<sup>4)</sup> 이처럼 우울증은 재발이 잦으며, 완전 관해가 어렵고, 치료 반응이 낮은 심각한 정신 건강 문제라고 할 수 있다.

우울증은 여러 생리학적 요소들과 사회적, 환경적 그리고 심리학적 스트레스들과 함께 복합적으로 이루어져 발병되는 질병으로 다양한 두뇌 기능 이상이 확인되면서 우울증의 병태생리가 두뇌 이상과 관련된다는 관점이 크게 확산되어 왔다.<sup>5)</sup> 뇌영상 기법 등 두뇌 기능평가 방법이 발전하면서 우울장애에서 두뇌 기능 이상이 지속적으로 밝혀지고 있는바 전 반적으로 감정이나 판단을 주관하는 뇌 영역들의 신경세포 수 감소나 활성이 감소하였으며, 감정 관련 회로를 형성하고 있는 특정 뇌 영역들의 활동 역시 비정상적이라는 보고들이 있다.<sup>6,7)</sup> 이에 따라 우울증의 치료에 두뇌 자극술을 이용하여

직접 자극하여 두뇌 기능을 회복하고 증상을 치료하는 것에 관심이 모이기 시작했다. 우울증에서 임상적으로 활용되고 있는 두뇌 자극치료로는, 이미 1930년대부터 전통적으로 많이 시술되어 온 전기를 통하여 두뇌를 직접 자극하는 전기경련치료(electroconvulsive therapy, 이하 ECT) 이외에도 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation, 이하 TMS), 미주신경자극(vagal nerve stimulation, 이하 VNS), 심부두뇌 자극(deep brain stimulation, 이하 DBS), 경두개직류자극(transcranial direct current stimulation, 이하 tDCS) 등이 있다.<sup>8)</sup> ECT는 가장 오랜 역사를 가지고 있으며 많은 경험이 누적된 효과적인 치료방법이나 매 시술마다 의식을 잃어야 한다는 점에 따른 대중들의 부정적인 인식과 기억 장애라는 심한 인지 부작용이 있을 수 있다는 점이 큰 제한점이다. 단극성 전극을 사용하는 등 부작용을 최소화하려는 노력이 있었으나 매 시술마다 수술실을 사용하고 마취가 필요한 등의 단점으로 국내에서는 주로 심한 치료 저항성 우울증의 치료에서만 사용되는 실정이다. 경부를 절개하여 미주신경과 전기 자극장치를 연결하여 상행성 두뇌 자극을 시행하는 VNS<sup>9)</sup>와 두뇌 심부의 특정 부위에 미세 침을 삽입 고정하여 자극하는 DBS<sup>10)</sup>는 기본적으로 외과 수술 처치를 하여야 하는 것으로 널리 활용되지는 못하고 있다. 이에 따라 본고에서는 임상 상황에서 비침습적으로 비교적 간편하게 활용할 수 있는 TMS와 tDCS를 위주로 치료적 사용에 대하여 문헌을 조사하고, 실제 임상 결과를 고찰하여 그 현황과 미래를 개괄하고자 한다. TMS에 대하여는 국내 도입 초기에 당시 현황을 다양한 측면에서 개괄한바 있어<sup>11,12)</sup> 이에 추가하여 그 이후에 발전된 분야를 기술하였고, tDCS의 정신건강의학과적 적용에 대하여는 초기에 소개한바 있으나<sup>13)</sup> 우울증에 대하여 총체적으로 조사한 것은 미비한 편으로 기초적인 분야부터 기술하여 식견을 넓히고자 하였다.

## 경두개 자기자극술(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)

### 개요와 역사

TMS는 두개 외부에서 유도시킨 국소 자기장 파동을 이용하여 두뇌 피질을 자극하는 비침습적 두뇌 자극술이다. 두부가 가까이에 전도 전자기 코일을 놓고 급속하게 변동하는 강력한 전류파의 단속을 이용하여 자기장을 유도하여(자기) 두개골을 통과시켜(경두개) 피질의 신경세포의 탈분극을 일으켜 두뇌 자극을 유도하는 것이다.<sup>11)</sup> 1902년 Pollacsek과 Beer는 우울증과 신경증을 치료하기 위하여 일종의 자장 발생 장비를 고안하기도 하였지만 개념적인 수준이었으며 실제 현대

TMS의 원형은 1985년 Barker 등<sup>14)</sup>이 최초로 영국에서 시행한 것이다. 보통 TMS라는 것은 1회의 자극을 시행하는 것을 지칭하며, 자극 파동을 반복하여 주기적으로 주는 것을 반복 TMS(repeated rhythmic TMS, 이하 rTMS)라 하고, 그 반복 주기를 높게 하여 1 Hz 이상 급속도로 자극하는 것을 고빈도 rTMS라고 지칭한다.<sup>11)</sup> rTMS는 1990년대에 우울증의 치료에 적용되기 시작하여 다양한 방식의 치료 방법이 모색되어 왔으며 여러 형태의 다양한 장비가 개발되면서 사용되어 왔다. 그중 미국 Neuronetics사의 Neurostar 장비를 이용한 장비가 2008년에 미국 식품의약안전처(Food and Drug Administration, 이하 FDA)에서 우울증 치료의 허가를 받게 되었으며 2018년 현재 그 장비만으로 160만 이상의 시술 경험이 있는 치료방법이 되었다.<sup>15)</sup> 한국에서도 2002년 국내의 정신건강의학과 임상에서 최초로 시행되기 시작하여 비급여 수가를 인정받았고 국내 기업인 Remed가 개발한 장비인 TAMAS가 2013년 한국 FDA의 우울증 치료에 대한 허가를 받아 여러 임상 상황에서 활발하게 사용되고 있다.<sup>16)</sup>

### 작용 기전

TMS의 분명한 임상 효과에도 불구하고 아직 그 명확한 작용 기전은 알려지지 않고 있다. 동물 실험에서 TMS는 apomorphine으로 유도된 상동증을 강화시키며, 우울증의 학습된 무력감 모형인 강제 수영으로 야기된 부동증을 감소시키는 효과가 있었다.<sup>17,18)</sup> TMS는 두뇌 피질의 단가아민 수용체를 변화시키며 ECT에 준하는 정도로 단가아민 수준에 영향을 미친다.<sup>17)</sup> 또한, TMS는 갑상선 자극 호르몬 및 코티졸 등에도 변화를 가져오는 등 신경 내분비적인 영향도 미칠 수 있으나 그 결과는 연구마다 일관되지 못하였다.<sup>19)</sup> 이제까지의 여러 생물학적 변화를 측정한 연구들을 조사한 결과 뇌 유래 신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, 이하 BDNF)의 변화가 가장 일관되게 rTMS의 효과를 반영한다고 하였다.<sup>20)</sup>

ECT의 전기 자극과 달리 자기장은 임피던스 없이 조직을 통과할 수 있으나 그 영향은 거리에 반비례하므로 자장의 직접 효과는 두피 아래 약 2 cm 정도까지의 피질에만 영향을 줄 수 있다.<sup>21)</sup> 그러나 서로 밀접하게 연관된 신경 회로로 구성된 두뇌에서는 국소 자극도 멀리 떨어진 두뇌 조직에 신경 전파를 통하여 영향을 미칠 수 있다. rTMS 자극 빈도에 따라 다른 영향을 줄 수 있는데 양성자방출단층촬영(positron emission tomography)을 이용한 연구에서 좌측 전두엽의 20 Hz rTMS는 양측성 전두엽, 변연계 및 방변연계의 뇌 혈류를 증가시키는 반면에 1 Hz rTMS는 좌측 편도를 포함하는 제한된 영역의 뇌 혈류를 감소시키는 등 서로 반대 효과

를 낸다는 것이 확인되었다.<sup>22)</sup> 자극 강도에 따라서도 영향이 다를 수 있어서 기능 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging)을 통하여 운동 역치의 80% 및 100%에서는 나타나지 않았던 전전두엽의 활성화가 운동 역치의 120%로 자극하면 발생한다고 하였다.<sup>23)</sup> 따라서 자극 패러다임에 따라 두뇌 활성화에 다양한 영향을 끼칠 수 있다. 또한, 단순히 자극 부위에만 영향을 주는 것은 아니며 두뇌 연결성을 따라 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, 이하 DLPFC), 대상회 등의 내측 전두엽, 측두엽, 변연계까지의 광범위한 연결부에 상호 영향을 주면서 효과를 내는 것으로 알려져 있다.<sup>24)</sup>

### 임상 연구

TMS 시행 중에 일부 대상자에서 기분 상승이 있었다는 보고<sup>25)</sup>에 따라 1993년 최초로 우울증 환자에게 rTMS를 시행한 이후<sup>26)</sup> 우울증 환자에서 저빈도, 소용량의 rTMS를 두정부와 운동영역에 가하는 일련의 소규모 연구들이 지속되었다.<sup>27,28)</sup> 이후 전두엽 기능 이상이 우울장애 발생과 밀접한 관계가 있다는 통찰에 따라 전두엽을 rTMS를 전두엽에 가하는 연구가 많이 시도되었다. 우울장애 환자에서 뇌의 좌·우측에 따른 기능 이상의 편측화가 관찰됨으로써 rTMS 시술 시 좌·우측 어디를 선택할 것인가에 대한 논란도 지속적으로 있었다. 우울장애 환자에서 좌측 DLPFC의 대사 및 관류 저하가 있다는 뇌 영상연구 결과들과<sup>29)</sup> 이러한 DLPFC의 활성화 저하와 우울장애 증상의 심각도 간에 상관성이 있고 증상이 회복되면서 DLPFC의 기능이 회복된다는 연구 등에 따라 주 치료 부위가 DLPFC로 선정되었다.<sup>30)</sup> rTMS 시술 연구는 뇌 자극 위치와 자극 강도에 따라 크게 세 가지 범주로 나눌 수 있다. 첫째, 대부분의 연구에서 주로 행해졌던 방법으로 좌측 DLPFC에 고빈도 rTMS를 가하여 저하된 두뇌 기능을 활성화시키는 것이다. 두 번째는 우측 DLPFC에 저빈도 rTMS( $\leq 1$  Hz)를 가하여 과도 활성화를 감소시키려는 방향이다. 세 번째는 두정부 등의 다른 뇌 영역을 자극하거나 좌·우측 전두엽에 양측성 자극을 시행하는 것 등이다. 좌측 DLPFC를 자극하는 최초의 이중맹검 연구는 Pascual-Leone 등<sup>31)</sup>에 의해 시행되었는데, 약물 저항성 우울증 환자를 대상으로 허위 자극술과 비교한 결과, 좌측 DLPFC의 10 Hz의 급속 rTMS가 우측 자극군 및 대조군에 비하여 우울 증상을 유의하게 감소시켰다. 17명의 대상자 중 11명에서 1주 이내 반응이 나타나고, 해밀턴 우울증 평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale, 이하 HDRS)에서 활성 TMS 군은 48%의 감소를 보여 단지 2%만 감소한 허위 자극군에 비하여 매우 큰 효과를 나타내었다. 비록 이렇게 강력한 치료 효

과는 후속 연구에서 재현되지는 않았지만, 우울증 치료에서의 rTMS 개입 연구가 폭증하는 계기가 되었다. George 등<sup>32)</sup>도 허위 자극 대조 연구를 시행하여 좌측 DLPFC에 20 Hz로 2주간 가한 rTMS가 허위 자극에 비하여 효과적이라는 결과를 발표하였다. 이후 여러 연구자에서 우울증, 특히 치료 저항성 우울증에 전두부 rTMS를 시행하는 연구들이 지속되었다.<sup>33-35)</sup> 반면에 Klein 등<sup>36)</sup>은 70명의 환자에서 1 Hz의 rTMS로 우측 DLPFC 자극도 유의한 항우울효과가 있다고 하였다. 이러한 결과는 저빈도 rTMS는 우측 전두엽의 과활성을 감소시키고, 고빈도 rTMS는 좌측 전두엽의 저활성을 향진시켜 우울증에서 나타나는 편측성 불균형을 교정한다는 가설을 지지한다. 반면에 Kimbrell 등<sup>37)</sup>은 좌측 DLPFC에 1 Hz 자극을 주었을 때 20 Hz보다 더 많은 변화를 가져온다고 가설 자체에 대한 논란을 가져왔으며 임상 연구는 주로 좌측 DLPFC의 고빈도 자극하는 연구가 많았고 일부 우측 DLPFC의 저빈도 자극 및 양측의 동시 자극 등을 중심으로 지속되었다. 301명의 약물을 복용하지 않았던 환자에서 시행한 대규모 연구<sup>38)</sup>에서 좌측 DLPFC에 주 5회, 10 Hz, 운동 역치의 120% 자극, 세션 당 3000회 자극을 4주에서 6주간 활성화 rTMS(155명)와 허위 TMS(146명)를 비교한 결과, 활성화 rTMS가 4주 및 6주 시점에서 유의하게 효과적이었다고 보고하면서 더욱더 좌측 DLPFC를 치료 위치로 하는 경향이 많아졌다. 이 연구 결과를 통하여 Neuronetics사의 rTMS 장비인 Neurostar가 우울증 치료 장비로서 미국 FDA의 인증을 받게 되었고 임상 적용이 폭증하게 되었다. 치료 변수를 명확하게 하기 위하여 허위 자극의 타당성과 배분을 확실하게 하고, 치료 평가자의 훈련을 정확하게 하며 정확한 부위를 자극하는 등 매우 엄밀한 통제를 시행하여 1~4회의 적절한 항우울 치료에 반응하지 않았거나 3가지 이상의 항우울제에 순응할 수 없었던 199명을 대상으로 4개 다기관에서 시행한 연구<sup>39)</sup>에서는 3주간 rTMS를 시행하고 증상 호전된 군에서 3주간 추적 시행한 활성 rTMS에서는 14.1%, 허위 rTMS에서는 5.1%의 관해율을 보여 유의한 차이가 있었다. 그러나 치료 필요 숫자(number needed to treat, 이하 NNT)가 10이 되어 치료 효과가 우수한 편은 아니었다. 치료의향(intention to treat, 이하 ITT) 분석(190명)에서는 해밀턴 우울 증상 평가 기준으로 관해가 활성 TMS에서 13.4%이었으며 허위 TMS는 5.0%로 관해에 이를 보정 교차비(adjusted odds ratio)가 허위 TMS에 비하여 활성 TMS는 4.2로 높았다. 종료 시점에서의 우울 증상의 변화, 임상가 평가, 환자 자신의 평가 모두 활성 TMS가 허위 TMS에 비하여 양호하였으며 표준화 효과 크기가 0.43~0.67 수준으로 중등도에서 큰 정도의 효과 크기를 보여 활성 rTMS가 의미 있는 효과가 있다고

하였다. 현재는 이 연구에서 시행하였던 치료 패러다임인 좌측 DLPFC에 주 5회, 10 Hz, 운동 역치의 120% 자극, 세션당 3000회 자극의 6주간 치료를 임상 치료로 권장하고 있다.

연구결과가 많이 누적되면서 여러 메타분석이 시행되었다. Martin 등<sup>40)</sup>이 당시까지의 연구를 종합하여 조사한 결과, 좌측 DLPFC의 고빈도 자극과 우측 DLPFC의 저빈도 자극이 치료 2주 시점에는 허위 자극에 비하여 유의한 효과가 있었으나 지속적으로 유지가 되지 않으며 비록 통계적으로는 유의할지라도 그 차이가 미미한 편이라고 하였다. 좌측 고빈도 및 우측 저빈도 자극이 모두 유의하게 효과적이며 우측 저빈도 자극이 보다 안전하다는 메타분석도 있었다.<sup>41)</sup> 그러나 모든 연구가 rTMS의 항우울효과를 지지하는 것은 아니다. 특히 rTMS와 허위 자극 사이에 유의한 차이가 없었다는 일련의 연구가 있었으며 차이가 있더라도 그 차이가 미미하다고 하였다.<sup>33-35)</sup> 그러나 허위 자극군의 호전율이 통상적인 위약 효과에 비해 높아, 허위 자극으로 사용한 코일의 위치가 이상적인 허위 자극이라고 할 수 없을 정도로 자기장이 두뇌에 영향을 미쳤던 것도 이러한 요인의 하나로 생각될 수 있다.<sup>35)</sup> 심지어 신경성 우울증 환자에게 좌측 전전두부에 생물학적 효과가 있을지 의심스러운 정도의 미미한 0.015 T 정도의 자기장 강도의 자극을 가하였을 때도 우울 증상이 유의하게 감소하였다는 보고<sup>42)</sup>가 있어 낮은 자기장 강도의 자극이 효과가 있을 것인지, 기타 요인이 효과를 내는 것인지도 불명확하다. 특히 우울증 환자는 본질적으로 행동 활성화가 매우 중요한 치료 요인인바 치료 프로토콜 자체가 매일 방문해야 하는 rTMS 치료 방식 자체가 rTMS의 고유한 효과 말고도 항우울효과를 가져올 수 있기 때문에 해석에 유의해야 한다. 정확한 치료 효과 판정을 위하여 허위 자극을 보다 활성 자극과 유사하게 하려는 시도도 많지만, 피사술사의 감각을 통제하기 어렵다는 점에서 실질적인 완전 이중맹검 기술이 곤란한 TMS 연구의 근본적인 문제점이 있다. 실제 TMS에 의한 근육 움직임 여부에 따라 허위 자극과 실제 자극을 환자뿐만 아니라 시술사가 파악할 수 있다는 것을 해결하기 위하여 TMS 자극이 가해지는 부위의 근육을 전기적으로 움직이게 하는 장비를 이용하여 허위 자극과 실제 자극의 대조 신뢰성을 높이려는 시도가 행해지고 있다. 자기 자극이 아닌 근육을 움직일 수 있도록 만들고 소리가 나는 허위 코일을 사용하기는 하지만 이런 형태도 잠재적인 치료 효과가 있을 수 있다는 것도 고려해야 할 것이다. 또 이렇게 연구에 따라 효능에 대한 차이가 나는 이유로는 자극의 빈도, 강도, 지속 시간 등의 자극 패러다임이 연구마다 달랐기 때문일 수 있다. 또한, 많은 연구들이 rTMS와 항우울제 치료를 병행하였으므로 이러한 항우울제의 영향을 배제할 수 없다는 문제가

있다. 반면에 대부분 연구에 참여한 대상자들이 약물 치료 저항성인 경우가 많아서 오히려 치료 효과가 과소평가되었을 가능성도 배제할 수 없다. 이상과 같은 많은 여러 논란에도 불구하고 우울증에서 rTMS 치료는 적어도 단기간에는 작더라도 임상적인 효과가 분명한 것으로 인정받고 있다.<sup>43)</sup>

## 시행 방법

이와 같이 많은 연구들이 TMS의 항우울 효과를 지지하고 있으나 아직 가장 치료 효과가 있는 자극 패러다임은 확립되지 못한 실정이다. 치료 부위는 좌측 DLPFC로 하는 것이 일반적이거나 안정성을 위해서는 우측 DLPFC도 가능할 것이다.<sup>43,44)</sup> 메타 분석을 통하여 자극 횟수와 자극 강도가 항우울 효과와 정비례한다는 관찰<sup>45)</sup>이 있었으나, 얼마나 오랫동안, 어느 빈도로 치료해야 하는 것에 대하여 일치된 결론은 없다. 운동 역치의 100%로 시행하다가 현재는 110% 혹은 120%로 보다 강하게 시행하는 패러다임이 많다.<sup>38,39)</sup> 치료 기간에 대해서도 일반적으로 신경조절을 위하여 비교적 장기간 치료하는 것이 좋다고 할 수 있으나 치료 순응도 측면에서 무한히 길게 할 수는 없을 것이다. 초기에 행해진 여러 연구는 주로 주말을 제외하고 주중 5회씩 2주간 치료하여 10회씩 치료를 시행하였다. 치료 횟수와 치료 효과가 비례한다는 관점<sup>46)</sup>에서 국내에 도입할 때에는 보다 길게 하여 주당 5회씩 3주간 15회 치료를 시행하게 되었다.<sup>47)</sup> 그러나 이후 4~6주 치료를 기반으로 하는 연구들<sup>38,39)</sup>이 반복 출간되면서 적어도 4주 이상 치료할 것을 권장하는 것이 일반적이 되어 임상 상황에서는 통상적으로 30~60분 정도 치료를 하며 주 5회 4~5주 정도 진행해서 보통 20~30세션 정도를 치료할 것을 권장한다(그림 1).

자극 강도와 관련된 논점 하나는 두개골로부터 피질까지의 거리이다. Kozel 등<sup>48)</sup>은 두개골로부터 피질까지의 거리가 멀수록 치료 효과가 떨어진다는 것을 확인하여, 노인과 같이 두뇌 위축에 의하여 두개골-피질 거리가 먼 사람인 경우에는 자극 강도를 보정하여 치료해서 보다 강하게 치료하여야 한다.<sup>49)</sup>

가장 이상적인 자극 부위에 대한 논란도 지속되고 있다. 우울증에서 최초로 시행된 연구들은 광범위한 자극을 가할 수 있는 원형 코일<sup>47)</sup>을 이용하였으나 이후에 보다 국소적인 자극이 가능한 8자 형(*figure of 8*) 코일 혹은 심부 자극용 코일을 이용한 연구들이 대부분이다.<sup>38,39)</sup> 기존에는 반대 측 엄지를 움직일 수 있게 하는 운동 피질에서 단순히 전방 5 cm를 이동하여 전전두부의 자극점을 찾는 방법을 사용하는 연구가 많았고 최근에는 5.5 cm 전방을 사용하기도 하나<sup>38,39)</sup> 특히 두개골의 모양이 서양인과는 다르게 생긴 동양인에서는



Fig. 1. Clinical setup for repeated transcranial magnetic stimulation.

각 개인별로 심한 편차를 가져올 수 있다.<sup>47)</sup> 따라서 최근에는 MRI 촬영과 연동하여 정확한 국소 부위를 탐색하는 기법이 상용화되어 이용되고 있다.<sup>50,51)</sup> 그러나 아직 우울증 정신병리의 근본적인 원인을 알지 못하는 상황에서 과연 두뇌처럼 서로 밀접하게 연결된 시스템에서 정확한 국소 부위 자극만이 효과를 거둘 수 있는가에 의심의 여지가 있다.

양측 전두엽을 동시에 자극하는 양측성 TMS도 소개된 바 있다.<sup>52)</sup> 양측성 ECT가 단측성 ECT에 비하여 효과적인 것이 분명하므로 만일 ECT와 TMS가 치료 효과를 내는 데에서 많은 기전을 공유하는 것이 사실이라면 양측성 TMS가 단측성 TMS에 비하여 보다 더 효과적일 가능성도 있을 것이나 아직 양측성이 더 우월하다는 증거는 없으며<sup>44,52)</sup> 단측성과 유사한 정도의 효과를 낸다는 정도이다.<sup>53)</sup> 양측성 TMS를 시행할 때에 고려할 점은 자극 자기 방향이 문제가 될 수 있다. 양측에 동시에 코일로 자극을 가할 때, 그 자기 자극에 의하여 발생하는 전기장의 방향은 한쪽이 외측에서 내측 방향이라고 하면 다른 쪽은 내측에서 외측 방향이 되어 반대 방향이 될 수밖에 없다. 그래서 동시 자극이 아니라 번갈아 가면서 자극을 하면서 좌측 DLPFC에 고빈도 자극을, 우측 DLPFC에 저빈도 자극을 가한다면 좌측 전두엽의 활성이 더욱 증가하는 효과를 거둘 수 있을 것이다.<sup>54)</sup> 어떠한 방식으로 치료를

하든 간에 rTMS 시술 자체는 위약 효과가 상당히 높은 치료<sup>55)</sup>여서 이러한 위약 효과를 정확하게 배제하고, 실제 치료 성과를 거두는 요소가 무엇인지를 정확하게 찾아가는 노력은 지속적으로 필요할 것이다.

### 부작용 및 안전성

TMS는 전반적으로 부작용이 많지 않은 시술이다. 흔한 부작용은 두통이나 자극 부위의 통증이나 미미한 정도이다. 비교적 심한 부작용인 경기, 난청, 조증 전환 등도 보고되었지만 흔하지 않다. 소아 청소년이나, 임산부, 노인, 철제 및 전기적 임플란트 장비를 시술받은 환자들에서는 특별한 주의가 필요하나 완전한 금기는 없을 정도로 비교적 안전한 시술 방법이다.<sup>56)</sup> 치료 시행에 따른 코일에서의 열 발생, 자장의 세기, 전압의 문제, 고자장에 대한 노출, 청력 손상, 기절, 통증 등에 대한 조사 등이 있었으며 대개 큰 문제가 없었다.<sup>57)</sup> 경련에 대한 우려가 많았으나 저빈도 자극에서는 거의 문제가 되지 않으며, 고빈도 자극일지라도 경련성 장애 환자에서도 1.4% 정도만이 경련 유발이 있어서 안전 지침을 지키는 경우라면 통상적인 경우에는 경련 발작은 문제가 되지 않는다.<sup>57)</sup> 경련 우려가 큰 경우에는 시행 전 뇌파 검사를 시행하는 것을 권장할 수 있다. 임산부에 대해서는 별문제 없이 시술이 가능하였다는 보고가 있고 태아에게 직접 영향을 주는 약물 치료에 비하여는 오히려 임산부 우울증에서는 유용할 가능성이 높다.<sup>58)</sup> 아동에 대해서는 많은 연구가 행해지지는 못했지만 성인에 준하는 정도로 안전한 것으로 여겨지고 있으며 추후 지속적인 관찰이 필요할 것이다.<sup>59)</sup>

### 향후 발전 방향

2008년 미국, 2013년 한국에 이어 허가가 까다로운 일본에서도 2017년 우울증 치료로 약사 승인을 받는 등 rTMS의 항우울효과 자체는 논란의 여지가 없다. 현재 많은 치료 지침에서 rTMS는 한 번 정도의 항우울제 치료에 반응하지 않는 주요 우울증 환자의 일차 선택 치료로 권장되고 있다.<sup>60)</sup> 다만 얼마나 장기적으로 유지가 될 수 있을 것인지에 대한 논란<sup>61)</sup>이 있으며 가장 효과적인 치료 횟수, 강도, 빈도, 위치, 지속 기간에 대한 연구는 지속적으로 필요한 상태이다.

전반적으로 보아 약한 수준인 TMS의 항우울 효과를 높이기 위한 시도도 다양하게 지속되고 있다. TMS에서도 강한 항우울효과를 얻기 위해서는 경련을 유도하지 않는 경련하역치의 TMS가 아닌 경련 TMS, 즉 자기 경련 치료(magnetic seizure therapy, 이하 MST)가 좋을 것이라는 제안도 있었다.<sup>62)</sup> ECT에 비하여는 국소 자극이 가능하며 치료 용량을 조절하기 용이하므로 인지 부작용을 적게 하면서도 높은 치료

효과를 거둘 수 있는 MST를 기대하는 후속 연구들도 있었다.<sup>63,64</sup> 그러나 강한 자기장을 주는 치료임에도 불구하고 그 효과가 낮은 자기장을 주는 치료에 비하여 우월하지 않다는 보고도 있어 그리 널리 사용되지 못하고 있다.<sup>65</sup>

치료 효율을 높이기 위해 세타돌발파자극(theta burst stimulation, 이하 TBS)을 제안하는 연구도 많다. 초고빈도 자극을 모아서 단시간 돌발파 4~7 Hz로 즉, 세타파의 파장과 같이 자극을 하는 것을 말한다. 통상적으로 TBS는 50 Hz의 빈도로 돌발파간 간격을 200 ms로 하여(즉 5 Hz) 3회의 돌발파 자극을 시행한다.<sup>66</sup> 이는 세타파가 장기 강화(long term potentiation)와 연관이 있다는 것에 착안한 치료 방법이다. TBS에는 장기 강화를 통하여 촉진 효과를 내는 간헐적(intermittent TBS, 이하 iTBS)과 돌발파 자극을 쉬지 않고 지속하여 장기 억제를 통하여 억제 효과를 내는 지속적(continuous) TBS가 있다.<sup>66</sup> 양측성 TBS와 편측성 iTBS가 우울증 환자에서 가장 촉망받는 치료 방법이 될 수 있다는 제안이 있었다.<sup>67</sup>

기존의 rTMS가 4~6주 이상의 시간이 걸리므로 이것을 급속하게 시행하기 위한 가속 rTMS의 가능성이 타진되기도 하였다. 15회의 rTMS를 이틀 사이에 진행하여 경련 없이 효과를 거두었다는 14명을 대상으로 한 소규모 개방연구가 있었다.<sup>68</sup> 이후 115명의 환자를 대상으로 가속 rTMS(58명)(1주차에 3일간 매일 3회 자극, 2주 차에 2일에 걸쳐 3회 치료, 3주차에 하루에 3회 치료 등 모두 63000 펄스의 고빈도 rTMS 자극 시행)와 표준 rTMS(57명)(4주간 주 5일 모두 63000 펄스의 고빈도 rTMS 자극 시행)를 비교하여 관해율과 반응률이 모두 차이가 없다고 하여 치료를 몰아서 하여 전체 치료 시간을 줄일 수 있는 가속화 rTMS의 가능성을 제시한 대조연구도 시행되었다.<sup>69</sup> 이러한 방식으로 하루에 두 번 치료를 시행하는 것이 보다 효율적일 수 있다는 제안도 나오기 시작했다.<sup>70</sup>

기존의 rTMS는 자장 전달 거리의 제한이 있어서 통상적으로 두피 바로 아래의 피질에만 직접 영향을 주므로 두뇌의 심부까지 전달될 수 있도록 특별하게 고안된 형태의 코일을 사용하는 심부(deep TMS, 이하 dTMS)도 제안되고 있다. 초기의 심부 코일인 H-코일 rTMS를 29명을 대상으로 4주간 시행하고 18주간 추적한 연구에서 우울 증상이 유의하게 호전되었고 급성기 반응률은 46.15%, 연구 종료 시점의 반응률은 81.12%이었으며 급성기 관해율은 26.92%, 연구 종료 시점의 관해율은 71.45%일 정도로 효과적이었으며 큰 부작용도 없었다는 보고가 있었다.<sup>71</sup> 또한 새로 고안된 Brainsway 코일을 이용하여 초기 4주간의 dTMS에 반응이 없던 33명을 대상으로 12주간 dTMS를 지속적으로 유지 치료한 연구가 있었다.<sup>72</sup> 결과적으로 적어도 하나 이상의 평가 기

준에 의하면 24명(72.7%)이 반응하였으며 4주간에는 20명(60.6%)이 연구 기간 전체로는 13명(39.4%)이 지속적으로 반응 기준에 해당되었다. 63.6%의 대상자가 치료 기간 중 어떠한 시점에서든 관해 상태에 도달하는 등 비반응 환자들을 대상으로 지속적으로 dTMS를 시행하는 것이 임상적으로 유용하다는 것을 제안한 것이다.

한편, 주로 고자장 자극을 시행해 온 현재까지의 패러다임과는 다르게 단순히 정해진 고정 빈도로 자극하는 것이 아니라 각 개인의 뇌파, 특히 알파파와 맞춘 동조화 TMS(synchronized TMS, 이하 sTMS)를 제안하였는데, 이는 회전형 네오디뮴 실린더형 자석을 통한 저에너지 사인파형 자장 자극을 가하는 것이다.<sup>73</sup> 개인의 알파파와 동조한 sTMS 및 8~13 Hz 사이의 무선 자극 sTMS 및 허위자극을 30분간 20회 시행하는 연구에서 활성 자극(48.5%)이 허위 자극(19.3%)에 비하여 유의하게 증상을 감소시켰다. 이 연구를 확장하여 3개의 회전형 네오디뮴 자석으로 알파파에 동조화한 6주간의 이중맹검 허위 자극 대조 sTMS 연구를 202명의 ITT 대상자와 120명의 프로토콜 준수(per-protocol, 이하 PP) 대상자에게 시행하였다.<sup>74</sup> ITT 표본에서는 활성과 허위 자극 간에 유의한 차이가 없었으나 PP 대상자에서는 허위 자극 치료군에 비하여 활성 자극 치료 군에서 유의한 우울 증상 감소가 있었다. 특히 이전에 치료 반응이 불량하였거나 약물 내인성이 좋지 못했던 PP 대상자들이 최초 치료군에 비하여 sTMS가 더 양호한 개선 효과가 있었다.

이렇게 다양하게 발전하고 있는 여러 가지 rTMS 기법을 총망라하여 이제까지의 시행된 81편의 논문을 네트워크 메타 분석한 연구<sup>75</sup>에 의하면 허위자극보다 효과가 있었던 것은 점화(priming) 저빈도 자극, 양측성 자극, 고빈도 자극, TBS 자극, 저빈도 자극 등이었다. 가속형(accelerated), 동조화(synchronized), 심부(deep) rTMS 등은 효과가 없었다. 점화 저빈도 자극, 양측성 자극이 가장 효과적이었는데 아직 논문의 숫자가 그리 많지 않아 이것을 확정적이라고는 할 수 없다. 점화 저빈도 자극은 흔히 시행하는 우측 DLPFC의 저빈도 자극 이전에 점화시키는 자극을 시행한 것으로 4~8 Hz로 운동 역치의 90%의 세기로 400회의 자극으로 점화시킨 이후에 저빈도 rTMS를 운동 역치의 110%로 1 Hz, 900파를 시행한 것은 대조 허위 자극군에 비하여 유의한 성과를 거두었다는 연구 결과에서처럼 기존 치료의 효과를 증진시킬 수 있다는 면에서 향후 기대되는 방법이다.<sup>76</sup>

하드웨어 자체의 개발도 지속되고 있으며 여러 장비 회사가 다양한 제품을 출시하고 있다. 미국 FDA의 승인과 더불어 많은 치료 경험을 확보한 Neuronetics사의 Neurostar 장비가 가장 많이 활용되고 있으며 이 이외에도 Magstim사의 Ho-

rizon, Magstim Rapid, 및 Magstim Superrapid 등, Kejian사의 KJ3000A1, Mag and More사의 PowerMag Lab 시리즈, 네비게이션 시스템을 중요시하는 Nexstim사의 NBT 및 NBS, Brainsway의 Brainsway, Dr. Langer사의 Duomag, 로봇 형태로 제작한 Axilum Robotics사의 TMS Robot, Magventure사의 MagPro 시리즈, Daymed사의 Duomag 시리즈, 국내 회사인 Remed사의 TAMAS, Neurosoft사의 NeuroMS 등 여러 회사에서 수많은 장비가 출시되어 시판되고 있다. 각 회사마다 특화 작업도 지속되고 있어서 Brainsway는 심부 자극이 가능한 dTMS 장비 위주로 여러 코일을 제작하여 원하는 심부 위치에 따라 특정하게 다른 코일을 판매하고 있으며, BTC라는 기업은 sTMS를 기반으로 하여 MeRT라는 독립된 이름으로 대상자 각자의 뇌파에 따른 자극을 주는 것으로 rTMS와는 다른 치료인 것으로 발전시키고 있다. eNeura에서는 SpringTMS라는 제품으로, Remed에서는 Brain Stim이라는 소형화 장비를 개발 시판하는 등 보다 간편하게 rTMS를 시행하고자 하는 노력도 지속되고 있다.<sup>77)</sup>

이처럼 기존의 rTMS의 통상적 치료에 부가하여 하드웨어 및 소프트웨어적인 변경을 통한 다양한 방식으로 새로운 치료방법이 소개되고 있으나 아직 어떤 것이 가장 효과적인 것인지에 대한 논란은 지속되고 있으며 보다 정교한 대규모 임상 연구들이 있어야 할 것이다. rTMS는 중뇌피질변연 보상 회로(meso-cortico-limbic reward circuit)의 기능적 연결망과 전대상피질(anterior cingulate) 연결성의 변화<sup>78)</sup>를 통하여도 치료 효과를 나타내는 것으로 이해되고 있는데 임상 증상이 호전되는 것 이외에 인지능력 및 두뇌 기능의 객관적인 측면에서의 어떠한 변화<sup>79,80)</sup>가 오는지도 함께 측정하여 두뇌 기능의 전반적인 호전을 가져오는 최적의 치료 패러다임을 찾는 것이 필요할 것이다.

## 요 약

현대적인 개념의 TMS가 개발된 이후 30여 년이 경과하였고 우울증에 대한 최초의 이중맹검 연구 이후 20여 년이 경과한 현시점에 우울증에서 TMS는 안전하고 수용성이 높으며 치료 저항성을 나타내었던 환자에게 우선적으로 사용할 수 있는 것으로 인정된 치료방법이다. 단 TMS 자극의 강도, 위치, 빈도, 파동의 폭, 자극 간 간격, 코일의 형태, 기간, 시술 횟수, 시술 간 간격, 시술 시간 등 다양한 치료 방법적 변수에 대하여 어떠한 것이 가장 효과를 거둘 수 있을 것인가에 대한 지속적인 임상 경험과 연구가 필요할 것이다.

## 경두개 직류 자극(Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)

### 개요와 역사

tDCS는 패치 형태의 양극(anodal electrode)과 음극(cathodal electrode)을 두피에 부착하고, 일정한 전류를 흐르도록 하여 두뇌를 비침습적으로 자극하는 기술이다.<sup>13)</sup> 19세기 이전에 이미 전기를 이용하여 생체에 자극을 주려는 실험이 있었으며 Luigi Galvani와 Alessandro Volta 등이 동물 세포 전기에 대한 연구를 위하여 직류 자극을 사용한 바 있다.<sup>81)</sup> 1801년 Giovanni Aldini가 멜랑콜리 환자에서 직류 자극을 사용했다는 문헌이 있는데 자기 자신의 “머리에 사용한 후 머리에 큰 충격을 느꼈고 며칠 동안 잠을 자지 못했다”라고 하여 두뇌에 직류를 가하는 것이 의미 있는 뇌 기능 변화를 가져올 수 있다고 주장하였다.<sup>81)</sup> 1960년대 이후 tDCS에 대한 관심이 급격하게 높아졌으며 직류 자극이 피질 흥분성을 변화시키므로 두뇌 기능에 영향을 주며 음양 자극에 따라 두뇌 피질에 다른 결과를 가져올 수 있다는 것이 확인되었다.<sup>82)</sup> 이후 tDCS를 이용하여 기분을 조절하거나 우울 증상을 완화시키려는 시도가 다양하게 시도되어 왔다. 당시 우울 증상의 완화를 보고한 여러 연구들이 있었지만<sup>83,84)</sup> 현재와는 다른 자극 부위, 전류의 세기, 자극 시간, 및 기간 등으로 인해 효과는 미미한 편이었다. 이후 항우울제 치료가 황금기를 맞게 되고 여러가지 신약들이 출시되면서 tDCS에 대한 관심이 시들해졌다. 그러나 약물치료 효과의 한계가 대두되고 rTMS 등의 비침습적 두뇌 자극이 효과가 있다는 것이 확산되면서 tDCS에 대한 관심이 다시 제고되었다.<sup>13)</sup> 정상인의 인지 및 운동기능 향상에 tDCS가 효과를 줄 수 있다는 것이 알려지면서 우울증 등의 임상 상태에서도 효능이 있을 가능성에 따라 다시 tDCS 연구가 활발해지고 있어<sup>85)</sup> 2015년 이후에는 관련 출간 논문이 오히려 tDCS가 rTMS를 능가하게 될 정도로 많은 연구가 이루어지고 있다.

### 작용 기전

tDCS는 일정 시간 동안 1~2 mA의 약한 직류 전기 자극을 가하여 생체 조직의 전위 변화가 피질 신경세포들의 휴지 전위(resting potential)에 미세한 영향을 주게 되며 이로써 신경세포의 자발 방전율(spontaneous discharge rate)을 변화시키는 방법이다.<sup>86-88)</sup> 자극 위치, 자극 시간과 강도에 따라 신경세포의 휴지기 막전위를 분극화하거나 탈분극화를 야기하는데, 양극 자극(anodal tDCS)을 하면 대뇌 피질의 휴지 전위를 역치 활동 전위(action potential)에 가깝게 변화시켜 세포의 흥분성을 높여 자발적 세포 활성이 일어나게 되는 반면,

음극 자극(cathodal tDCS)은 대뇌피질의 휴지 전위가 역치 전위로부터 멀어지므로, 과분극화를 일으켜서 흥분성을 감소시키고 자발적 세포 활성을 줄인다.<sup>87,88)</sup> tDCS의 영향 효과가 N-methyl-D-aspartic acid(이하 NMDA) 수용체의 길항제인 dextromethorphan에 의해 크게 단축되는 것으로 보아 tDCS는 NMDA를 통해 두뇌 활성화에 영향을 준다고 여겨진다.<sup>89)</sup> 또한, 칼슘 이온 유입과 BDNF의 유전자 발현에도 영향을 준다.<sup>90)</sup> 또 tDCS는 미세관 활동과 시냅스 형성을 통하여 신경세포 활동에 영향을 줄 수 있다.<sup>91,92)</sup> tDCS는 칼슘 이온의 세포 내 유입이 증가시킬 수 있는데<sup>93)</sup> 신경세포와는 달리 별아교세포(astrocyte)의 칼슘 이온의 세포 내 유입은 음극과 양극에 따라 차이가 없었다. 이처럼 신경세포와 교세포에 각기 다른 작용하며 두뇌 활성화에 영향을 미칠 가능성이 있다.<sup>94-96)</sup>

### 임상 연구

우울장애의 두뇌 병태생리의 이론 중 가장 많이 알려진 것은 좌뇌와 우뇌의 불균형, 즉 좌측 DLPFC의 활성 저하 및 우측 DLPFC의 과도 활성이다.<sup>97)</sup> 따라서 우울장애 치료를 위하여 좌측 전전두부에 양극 자극을 가하여 활성도를 높이거나 우측 전전두부에 음극 자극을 가하여 활성을 낮추어 좌우 두뇌의 균형을 맞추는 방법들이 주로 시행되었다.<sup>98,99)</sup> Fregni 등<sup>100)</sup>은 우울증 환자를 대상으로 2 mA의 전류로 하루에 20분씩, 5일간 자극하여 우울 증상이 호전된다고 보고하였고 Boggio 등<sup>101)</sup>은 전전두엽 tDCS 자극이 후두엽 tDCS나 허위자극 tDCS보다 유의하게 큰 치료 효과가 있다고 하였다. 특히 인지능력 개선 효과에 대한 연구가 많았는데 주의력(attention)과 작업 기억력(working memory) 등의 인지능력 저하가 있는 우울증 환자에서 좌측 DLPFC를 양극으로, 우측 DLPFC를 음극으로 tDCS 자극한 결과 인지 능력 개선 효과가 있었다.<sup>102-106)</sup> 초기 임상 연구들은 대부분 좌측 DLPFC에 양극 자극을, 우측 안와위쪽 부분(supraorbital region, 이하 SO)에 음극 자극을 적용한 것이며 0.028~0.057 mA/cm<sup>2</sup> 수준의 낮은 전류밀도로 자극한 것이었다. 이후 우측 SO에서 동일 반구의 DLPFC에 음극 자극을 0.057~0.080 mA/cm<sup>2</sup>로 보다 더 강한 전류밀도로 자극하는 연구도 있었다.<sup>107,108)</sup>

항우울제의 효과와 비교한 연구들도 있었는데 Rigonatti 등<sup>109)</sup>은 tDCS의 효과와 항우울제 fluoxetine 20 mg의 효과를 6주 동안 비교하였는데, tDCS의 효과의 정도가 fluoxetine과 비슷하였고, 적용 즉시 효과가 나타난다는 장점이 있었다.

2016년에 6개의 무선 배분 허위치료 대조 연구의 6개를 메타 분석을 시행하여 tDCS가 허위 치료에 비하여 반응률(34% : 19%, 교차비=2.44, NNT=7), 관해율(23.1% : 12.7%,

교차비=2.38, NNT=9)이 우수하여 rTMS에 준하는 치료 효과를 거둘 수 있다고 하였다.<sup>110)</sup> 이전 치료에서 치료 저항성인 경우는 치료 효과가 떨어지고 tDCS 치료 용량이 높은 것은 치료 성과와 비례하였다.

Brunoni 등<sup>107,111)</sup>은 대규모 다단계(multiphase) 무작위 이중 맹검 비교 임상시험을 고안 시행하였다. 이 시험 중 첫 번째 단계에서는 6주간 120명 대상으로 네가지 치료법 중 하나로 진행하였다. 첫 번째 집단은 위약과 허위 자극을, 두 번째 집단은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor) 계열인 sertraline과 허위 자극을, 세 번째 집단은 위약과 실제 자극을, 그리고 네 번째 집단은 sertraline과 실제 자극을 시행하는 2×2 요인 고안 연구이었다. tDCS 프로토콜은 좌측 DLPFC에 양극을, 우측 DLPFC에 음극을 0.080 mA/cm<sup>2</sup> 수준의 자극으로 2주간 주중 매일 30분씩 10회 시행하였으며, 이후 4주간 2주에 1회씩 시행하였다. 종결 시점 비교에서 병합 치료군(sertraline/활성 tDCS)과 sertraline 단독군, tDCS 단독군, 위약/허위 tDCS 군을 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(이하 MADRS)의 변화로 비교한 결과 6주 동안 유의한 차이가 있었다.<sup>107)</sup> tDCS 단독군은 sertraline 단독군과 비견할 만큼 효능이 있었다. tDCS 단독군은 위약/허위 치료군보다 우월한 효과가 있었다. 조증 및 경조증 전환이 7명에서 있었는데 그중의 5명이 병합 치료군이었다고 그 이외의 심각한 부작용은 없었다. 이 연구의 두 번째 단계에서는 이전 단계의 tDCS 허위 자극군에 활성 자극을 가하여 우울 증상의 변화를 관찰하였다.<sup>112)</sup> 세 번째 단계에서는 첫 번째 단계에서 호전을 보였던 환자들 대상으로 최대 6개월간 추적 개입을 시행하였다. 처음 3개월간은 격주 1회, 이후 3개월은 매월 1회씩 tDCS 유지 자극치료를 시행한 결과 평균 11.7주까지 tDCS의 효과가 유지되었다.<sup>112)</sup> MADRS를 기준으로 할 때 항우울제로 sertraline 50 mg를 매일 복용한 군은 30%의 호전 효과를, 2주간 주 5회 및 2주간 주 1회를 시행한 tDCS는 38%의 호전효과를 보였고, tDCS와 항우울제를 동시에 사용하였을 때는 57%의 호전효과를 보였다. 이 연구는 통상적으로 사용하는 sertraline의 일일 용량보다 적은 50 mg를 치료 용량 기준으로 삼았다는 점이 단점이지만 하나 tDCS와 약물치료의 병합이 임상적으로 유용할 것이라는 점을 확인한 점에서 큰 의의가 있다. 245명을 대상으로 tDCS/위약, 허위 tDCS/escitalopram, 허위 tDCS/위약군을 비교한 연구도 있었다. tDCS는 2 mA로 30분간 15회를 시행한 후에 주 1회씩 7주간 시행하여 전체 10주간 추적하며 escitalopram과 효능을 비교하였다.<sup>113)</sup> HDRS로 평가한 결과 기저점 대비 escitalopram 군에서는 11.3±6.5점, tDCS 군에서는 9.0±7.1점, 위약군에서는 5.8±7.9점 감소하였다.



escitalopram에 비하여 비열등성을 증명하기 위한 분석은 실패하였으나 escitalopram과 tDCS 군 모두 위약군보다 유의하게 효과적이었다. tDCS 군이 피부 발적, 현훈, 신경예민 등이 높았으며 2명이 새롭게 조증 삽화가 발현하였고 escitalopram 군에서 졸리움과 변비가 많아 부작용이 서로 달랐다.

메타분석 연구들도 비교적 초기 연구들은 효과에 대해서 불명확한 것도 있었지만 후기 연구일수록 우울증 효과가 있다는 논의가 많다.<sup>110,114,115)</sup> 특히 우울 증상 이외에도 우울증 환자의 인지기능 개선 효과가 있다는 연구<sup>116)</sup>들이 많다.

### 시행 방법

tDCS는 두 개의 전극과 전지로 구동하는 전류 발생기와 제어 소프트웨어라는 아주 간단한 장비로만 구성되기 때문에 상당히 간편하고 재택이나 이동 중에서도 시술이 가능하다. tDCS는 전극에서 전극으로 지속적으로 낮은 전류를 흘려주는 방법으로 전극을 어디에 위치시키느냐에 따라 두뇌 전류의 작용 방식이 다를 수 있다. 또한, 양극과 음극을 어떻게 사용하느냐에 따라 신경세포 활성도를 증가 혹은 감소시킬 수 있고 이를 통하여 두뇌 기능을 변화시킬 수 있어서 매우 다양한 형태의 치료 방법이 가능하다. 통상적으로 우울증에서는 뇌파의 10~20 체계에 따라 양극 전극은 F3 위치에 음극 전극은 F4 위치에 두고 자극하는 것이 일반적이다(그림



Fig. 2. Clinical setup for transcranial direct current stimulation.

2). 일반적으로 20~30 cm<sup>2</sup> 크기의 스펀지 형태의 패치에 식염수를 적시어 자극 부위에 붙인 후 0.5~2.0 mA의 약한 직류 전기를 5~30분 동안 자극한다.<sup>117)</sup> 이렇게 자극할지라도 저항이 높아서 실제 두뇌내로 전달되는 전류량은 매우 낮아서 두피에 0.077~0.20 mA/cm<sup>2</sup>의 전류밀도(current density)로 자극이 되면 뇌 피질에는 0.081~0.141 mA/cm<sup>2</sup> 수준의 전기가 전달되며 이는 실제 뇌 피질에 손상을 가져올 만한 14.29 mA/cm<sup>2</sup> 보다 훨씬 낮지만 두뇌 활동에 영향을 미칠 수 있는 수준이라고 할 수 있다.<sup>118)</sup> 또, 자극되는 전류의 상당량이 피부를 통하여 누수 효과가 있어 두뇌에게 가해지는 실제 전기량은 많지 않다.

### 부작용 및 안전성

tDCS는 그 어떤 두뇌 자극 치료에 비하여 안전성이 높은 기술이다. tDCS 연구를 통합적으로 조사한 연구<sup>119)</sup>에 의하면, 각 연구당 피험자의 5% 미만에서 가려움, 따가움, 두통, 열감, 불편감을 호소한 정도였으며 그것도 활성 자극과 허위 자극 간에 유의한 차이가 없을 정도였다. 구역은 전정계 자극을 위하여 유돌골(mastoid)에 전극을 부착하였을 경우에 흔하게 발생하며 눈 근처에 전극을 두었을 때 섬광이 보일 수도 있다. 두피에 직접 전류 노출이 되면서 우려할 수 있는 전자파 등에 대해서도 늘 사용하는 스마트폰보다도 오히려 안전하여 전자파 노출이 더 적다.<sup>119,120)</sup>

실제 시행하면서 가장 흔히 겪는 부작용은 자극 부위의 두통, 소양감, 발적 등으로 전극 패치를 붙일 때 충분한 양의 식염수를 고르게 사용하거나 전극 크림을 사용하고 피부의 화장 등을 깨끗하게 지움으로써 대부분 최소화할 수 있는 미미한 부작용이다. 또한, 전기를 천천히 올리면 피부 자극은 줄어들 수 있다.<sup>121)</sup> 현시점에서 안전 지침은 매일 60분 사용하는 것과 4 mA로 사용하는 것까지 안전한 것으로 여겨진다.<sup>85)</sup> 얼마나 장기적으로 지속적으로 사용할 수 있는가에 대하여는 추가적인 지속 경험 연구가 필요할 것이다. 흰쥐 동물 실험 연구에서 음극 자극인 경우 52400 C/m<sup>2</sup>의 전하 밀도를 야기하는 142.9 A/m<sup>2</sup> 이상의 전류 밀도는 뇌 손상을 일으키는 것이 보고가 되었는데 이 정도 전하는 현재 사용되고 있는 전류 크기의 자승 정도의 세기이므로 현재의 자극으로는 뇌 손상의 가능성은 없다고 봐도 무방할 것이다. 건강한 사람에게서 경련을 유발하지는 않으나 경련성 장애가 있는 경우에는 사용은 권장하지 않고 있다.<sup>122)</sup>

상대적으로 적은 양의 전기 자극이므로 큰 부작용은 많지 않으나 미소한 부작용들은 있을 수 있다. 피부 자극을 하므로 피부 조직에 변화를 줄 수 있으며, 심한 경우에 화상과 유사한 반응을 보일 수 있다. 신경성 두통이나 조증 전환도 보고

되었다.<sup>121,122)</sup> 이처럼 비록 미미한 부작용이겠지만 분명한 문제가 있을 수 있으므로, 재택 치료 등 의료인의 모니터링이 적은 상태일 때는 특히 더 주의를 기울여야 할 것이다.

### 향후 발전 방향

tDCS의 우울장애에 대한 치료 효과는 연구마다 매우 다양하였는데 이는 치료 프로토콜의 다양성, 우울증 하위 유형에 따른 특성 등이 연구마다 달랐기 때문이며 최근 대형 연구들을 통하여 일치도를 높여가고 있는 추세이다.<sup>107,113)</sup> 현재 tDCS를 개발하고 있는 기업은 독일의 NeuroCare사의 Neuroconn<sup>123)</sup>과 미국의 Soterix Medical사의 Depression LTE<sup>124)</sup> 등이 연구용 및 임상적으로 활용할 수 있는 장비를 선도적으로 제작 및 판매하고 있다. 이런 장비들은 병원에 방문하여 전문 시술자의 도움을 받아 전극을 부착하여 치료를 받는 방식이다. tDCS는 비교적 안전한 장비이므로 가정에서 시술할 수 있는 의료기기로 발전시키기에 가장 적합한 기술이다. 하지만 지금까지의 tDCS 기기는 이와는 상관없이 병원을 방문해야만 자극을 받을 수 있는 방향으로 개발되어 왔다. 이에 국내 기업인 Ybrain<sup>125)</sup>에서는 병원 진료 이후의 사가 치료 패러다임을 셋팅한 후 환자에게 장비를 대여하여 집에서 재택치료가 가능하도록 하는 MINDD를 출시하였는데 현재로는 우울증 환자의 인지기능 개선으로 허가 받은 상태이며 향후 재택치료라는 우울증 치료의 새로운 접근이 가능하도록 한다는 면에서 의미 있다. 제어 소프트웨어를 설정하기에 따라 하루에 한 번만 구동하도록 할 수 있어서 재택 사용 시 혹시 있을 수 있는 오남용을 막을 수 있으며 기기에 저장된 로그 분석을 통하여 적절하게 치료가 시행되고 있는지를 모니터링할 수 있기에 치료에 대한 순응도를 높일 수 있을 것이다. 2018년 현재 이 장비는 우울증 환자를 위한 인지 능력 개선과 뇌졸중 환자의 재활 치료용 승인을 받았으며 다양한 임상 집단을 대상으로 연구적 목적과 임상 승인을 위해서 다양한 임상 조건에서 효능이 평가되고 있다.

우울증의 치료용으로 tDCS는 아직 미국 FDA의 인증을 받지 않았으며 “치료적 tDCS에 대한 규정은 없는 상태”로 기술되어 있으나, 유럽 일부 국가에서는 CE 인증을 통한 우울증, 뇌졸중, 중독, 편두통, 불안과 같이 다양한 적응증에 대한 승인을 받은 상태이며 간편하게 두뇌 자극이 가능하다는 장점으로 인하여 경도 인지장애, 조현병, 뇌출혈 후 재활, 통증 등에 다양하게 적용하고자 하는 시도가 지속되고 있어 이에 따라 향후 지속적인 발전이 예상된다.<sup>126)</sup> 우울증 치료 측면에서도 치료 저항성 우울증이나 임신 중 우울증, 및 각종 우울증 하위 유형에서의 효능, 양극성 우울증에서는 효과 등 다양한 측면에 대한 지속 연구가 필요할 것이며 안전하고 효과적

으로 사용할 수 있는 지침 등도 확정되어야 할 것이다.<sup>127)</sup> 또한 기존의 rTMS 등과 같은 두뇌 자극술과의 차별점 및 부가 사용의 효능에 대한 평가도 필요한 부분이다. 기존의 tDCS와는 별도로, 전류의 형태가 바뀌는 방식인 경두개 교류 자극(transcranial alternative current stimulation, tACS)이나 경두개 무작위 전류 자극(transcranial random-noise stimulation, tRNS) 같은 새로운 기법들도 지속적으로 소개되고 있으며 이들을 이용한 지속적인 임상 연구도 필요할 것이다.<sup>127)</sup>

### 요 약

tDCS는 비교적 저강도의 직류 전기 자극으로 두뇌의 활성 변화를 가져오는 새로운 두뇌 자극술이다. 전극 위치에 따라 다르게 작용할 수 있어서 우울증을 포함한 여러 임상 질환에서의 적용이 기대된다. 전극 부착 부위의 피부 병변이나 두통 정도의 가벼운 부작용 이외에는 안전도가 높은 두뇌 자극술이고 심지어는 재택에서 사용 가능할 수 있을 정도로 두뇌 자극술의 활용 증가라는 측면에서 앞으로 기대되는 기술이다.

## 결 론

우울증의 치료에서 비침습적 두뇌 자극은 두뇌의 비정상적인 정서 처리 작용을 정상화할 수 있다는 측면에서 각광받는 새로운 치료방법이다. 전전두엽에 시행하는 rTMS와 tDCS는 정서조절 과정에 영향을 주어 우울증을 치료하는 효과가 있다는 자료들이 누적되고 있다. 정확한 작용 기제는 아직 불명확하기는 하지만 적어도 임상적인 효용 가치는 충분히 있다. 본 논문은 rTMS와 tDCS 기술의 역사, 기전, 임상연구, 적용 방법, 안전성, 및 향후 방향 등을 고찰함으로써 이러한 두뇌 자극술에 의한 우울장애의 치료 개연성과 이를 통한 우울증의 병태생리에 대한 이해를 도모하고자 하였다. TMS는 치료 저항이 있는 우울증 환자에서는 일차적으로 생각할 수 있는 치료 방법으로써 인정을 받을 정도로 항우울 효과가 있다는 것이 규명되었다. tDCS는 아직 치료 효과가 명확하지는 않으나 약물과 같이 병행 사용하였을 때에는 치료 효과를 높일 수 있으며 다양한 임상 상황에 대한 연구들이 지속되고 있다. 향후 적절한 rTMS 치료변수를 찾기 위한 노력과 함께 보다 강력한 치료 효과를 얻기 위한 다양한 시도가 기대되며 tDCS도 치료변수 모색 이외에도 특히 재택에서 사용하는 경우에 대한 접근성 향상 및 부가 효과가 있을 것 인지에 대한 연구가 필요할 것이다. 두 가지 기술 모두 비교적 안전하게 다양한 임상군에서 다양한 방법으로 적용이 가능하다는 측면에서 향후 지속적으로 기대되는 정신의학적

치료 술기가 될 것이다.

**중심 단어** : 경두개 자기자극 · 경두개 직류자극 · 우울증.

### Acknowledgments

본 연구는 보건복지부 제4차 신의료기술의료기기 지원 과제에 의하여 시행되었음.

### Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing;2013.
- Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 1. disease burden and principles of care. *Can J Psychiatry* 2016;61:510-523.
- Fagot JP, Cueurq A, Samson S, Fagot-Campagna A. Cohort of one million patients initiating antidepressant treatment in France: 12-month follow-up. *Int J Clin Pract* 2016;70:744-751.
- Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) trial: a review. *Can J Psychiatry* 2010;55:126-135.
- Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 2002;53:545-574.
- Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry* 2007;61:198-209.
- Erk S, Mikschl A, Stier S, Ciaramidaro A, Gapp V, Weber B, et al. Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. *J Neurosci* 2010;30:15726-15734.
- Holtzheimer PE 3rd, Kosel M, Schlaepfer T. Brain stimulation therapies for neuropsychiatric disease. *Handb Clin Neurol* 2012;106:681-695.
- Chae JH, Pae CU, Bahk WM, Jun T, Kim KS, George MS. [Application of vagus nerve stimulation in neuropsychiatry]. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:371-380.
- Zhou C, Zhang H, Qin Y, Tian T, Xu B, Chen J, et al. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;82:224-232.
- Chae JH, Jun T. [Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry]. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:3-11.
- Chae JH, Lee CU, Bahk WM. [Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation (TMS) in depression]. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:77-83.
- Min JA, Lee SY, Lee CU, Chae JH. Psychiatric application of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2010;8:117-126.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
- neurostar.com [homepage on the Internet]. Malvern: Neuronetics, Inc.; [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://neurostar.com>.
- remed.kr [homepage on the Internet]. Daejeon: Remed, Inc.; [cited 2018 Apr 30]. Available from: <http://www.remed.kr>.
- Belmaker RH, Grisaru N. Magnetic stimulation of the brain in animal depression models responsive to ECS. *J ECT* 1998;14:194-205.
- Kim EJ, Kim WR, Chi SE, Lee KH, Park EH, Chae JH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation protects hippocampal plasticity in an animal model of depression. *Neurosci Lett* 2006;405:79-83.
- Meille V, Verges B, Lalanne L, Jonval L, Duvillard L, Chavet-Gelinier JC, et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on the hypothalamic-pituitary axis in depression: results of a pilot study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017;29:70-73.
- Fidalgo TM, Morales-Quezada JL, Muzy GS, Chiavetta NM, Mendonca ME, Santana MV, et al. Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review. *J ECT* 2014;30:47-61.
- Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, et al. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1617-1625.
- Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133-1141.
- Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR, Shastri A, Lorberbaum JP, Tenenback C, et al. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. *Biol Psychiatry* 2001;50:712-720.
- Richieri R, Jouvenoz D, Verger A, Fiat P, Boyer L, Lançon C, et al. Changes in dorsolateral prefrontal connectivity after rTMS in treatment-resistant depression: a brain perfusion SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1051-1055.
- Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery* 1987;20:110-116.
- Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhmann S, Möller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression- a report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993;8:361-365.
- Grisaru N, Yaroskavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in treatment of depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:287-288.
- Kolbinger HM, Höflich G, Hufnagel A, Möller HJ, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:305-310.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:243-250.
- Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 1995;25:247-261.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348:233-237.
- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:1752-1756.
- Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:332-337.
- Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study

- of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999;88:163-171.
- 35) Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:946-948.
  - 36) Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmor S, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:315-320.
  - 37) Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999;46:1603-1613.
  - 38) 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;62:1208-1216.
  - 39) 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.
  - 40) Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-491.
  - 41) Chen J, Zhou C, Wu B, Wang Y, Li Q, Wei Y, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res* 2013;210:1260-1264.
  - 42) Stikhina Nla, Lyskov EB, Lomarev MP, Aleksanian ZA, Mikhaïlov VO, Medvedev SV. [Transcranial magnetic stimulation in neurotic depression]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1999;99:26-29.
  - 43) 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.
  - 44) Leggett LE, Soril LJ, Coward S, Lorenzetti DL, MacKean G, Clement FM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adult and youth populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Prim Care Companion CNS Disord* [serial online] 2015 Nov [cited 2018 Apr 30];17(6). Available from: <https://doi.org/10.4088/PCC.15r01807>.
  - 45) Teng S, Guo Z, Peng H, Xing G, Chen H, He B, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: session-dependent efficacy: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2017;41:75-84.
  - 46) Chae JH, Nahas Z, Li X, George MS. Transcranial magnetic stimulation in psychiatry: research and therapeutic application. *Int Rev Psychiatry* 2001;13:18-23.
  - 47) Chae JH, Kim W, Bahk WM, Jun TY, Kim KS. Repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) with circular coil for patients with treatment resistant depression: an open trial. *Psychiatry Investig* 2005;2:61-65.
  - 48) Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, et al. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:376-384.
  - 49) Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, DeBrux C, Molloy M, et al. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:459-470.
  - 50) Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhäusen C, Thielscher A, Walter H, et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001;108:123-131.
  - 51) Gugino LD, Romero JR, Aglio L, Titone D, Ramirez M, Pascual-Leone A, et al. Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI: a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1781-1792.
  - 52) Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 2003;33:33-40.
  - 53) Fitzgerald PB, Hoy KE, Singh A, Gunewardene R, Slack C, Ibrahim S, et al. Equivalent beneficial effects of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in a large randomized trial in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1975-1984.
  - 54) Dragasevic N, Potrebić A, Damjanović A, Stefanova E, Kostić VS. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mov Disord* 2002;17:528-532.
  - 55) Razza LB, Moffa AH, Moreno ML, Carvalho AF, Padberg F, Fregni F, et al. A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;81:105-113.
  - 56) Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry* 2018; 26:189-192.
  - 57) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-2039.
  - 58) Felipe RM, Ferrão YA. Transcranial magnetic stimulation for treatment of major depression during pregnancy: a review. *Trends Psychiatry Psychother* 2016;38:190-197.
  - 59) Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of transcranial magnetic stimulation in children: a systematic review of the literature. *Pediatr Neurol* 2017;68:3-17.
  - 60) Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4. neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:561-575.
  - 61) Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety* 2015; 32:193-203.
  - 62) Lisanby SH. Focal brain stimulation with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): implications for the neural circuitry of depression. *Psychol Med* 2003;33:7-13.
  - 63) Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA. Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:303-305.
  - 64) Lisanby SH. Update on magnetic seizure therapy: a novel form of convulsive therapy. *J ECT* 2002;18:182-188.
  - 65) Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, McQueen S, Wambeek LE, Chen L, et al. A pilot study of the comparative efficacy of 100 Hz magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy in persistent depression. *Depress Anxiety* 2018;35:393-401.
  - 66) Rachid F. Safety and efficacy of theta-burst stimulation in the treatment of psychiatric disorders: a review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 2017;205:823-839.
  - 67) Berlin MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression:

- an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Psychiatr Res* 2017;90:102-109.
- 68) Holtzheimer PE 3rd, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2010;27:960-963.
  - 69) Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, McQueen S, Wambeck LE, Daskalakis ZJ. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology [serial online]* 2018 Feb [cited 2018 Apr 30]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0009-9>.
  - 70) Modirrousta M, Meek BP, Wikstrom SL. Efficacy of twice-daily vs once-daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:309-316.
  - 71) Harel EV, Rabany L, Deutsch L, Bloch Y, Zangen A, Levkovitz Y. 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.
  - 72) Yip AG, George MS, Tendler A, Roth Y, Zangen A, Carpenter LL. 61% of unmedicated treatment resistant depression patients who did not respond to acute TMS treatment responded after four weeks of twice weekly deep TMS in the Brainsway pivotal trial. *Brain Stimul* 2017;10:847-849.
  - 73) Jin Y, Phillips B. A pilot study of the use of EEG-based synchronized transcranial magnetic stimulation (sTMS) for treatment of major depression. *BMC Psychiatry* 2014;14:13.
  - 74) Leuchter AF, Cook IA, Feifel D, Goethe JW, Husain M, Carpenter LL, et al. Efficacy and safety of low-field synchronized transcranial magnetic stimulation (sTMS) for treatment of major depression. *Brain Stimul* 2015;8:787-794.
  - 75) 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.
  - 76) Nongpiur A, Sinha VK, Praharaj SK, Goyal N. Theta-patterned, frequency-modulated priming stimulation enhances low-frequency, right prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression: a randomized, sham-controlled study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:348-357.
  - 77) medicalexpo.com [homepage on the Internet]. Marseille: VirtualExpo, Inc.; [cited 2018 Apr 30]. Available from: <http://www.medicalexpo.com/>.
  - 78) Tik M, Hoffmann A, Sladky R, Tomova L, Hummer A, Navarro de Lara L, et al. Towards understanding rTMS mechanism of action: stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *Neuroimage* 2017;162:289-296.
  - 79) 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.
  - 80) Lee SM, Chae JH. [Effects of transcranial magnetic stimulation on cognitive function]. *Korean J Biol Psychiatry* 2016;23:89-101.
  - 81) Parent A, Giovanni Aldini. from animal electricity to human brain stimulation. *Can J Neurol Sci* 2004;31:576-584.
  - 82) Albert DJ. The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia* 1966;4:49-64.
  - 83) Costain R, Redfeam JW, Lippold OC. A controlled trial of the therapeutic effect of polarization of the brain in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1964;110:786-799.
  - 84) Lippold OC, Redfeam JW. Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *Br J Psychiatry* 1964;110:768-772.
  - 85) Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol* 2009;219:14-19.
  - 86) Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527 Pt 3:633-639.
  - 87) Bindman LJ, Lippold OC, Redfeam JW. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature* 1962;196:584-585.
  - 88) Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, et al. Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *J Physiol* 2013;591:2563-2578.
  - 89) Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125(Pt 10):2238-2247.
  - 90) Podda MV, Cocco S, Mastrodonato A, Fusco S, Leone L, Barbati SA, et al. Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of BDNF expression. *Sci Rep* 2016;6:22180.
  - 91) Okamoto K, Bosch M, Hayashi Y. The roles of CaMKII and F-actin in the structural plasticity of dendritic spines: a potential molecular identity of a synaptic tag? *Physiology (Bethesda)* 2009;24:357-366.
  - 92) Dent EW, Baas PW. Microtubules in neurons as information carriers. *J Neurochem* 2014;129:235-239.
  - 93) Monai H, Ohkura M, Tanaka M, Oe Y, Konno A, Hirai H, et al. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nat Commun* 2016;7:11100.
  - 94) Araque A, Navarrete M. Glial cells in neuronal network function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;365:2375-2381.
  - 95) Radman T, Ramos RL, Brumberg JC, Bikson M. Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimul* 2009;2:215-228.
  - 96) Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:303.
  - 97) Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Berman P, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:369-376.
  - 98) Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:96-101.
  - 99) Brunoni AR, Fregni F. Clinical trial design in non-invasive brain stimulation psychiatric research. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20:e19-e30.
  - 100) Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord* 2006;8:203-204.
  - 101) Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:249-254.
  - 102) Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt MA. The effect of the interval-between-sessions on prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123:1159-1172.
  - 103) Mulquaney PG, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2384-2389.
  - 104) Ohn SH, Park CI, Yoo WK, Ko MH, Choi KP, Kim GM, et al. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the en-

- hancement of working memory. *Neuroreport* 2008;19:43-47.
- 105) Boggio PS, Berman F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, et al. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord* 2007;101:91-98.
  - 106) Wolkenstein L, Plewnia C. Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. *Biol Psychiatry* 2013;73:646-651.
  - 107) Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:383-391.
  - 108) Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZJ. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Front Psychiatry* 2012;3:74.
  - 109) Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquer JT, Ribeiro RB, et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry* 2008;23:74-76.
  - 110) Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry* 2016;208:522-531.
  - 111) Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Vieira GP, et al. Sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical trial-select TDCS: design, rationale and objectives. *Contemp Clin Trials* 2011;32:90-98.
  - 112) Valiengo L, Benseñor IM, Goulart AC, de Oliveira JF, Zanao TA, Boggio PS, et al. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (select-TDCS): results of the cross-over and follow-up phases. *Depress Anxiety* 2013;30:646-653.
  - 113) Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borriore L, Moreno ML, Fernandes RA, et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2017;376:2523-2533.
  - 114) Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013;47:1-7.
  - 115) Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;42:1791-1800.
  - 116) Martin DM, Moffa A, Nikolin S, Bennabi D, Brunoni AR, Flannery W, et al. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation treatment in patients with major depressive disorder: an individual patient data meta-analysis of randomised, sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;90:137-145.
  - 117) Zaghi S, Acar M, Hultgren B, Boggio PS, Fregni F. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist* 2010;16:285-307.
  - 118) Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1033-1034.
  - 119) Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:1133-1145.
  - 120) Buckus R, Strukcinskiene B, Raistenskis J, Stukas R. Modelling and assessment of the electric field strength caused by mobile phone to the human head. *Vojnosanit Pregl* 2016;73:538-543.
  - 121) Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul* 2016;9:641-661.
  - 122) Gupta A, Adnan M. Hypomania risk in noninvasive brain stimulation. *Cureus* 2018;10:e2204.
  - 123) neurocare.com [homepage on the Internet]. Salem: GmbH Inc.; [cited 2018 May 2]. Available from: <http://www.neurocare.com>.
  - 124) soterixmedical.com [homepage on the Internet]. New York: Soterix Medical, Inc.; [cited 2018 May 2]. Available from: <http://www.soterixmedical.com>.
  - 125) ybrain.com [homepage on the Internet]. Seongnam: Ybrain, Inc.; [cited 2018 May 2]. Available from: <http://ybrain.com>.
  - 126) Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, et al. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regul Aff* 2015;32:22-35.
  - 127) Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* 2017;128:1774-1809.