

치료저항성 정신분열병 환자에서 반복적 경두개자극술 병행치료시 혈장 BDNF 농도 변화 : 예비 연구

오 소 영 · 김 용 구[†]

Alteration in Plasma BDNF Level after Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation(rTMS) in Treatment-Resistant Schizophrenia : A Pilot Study

So-Young Oh, M.D., Yong-Ku Kim, M.D., Ph.D.[†]

ABSTRACT

Objectives : To assess clinical improvement and change in plasma brain-derived neurotrophic factor(BDNF) level after repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) in patients with treatment-resistant schizophrenia.

Methods : Seven patients with DSM-IV schizophrenia, who were proven to be treatment-resistant, were treated with 15 sessions of rTMS for three weeks as an adjuvant therapy to antipsychotic treatment. Clinical improvement and change in plasma BDNF level were measured after the treatment period. The symptom severity was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) and the Korean Version of Calgary Depression Scale for Schizophrenia(K-CDSS) at baseline and 7 days after the treatment. Plasma BDNF level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) at baseline and 7 days after the treatment.

Results : After the rTMS treatment, there was no significant improvement in PANSS total score($Z=-1.693$, $p=0.090$) and no significant change in plasma BDNF was found($Z=-1.183$, $p=0.237$). Negative correlations were found between percentage change in PANSS positive subscale score and duration of illness($\rho=-0.991$, $N=7$, $p<0.0005$, two-tailed), and PANSS negative subscale score at baseline and percentage change in plasma BDNF level($\rho=-0.821$, $N=7$, $p=0.023$, two-tailed).

Conclusion : This preliminary study suggests that rTMS didn't make a significant change in clinical symptoms nor in plasma BDNF level in treatment-resistant schizophrenia. Percentage change in plasma BDNF, however, might be correlated with treatment resistance in schizophrenic patients. This is a pilot study with a small sample size, therefore, a further study with a larger sample size is needed.

KEY WORDS : BDNF · TMS · PANSS · CDSS · Treatment-resistant schizophrenia.

고려대학교 의과대학 안산병원 정신과학교실

Department of psychiatry, Korea University College of Medicine, Ansan Hospital, Ansan, Korea

[†]교신저자 : 김용구, 425-707 경기도 안산시 단원구 고잔1동 516

전화) (031) 412-5140, 전송) (031) 412-5144, E-mail) yongku@korea.ac.kr

서 론

신경성장인자(neurotrophic factors)는 중추신경계의 발생 및 성장에 있어 중요한 역할을 하며, 신경가소성, 즉 손상에 대처하는 중추신경계의 적응 과정에 있어서도 중요한 역할을 한다.¹⁾ 최근 들어, 신경성장인자와 관련된 결합은 우울증을 비롯한 기분 장애와 정신분열병 등 정신질환의 병인과도 연관이 있는 것으로 생각되고 있다.²⁻⁴⁾ 즉 정신질환의 발현은 신경계의 비정상적 발달로 인한 결합 및, 신경계의 손상에 개체가 적절히 대응하지 못한 것에 대한 결과이며, 증상의 호전은 이러한 손상으로부터의 복구에서 비롯된다는 것이다.⁵⁾

여러 신경성장인자 중 뇌신경성장인자(brain-derived neurotrophic factor, 이하 BDNF)의 정신과 질환에서의 역할에 대한 연구가 비교적 활발히 진행되고 있다. 우울증 환자군에서 신경조직과 말초혈의 BDNF 농도가 정상군에 비해 유의하게 저하되어 있으며,^{6,7)} 증상이 호전됨에 따라 BDNF 농도가 증가한다는 결과⁸⁾는 이미 여러 차례 보고된 바 있다. 반면에, 정신분열병에서 BDNF 연구는 우울증에 비해 상대적으로 수가 적고, 또한 우울증 환자군에서와 달리 연구의 결과들도 일관적이지 않다. 정신분열병 환자를 대상으로 한 사후 연구에서 피질의 BDNF 단백질이 높게 측정된 반면 해마에서는 감소되어 있다는 결과가 있는 반면,⁹⁾ 정신분열병 환자에서 해마의 BDNF-양성 신경원의 발현이 증가되어 있다는 상반된 연구 결과도 있었다.¹⁰⁾ 또한, 정신분열병 환자군이 정상군에 비해 혈청(serum) BDNF 농도가 감소되어 있다는 연구 결과들이 다수 보고되었고,¹¹⁻¹³⁾ 혈장(plasma) BDNF 농도 역시 정상군에 비해 낮게 보고된 연구 결과가 있었으나,¹⁴⁾ 정상군에 비해 환자군의 혈청 BDNF 농도 차이가 발견되지 않는다는 연구 결과도 있었다.¹⁵⁾

이러한 결과들에 더하여, 정신분열병에서 치료반응에 따른 BDNF의 변화 역시 비일관적으로 보고되고 있다. 현재까지 항정신병약물 투여를 통해서 말초혈 BDNF 농도의 변화가 일어난다는 증거는 없지만, 보고된 연구 결과들을 검토하면 정신분열병 환자에서의 증상의 호전 정도와 BDNF와의 연관성을 시사하는 내용들을 살펴볼 수 있다.^{16,17)} 이들 연구 결과의 특징은, BDNF 증가 자체가 치료의 효과를 반영한다기보다는, 치료 전의 BDNF 농도가 치료저항성과 연관이 있음을 시사한다는 점이다. 이에, 본

연구자들은 정신분열병의 치료저항성이 낮은 말초혈 BDNF 농도와 연관되어 있을 것이라는 전제 아래, 약물 치료를 받고 있는 치료저항성의 정신분열병 환자에게 부가 치료를 시행하고 증상의 개선 및 BDNF 농도 변화 양상을 살펴보고자 하였다.

치료저항성의 정신분열병 환자의 증상 개선 도모를 위해 흔히 선택되는 치료는 클로자핀 투여 또는 전기경련 치료 등이나, 최근 들어 새로운 치료법으로서 반복적 경두개 자기자극술(repetitive transcranial magnetic stimulation, 이하 rTMS)의 부가 치료도 시험적으로 시행되기도 한다. 특히 좌측 측두두정엽피질(temporoparietal cortex, 이하 TPC) 자극이 약물 치료에 반응하지 않는 환자를 감소시킨다는 연구 결과들이 다수 보고된 바 있으며,¹⁸⁻²⁶⁾ 배외측 전전두엽피질(dorsolateral prefrontal cortex, 이하 DLPFC) 자극이 양성 및 음성 증상의 호전을 가져온다는 보고가 있어,²⁷⁻³⁰⁾ 약물 치료에 반응이 없는 정신분열병 환자에서 새로운 치료적 선택으로 시도될 수 있다.

이에 저자들은 충분한 약물 치료를 통해서도 뚜렷한 증상의 호전이 없이 만성적으로 증상이 지속되는 정신분열병 환자를 대상으로 rTMS를 시행한 후, 치료 전후의 증상 변화 및 혈장 BDNF 농도의 변화를 관찰하기로 하였다. 즉, 정신분열병의 치료저항성이 낮은 혈장 BDNF 농도와 연관되어 있을 것이라는 전제 아래, 치료저항성 정신분열병 환자에서 rTMS 시행시 증상 호전과 더불어 말초혈 BDNF 농도 변화가 일어난다면 이는 rTMS가 약물 치료에 대한 치료저항성을 개선시킬 가능성이 있음을 의미한다고 가정하였다.

방 법

1. 대 상

2004년 12월부터 2006년 12월까지 고대안산병원에서 치료받고 있는 만성적으로 증상이 지속되는 정신분열병 환자 중, 충분한 기간의 약물 치료를 거쳤으나 이를 통해 적절한 증상의 호전을 보이지 못하는 환자를 대상으로 하였다. 각 환자는 정신과 전문가가 면담하였을 때 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision(이하 DSM-IV-TR)³¹⁾의 정신분열병 진단기준에 부합하였다. 또한 치료저항성 정신분열병을 정의하기 위하여 1) 임상적으로 장기간 지속되어 온 양성 또는 음성 증상이 있고 2) 최근 6주 동안

충분한 용량의 항정신병약물 투여에도 뚜렷한 임상적 호전이 없었으며 3) 2개 이상의 항정신병약물로 치료받은 과거력이 있는 환자 등 세가지 기준을 사용하였다. 전통적으로 사용되었던 Kane의 정의³²⁾에서는 치료저항성의 정의에 '5년간 지속되는 증상이 있을 것'을 포함하고 있으나, 최근 들어 치료저항성을 정의하는데 있어 이러한 장기 증상기간을 포함시킬 필요성이 적다고 보는 추세³³⁾³⁴⁾에 따라 본 연구에서는 이를 포함시키지 않았다. 연구에 스스로 동의하기 어려운 지적 상태의 환자, 간질을 포함한 신경질환의 과거력이 있는 환자, 두부외상력이 있는 환자, 전기장치 삽입술을 받은 환자, 그 외 내과적 상태가 불안정한 환자는 연구에서 배제하였다. 연구에 참여한 모든 환자는 기존의 항정신병약물을 유지하였다. 모든 연구 대상자는 서면을 통한 동의를 받았으며 본 연구는 고대안산병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다.

2. 연구방법

각 환자는 기존의 약물 치료를 유지하며 rTMS를 시행받았으며, 치료 전후의 임상적인 증상 호전 및 혈장(plasma) BDNF 농도를 측정하였다.

1) 반복적 경두개자극자극술

치료는 환자 상태를 직접 평가하지 않는 정신과 의사가 시행하였고 환자는 편안한 안락의자에 앉거나 침대에 누운 상태에서 시술을 받았다.

시술에 사용된 치료기기는 8자형 부속코일(각 날개 직경 70mm, 최고자장 2.2T)을 장착한 MAGSTIM RAPID system(Magstim Ltd., Whitland, Wales, U.K.)였다. 시술 시작 전 치료에 사용될 자극 크기를 육안결정방식(visual determination method)으로 측정하였다. 즉 뇌파 측정시 사용되는 국제 10~20 체계의 C3에 해당하는 위치에 코일을 고정하고 단회자극을 주어 우측 단무지 외전근(abductor pollicis brevis)이 움직이기 시작하는 가장 낮은 자기장의 강도를 측정하였다. 이렇게 측정된 자기장의 강도를 환자의 운동 역치(motor threshold)로 하고, 실제 시술시에는 환자의 불편감 호소 정도에 따라 운동역치의 80~100% 사이에서 자극 크기를 조정하였다.

각 환자는 3주간 총 15회기의 치료를 받았으며, 5회기마다 이틀간의 휴지기를 가졌다. 각 회기당 먼저 좌측 배외측 전전두엽피질에 10Hz의 자극이 20회에 걸쳐 각각 3초간 30초 간격으로 가해졌고, 이어 좌측 측두두정엽피

질에 1Hz의 자극이 20회에 걸쳐 각각 30초간 가해졌다. 좌측 배외측 전전두엽피질 자극시 코일의 위치는 C3에서 5cm 앞 지점인 F3 부위였고, 좌측 측두두정엽 자극시 코일의 위치는 T3와 P3의 중간 지점으로 하였다. 환자 한 사람에게 치료 기간 동안 가해진 총 자극의 횟수는 10Hz로 9,000회, 1Hz로 9,000회였다.

2) 임상 증상의 평가

치료 시작일을 기저시점으로 하여, 기저시점 및 3주간의 치료 종결 후 1주일 경과 시점에서, 정신과 의사에 의해 임상증상 평가가 시행되었다. 평가도구로는 양성 및 음성 증상 평가 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS)³⁵⁾와 한국어판 정신분열병의 캘거리 우울 증 척도(Korean version of Calgary Depression Scale for Schizophrenia, 이하 K-CDSS)³⁶⁾를 사용하였다.

3) 혈장 BDNF 측정

기저시점 및 3주간의 치료 종결 후 1주일 경과 시점 각 2차례에 걸쳐 혈장 BDNF 농도 측정을 위한 채혈이 시행되었다. 각 환자는 전날 밤 12시부터 채취일 아침 8시까지 금식 상태를 유지하였다. 채취일 아침 공복 상태에서 10mL의 혈액을 채취하여 리튬 헤파린으로 코팅 처리된 진공튜브에 담은 후 3,800rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후 분석 전까지 -70℃에서 보관하였다.

BDNF 분석을 위해서 DuoSet ELISA Development System(R&D Systems, Minneapolis, Minn., USA)이 사용되었다. 숙련된 연구원이 2차례에 걸쳐 적절한 완충액, 희석액 및 기질을 사용하여 반복실험을 시행하였고 450nm의 흡광도에서 발색반응을 측정하였다.

4) 통계분석

작은 크기의 표본을 분석하기 위하여 비모수 검정법이 이용되었다. 치료 전후의 임상척도 변화 및 혈장 BDNF 농도 변화를 비교하기 위해 Wilcoxon 부호순위검정을 이용하였고 Spearman 상관분석을 통해 변수 사이의 상관관계를 분석하였다.

임상 증상 호전도 및 혈장 BDNF 농도 측정 결과에 따라 하위집단분석을 시행하였다. PANSS 점수상 25% 이상의 감소가 있는 경우를 반응군, 25% 미만의 감소가 있는 경우를 비반응군으로 분류하였고, 치료 후 혈장 BDNF 농도의 증감 여부에 따라 BDNF 증가군과 감소군으로 분

류하였다. 각 분류의 군 간 비교를 위해 Mann-Whitney 검정을 사용하였고, 각각의 군에서 기저시점 및 치료 종결 1주일 후의 임상적도 변화 및 혈장 BDNF 농도 변화 비교를 위해 Wilcoxon 부호순위검정을 시행하였다.

통계분석에 사용된 도구는 SPSS 12.0(Window version, Chicago, Illinois, USA) 였다. 하위집단분석에 따른 통계적 유의수준의 조정을 위해 본페로니 보정을 사용하였고 이에 따라 수정된 유의수준은 $p < 0.01$ 이었다.

결 과

1. 대상 분포 및 특성

연구대상은 총 7명의 정신분열병 환자로, 3명의 외래 환자 및 4명의 입원 환자가 대상이 되었다. 성비는 남자 3명, 여자 4명이었고 평균연령은 26.14세(16~36세), 평균 유병기간은 88.28개월이었다. 연구 참여 전 환자들은 충분한 기간과 용량으로 항정신병약물 치료를 받아 온 상태였다. 연구 참여 시점에서 3명의 환자가 리스페리돈(risperidone)을, 3명의 환자가 아미설프라이드(amisulpride)를, 1명의 환자가 아리피프라졸(aripiprazole)을 복용하고 있었으며 외래 또는 병동 주치의를 의해 보고된 약물의 순응도는 우수하였다. 이전 사용한 평균 약물 개수는 2.43개였다. 치료 시작 전 PANSS 점수는 평균 72.00점이었으며 치료 시작 전 혈장 BDNF 농도는 평균 1259.97 pg/mL였다(표 1).

2. 임상적도 분석

rTMS 시행 전후 평균 PANSS 점수는 72.00점에서 61.71점으로 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않은 것으로 나타났다($Z = -1.693$, $p = 0.090$), 평균 PANSS 변화는 -10.29 점(-16.36%)으로 나타나 전반적인 치료 반응 역시 비교적 높지 않은 것으로 판단되었다. PANSS 소척도 및 개별항목의 치료 전후 비교에서 PANSS P3 항목(환각행동)의 점수가 감소한 것으로 나타났으나($Z = -2.060$, $p = 0.039$) 보정된 유의수준($p < 0.01$)에서는 통계적으로 유의하지 않았다. 치료 전후 평균 K-CDSS 점수는 4.71점에서 3.43점으로 감소하였으나 역시 통계적으로 유의하지 않았다($Z = -0.730$, $p = 0.465$).

3. 혈장 BDNF 농도 분석

치료 전후 혈장 BDNF 평균 농도는 1,259.97pg/mL에서 1,510.99pg/mL으로 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다($Z = -1.183$, $p = 0.237$) 평균 혈장 BDNF 농도 증가는 14.43%였다. 치료 후 혈청 BDNF 농도의 변화 경향은 일정하지 않아 5명은 치료 후 혈청 BDNF 농도 증가를 보였고 2명은 오히려 감소를 보였다.

4. 상관관계 분석

치료 후 PANSS 양성소척도 감소율과 유병기간 사이에는 강한 음의 상관관계가 나타났으며($\rho = -0.991$, $N = 7$, $p < 0.0005$, 양측 검정), 치료 전 PANSS 음성소척도 점수와 치료 후 혈장 BDNF 농도 증가율 사이에도 음의 상관

Table 1. Demographic data and characteristics of study subjects (N=7)

Variables	Values
Gender (F/M)	4/3
Age (years)	26.14 ± 9.08
Duration of illness (months)	88.29 ± 83.96
Setting (outpatient/inpatient)	3/4
No. of known previous antipsychotics	2.43 ± 0.79
PANSS (ps/ns/gps) at baseline	72.00 ± 17.41 (18.57 ± 4.04/18.71 ± 4.15/34.71 ± 11.07)
PANSS (ps/ns/gps) after rTMS	61.71 ± 35.34 (15.57 ± 5.13/14.71 ± 8.06/31.43 ± 13.25)
PANSS % change	-16.36 ± 17.20
K-CDSS at baseline	4.71 ± 5.68
K-CDSS after rTMS	3.43 ± 2.70
Plasma BDNF (pg/mL) at baseline	1259.97 ± 349.05
Plasma BDNF (pg/mL) after rTMS	1510.99 ± 856.36
Plasma BDNF % change	14.43 ± 64.07

Data reported as mean ± standard deviation. PANS : positive and negative syndrome scale, PANSS-ps/ns/gps : PANSS positive/negative/general pathology subscale

관계가 나타났다(rho=-0.821, N=7, p<0.023, 양측 검정).

5. 치료반응도 및 혈장 BDNF 농도 증감에 따른 하위집단 분석

1) 치료반응도에 따른 분류

치료 후 PANSS 감소 비율이 25% 이상인 군을 치료

반응군, 25% 미만 감소 또는 증가한 군을 치료 비반응군으로 분류한 결과, 3명이 치료 반응군, 4명이 치료 비반응군으로 분류되었다. 양 반응군의 치료 전 PANSS 평균점수는 치료 반응군이 68.33점, 치료 비반응군이 74.75점이었으나 통계적으로는 유의하지 않았고, 양 군 간 치료 전 후 평균 혈장 BDNF 농도 및 치료 후 평균 혈장 BDNF 농도 증가를 비교한 결과 역시 통계적으로 유의한 차이는

Table 2. Comparison between response group and nonresponse group

	Response (N=3) PANSS reduction ≥25%	Nonresponse (N=4) PANSS reduction <25%	Statistical value*	
			U	p
Gender (F/M)	3/0	1/3		
Age (years)	26.00±7.55	26.25±11.27	6.000	1.000
Duration of illness (months)	62.33±56.98	107.75±103.72	6.000	1.000
PANSS-total, at baseline	68.33±11.93	74.75±22.08	4.000	0.480
PANSS-ps	16.00±1.00	20.50±4.51	2.500	0.212
PANSS-ns	18.67±1.53	18.75±5.74	6.000	1.000
PANSS-gps	33.67±11.59	35.50±12.40	6.000	1.000
PANSS-total, after rTMS	48.33±11.02	71.75±29.83	4.000	0.480
PANSS-ps	13.00±1.00	17.50±6.35	3.000	0.289
PANSS-ns	10.00±5.20	18.25±8.54	2.000	0.154
PANSS-gps	25.33±5.13	36.00±16.39	4.000	0.480
K-CDSS, at baseline	8.00±8.00	2.25±1.71	3.500	0.372
K-CDSS, after rTMS	4.00±4.00	3.00±1.83	5.500	0.858
Plasma BDNF (pg/mL), at baseline	1366.10±109.13	1180.38±464.78	3.000	0.289
Plasma BDNF (pg/mL), after rTMS	1432.97±903.82	1569.50±954.71	5.000	0.724
Plasma BDNF % change	1.77±59.13	23.94±74.81	5.000	0.724

Data reported as mean±standard deviation. p<0.01. PANSS : positive and negative syndrome scale, PANSS-ps/ns/gps : PANSS positive/negative/general pathology subscale. * : Data were analyzed by using Mann-Whitney U test

Table 3. Change of symptoms and plasma BDNF after rTMS, in response and nonresponse group

		Baseline	After rTMS	Statistical value*	
				Z	p
Response (N=3)	PANSS-total	68.33±11.93	48.33±11.02	-1.604	0.109
	PANSS-ps	16.00±1.00	13.00±1.00	-1.633	0.102
	PANSS-ns	18.67±1.53	10.00±5.20	-1.604	0.109
	PANSS-gps	33.67±11.59	25.33±5.13	-1.604	0.109
	K-CDSS	8.00±8.00	4.00±4.00	-1.342	0.180
	Plasma BDNF	1366.10±109.13	1432.97±903.82	-0.535	0.593
Nonresponse (N=4)	PANSS-total	74.75±22.08	71.75±29.83	-0.368	0.713
	PANSS-ps	20.50±4.51	17.50±6.35	-1.069	0.285
	PANSS-ns	18.75±5.74	18.25±8.54	-0.378	0.705
	PANSS-gps	35.50±12.40	36.00±16.39	0.000	1.000
	K-CDSS	2.25±1.71	3.00±1.83	-0.447	0.655
	Plasma BDNF	1180.38±464.78	1569.50±954.71	-1.095	0.273

Data reported as mean±standard deviation. p<0.01. PANSS : positive and negative syndrome scale, PANSS-ps/ns/gps : PANSS positive/negative/general pathology subscale. * : Data were analyzed by using Wilcoxon signed rank test

나타나지 않았다. 치료 비반응군이 반응군에 비하여 평균 유병기간이 긴 것으로 나타났으나(치료 반응군 62.33개월, 비반응군 107.75개월) 역시 통계적으로 유의하지는

않았다(표 2). 치료 반응군과 치료 비반응군 각각에서 치료 전 후 PANSS 점수 및 혈장 BDNF 농도를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 변화는 발견되지 않았다(표 3).

Table 4. Comparison between BDNF-increased group and BDNF-decreased group

	BDNF-increased (N=5)	BDNF-decreased (N=2)	Statistical value*	
			U	p
Gender (F/M)	3/2	1/1		
Age (years)	22.60±8.26	35.00±1.41	1.500	0.171
Duration of illness (months)	51.40±56.96	180.50±74.25	1.000	0.121
PANSS-total, at baseline	66.40±17.59	86.00±5.66	2.000	0.245
PANSS-ps	18.80±4.44	18.00±4.24	4.500	0.845
PANSS-ns	17.60±4.93	21.50±2.12	2.000	0.245
PANSS-gps	30.00±9.30	46.50±0.71	0.000	0.053
PANSS-total, after rTMS	53.00±19.43	83.50±31.82	1.000	0.121
PANSS-ps	14.20±4.32	19.00±7.07	2.000	0.245
PANSS-ns	12.20±7.56	21.00±7.07	1.000	0.118
PANSS-gps	26.60±9.13	43.50±17.68	1.000	0.121
PANSS % change	-21.33±10.02	3.92±30.68	5.000	1.000
PANSS-ps % change	-24.63±15.36	3.81±14.82	1.000	0.118
PANSS-ns % change	-32.31±28.38	-3.48±23.37	3.000	0.434
PANSS-gps % change	-11.25±8.55	-6.15±39.44	5.000	1.000
K-CDSS, at baseline	2.60±3.29	10.00±8.49	1.000	0.118
K-CDSS, after rTMS	2.40±2.07	6.00±2.83	1.500	0.171
Plasma BDNF (pg/mL), at baseline	1391.58±239.40	930.95±445.69	2.000	0.245
Plasma BDNF (pg/mL), after rTMS	1982.50±337.75	332.20±230.52	0.000	0.053
Plasma BDNF % change	46.77±39.55	-66.39±8.67	0.000	0.053

Data reported as mean±standard deviation. p<0.01. PANSS : positive and negative syndrome scale, PANSS-ps/ns/gps : PANSS positive/negative/general pathology subscale. * : Data were analyzed by using Mann-Whitney U test

Table 5. Change of symptoms and plasma BDNF after rTMS, in BDNF-increased and BDNF-decreased group

		Baseline	After rTMS	Statistical value*	
				Z	p
BDNF-increased (N=5)	PANSS-total	66.40±17.59	53.00±19.43	-2.032	0.042
	PANSS-ps	18.80±4.44	14.20±4.32	-1.841	0.066
	PANSS-ns	17.60±4.93	12.20±7.56	-1.761	0.078
	PANSS-gps	30.00±9.30	26.60±9.13	-1.826	0.068
	K-CDSS	2.60±3.29	2.40±2.07	0.000	1.000
	Plasma BDNF	1391.58±239.40	1982.50±337.75	-2.023	0.043
BDNF-decreased (N=2)	PANSS-total	86.00±5.66	83.50±31.82	-0.447	0.655
	PANSS-ps	18.00±4.24	19.00±7.07	-0.447	0.655
	PANSS-ns	21.50±2.12	21.00±7.07	-0.447	0.655
	PANSS-gps	46.50±0.71	43.50±17.68	-0.447	0.655
	K-CDSS	10.00±8.49	6.00±2.83	-1.000	0.317
	Plasma BDNF	930.95±445.69	332.20±230.52	-1.342	0.180

Data reported as mean±standard deviation. p<0.01. PANSS : positive and negative syndrome scale, PANSS-ps/ns/gps : PANSS positive/negative/general pathology subscale. * : Data were analyzed by using Wilcoxon signed rank test

2) 혈장 BDNF 농도 증감에 따른 분류

치료 후 혈장 BDNF 농도의 증감 여부에 따라 BDNF 증가군과 감소군으로 분류하였다. 통계적으로 유의하지는 않았으나 BDNF 증가군에서 평균 연령이 더 낮았고(증가군 22.60세, 감소군 35.00세) 평균 유병기간이 더 짧았다(증가군 51.40개월, 감소군 180.50개월). 또한 BDNF 증가군에서 치료 전 PANSS 평균 점수가 더 낮았고(증가군 66.40점, 감소군 86.00점) 특히 치료 전 PANSS 일반 정신병리 척도 점수는 상대적으로 큰 차이를 보이는 것으로 나타났다(증가군 30.00점, 감소군 46.50점, $U=0.000$, $p=0.053$). 또한 BDNF 증가군에서 치료 전 혈장 BDNF 농도가 더 높은 것으로 나타났다(증가군 1,391.58pg/mL, 감소군 930.95pg/mL)(표 4). BDNF 증가군과 감소군에서 각각 치료 전 후 PANSS값을 비교하였을 때, 보정된 유의수준($p<0.01$)에서 통계적으로 유의한 변화는 없었다(BDNF 증가군에서 $Z=2.032$, $p=0.042$), BDNF 감소군에서 $Z=-0.447$, $p=0.655$)(표 5).

고 찰

본 연구는 치료저항성의 정신분열병 환자에게서 rTMS 시행시 나타나는 말초혈 BDNF 농도 변화에 관한 첫 연구이다. 저자들은 말초혈 BDNF 농도가 치료저항성과 연관이 있을 것이라는 전제 아래, 치료저항성 정신분열병 환자에게서 rTMS 시행시 증상 호전과 더불어 말초혈 BDNF 농도 변화가 일어난다면 이는 rTMS가 약물에 대한 치료저항성을 개선시킬 가능성이 있음을 의미한다고 가정하였다. 그러나 본 연구 결과 rTMS에 의한 증상 호전은 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다($Z=-1.693$, $p=0.090$), 혈장 BDNF 농도 변화 역시 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다($Z=-1.183$, $p=0.237$).

즉, 본 연구의 결과로는 정신분열병의 난치성 증상에 대한 rTMS의 효과는 입증할 수 없었고, 말초혈 BDNF 농도의 변화를 일으키는지의 여부도 입증할 수 없었다. 단, 이러한 결과 해석에 있어서 본 연구의 표본수가 충분하지 않았다는 점을 고려해야 하는데, 치료 전후의 PANSS 총 점수 변화나 P3 항목의 점수 변동 등의 통계값이 각각 $p=0.090$, $p=0.039$ 등으로 비교적 낮았던 것을 고려하면, 충분한 표본수로 연구가 진행되었다면 rTMS 치료로 인한 증상의 호전 여부를 보다 명료하게 판단할 수 있었을 것으로 보인다. 또한, 본 연구의 보정된 유의수준에

서는 통계적으로 유의하지 않았지만, PANSS 개별항목의 전후 비교에서 P3 항목(환각행동)의 점수가 감소($Z=-2.060$, $p=0.039$)한 것은 그간의 연구를 통해 알려진 rTMS의 효과, 즉 영상 연구를 통해 좌측 TPC가 이른바 '환청중추(auditory hallucinating center)'로 알려지면서 이 부분의 저주파 자극이 치료저항성의 환청을 뚜렷하게 감소시키는 효과가 있다는 다수의 연구 결과들¹⁸⁻²⁶⁾과 일치한다. 이의 기전은 아직 명확히 알려지지 않았다. 그간 TPC의 과활성 상태를 감소시키기 위하여 저주파 자극을 가하는 것이 효과가 있는 것으로 생각되어 왔으나, 최근 TPC에 고주파 자극을 가하는 경우에도 환청의 감소 효과가 있는 것으로 보고된 바 있어,³⁷⁾ 치료 효과의 기전에 관해서는 향후 추가적인 연구를 통해 밝혀져야 할 것으로 보인다.

rTMS의 치료기전이 아직 명확히 알려지지 않았다는 점은 치료저항성 정신분열병 환자에게서 rTMS가 일으키는 변화의 기전을 추정하기 어렵게 한다. rTMS가 치료저항성 정신분열병 환자에게서 체내 BDNF 농도에 영향을 미치는지의 여부 역시 이전에 연구된 바 없다. Lang 등은 2008년의 연구에서 건강한 사람을 대상으로 전전두엽에 rTMS를 주었을 때 혈청 BDNF 변화가 나타나지 않았다고 보고하였으며³⁸⁾ 우울증 환자를 대상으로 rTMS를 시행시에도 증상 호전과 혈청 BDNF 변화 사이에는 연관성이 없다고 하였다.³⁹⁾ 반면, Yukimasa 등은 치료저항성의 우울증 환자를 대상으로 rTMS를 시행하였을 때 치료반응군에서 혈장 BDNF 농도가 증가하였다는 결과를 보고한 바 있고⁴⁰⁾ Zanardini 등도 치료저항성 우울증에서 rTMS가 혈청 BDNF를 증가시켰다고 보고하였다.⁴¹⁾ Okamoto 등은 우울증 환자에서는 말초혈 BDNF 농도가 우울 상태에서의 회복을 나타내는 생물학적 표지자가 될 수 있을 것이라고 하였고, ECT와 TMS는 항우울제보다 빠르게 말초혈 BDNF 농도에 영향을 미치는 것 같다고 하였다.⁴²⁾ 또한 rTMS 시행 후 혈장 3-메톡시-4-히드록시페닐에틸렌글리콜(3-methoxy-4-hydroxyphenylethylenglycol, 이하 MHPG) 농도가 감소함을 보고하며, 노르아드레날린 신경원이 rTMS가 우울 증상을 호전시키는 기전에 일부 작용하고 있을 것이라고 추측하였으나 현재까지 정설화된 연구 결과는 없으며, 더욱이 정신분열병 환자에게 있어서 rTMS가 체내 BDNF 변화에 미치는 영향에 대해서는 알려진 것이 없는 상태이다.

본 연구에서 rTMS 치료 전후 혈장 BDNF 평균 농도

는 1,259.97pg/mL에서 1,510.99pg/mL으로 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났고($Z = -1.183, p = 0.237$) 평균 혈장 농도 증가는 14.43%였다. 치료 후 총 PANSS 점수의 감소가 25% 이상인 3명의 환자와, 치료 후 PANSS P3 항목의 점수가 감소한 5명의 환자를 대상으로 한 별도의 분석에서도 혈장 BDNF 농도의 변화는 통계적으로 유의하지 않았다.

즉, 본 연구의 일차 결과를 요약하면, 치료저항성 정신분열병 환자에게 rTMS 치료를 시행하였을 때 증상의 호전은 통계적으로 유의하지 않았으며 우울증 환자를 대상으로 한 몇몇 연구 결과⁴⁰⁾⁴¹⁾와는 달리 치료 전후 혈장 BDNF 농도의 변화 역시 통계적으로 유의하지 않았다는 것이다. 그러나 이는 적은 수의 표본을 대상으로 얻어진 결과이므로 그 의미는 약하며 향후 보다 확장된 연구를 통한 입증을 요한다. 치료저항성의 정신분열병 환자에서 rTMS가 증상 개선 효과가 없고 BDNF의 변화 역시 일으키지 않을 가능성도 있지만, PANSS 척도 변화의 통계값들을 고려하면 보다 큰 표본수로 시행된 연구에서는 유의한 결과가 나타날 가능성도 보인다. 또한, rTMS에 의해 증상 호전 및 말초혈 BDNF의 변화가 일어나는 시점이 연구의 측정 시점과 차이가 있을 가능성도 배제할 수는 없다.

그간의 연구를 살펴보면, 항정신병약물 투여를 통해서도 말초혈의 BDNF 농도는 치료 전후 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않는 것으로 알려져 왔으며,¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾⁴³⁾ 이보다는 치료 전의 낮은 말초혈 BDNF 농도와 약물 치료에 대한 반응성 혹은 질환의 만성도 사이의 연관성들이 더 자주 보고되고 있다. 본 연구자들은 6주간 리스페리돈(risperidone)으로 약물 치료를 받은 36명의 정신분열병 환자 중 치료반응이 좋지 않은 환자들은 치료반응이 좋은 환자들에 비해 치료 전 혈장(plasma) BDNF 농도가 유의하게 낮으며, 치료반응이 좋은 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 치료 후 혈장 BDNF 농도가 유의하게 높다고 보고한 바 있다.¹⁶⁾ 또한 Yoshimura 등은 89명의 4주간 리스페리돈으로 약물 치료를 받은 89명의 정신분열병 환자에서 치료 전 후 혈장 BDNF 농도의 유의한 변화가 관찰되지 않았다고 보고하였으나, 환자의 음성 증상과 혈장 BDNF 농도 사이에는 음의 상관관계가 있다고 보고하였다.¹⁷⁾ 아직 결과가 충분히 축적되지는 않았으나, 동일한 처치에서 낮은 치료반응을 보이는 환자들이 치료 전 혈장 BDNF 농도가 낮다는 점, 음성 증상이 심할수록 혈장

BDNF 농도가 낮다는 점 등은 치료저항성과 BDNF 사이의 연관성을 시사하는 내용이라 할 수 있다. 본 연구의 상관관계 분석 결과 및 하위집단분석 결과를 이와 비교해보면, 우선 상관관계 분석에서 치료 후 PANSS 양성소척도 감소율과 유병기간 사이에는 강한 음의 상관관계가 나타났고($\rho = -0.991, N = 7, p < 0.0005$, 양측 검정), 치료 전 PANSS 음성소척도 점수와 치료 후 혈장 BDNF 농도 증가율 사이에는 음의 상관관계가 나타났다($\rho = -0.821, N = 7, p < 0.023$, 양측 검정). 이는 환자의 음성 증상의 심각도와 혈장 BDNF 농도 사이에 음의 상관관계가 있다고 보고한 Yoshimura 등¹⁷⁾의 보고와 맥을 같이 한다고 볼 수 있다. 즉, 긴 유병기간과 높은 음성 증상 척도는 질환의 만성도를 반영하는 척도라고 할 수 있는데, 즉 만성화된, 혹은 치료저항성의 환자에게서는 임상적으로 예측되듯이 치료반응이 더 좋지 않고, 치료 후 혈장 BDNF 증가율도 낮다는 것으로 해석할 수 있다. 단, 일반적으로 상관관계의 분석이 표본수가 많을수록 통계적 유의성이 높아진다는 점을 고려할 때, 비록 비모수 상관법이 사용되었고 상관관계가 비교적 높게 나타나기는 하였지만 7명이라는 적은 표본수는 통계적 유의성에 있어 한계가 있는 것으로 보인다. 또한 하위집단분석 결과를 살펴보면, 통계적으로 유의하지는 않았으나 치료반응군의 경우 치료 비반응군에 비해 치료 전의 PANSS 점수가 더 낮고 혈장 BDNF 농도는 더 높았다. 또한 비록 보정된 유의수준에서 통계적으로 유의하지는 않았으나 BDNF 증가군에서 감소군에 비해 치료 전 후 PANSS 점수의 변화의 통계값이 상대적으로 유의수준에 가깝게 나타났고(증가군에서 $Z = -2.032, p = 0.042$, 감소군에서 $Z = -0.447, 0.655$), 역시 통계적으로 유의하지 않지만 평균 유병기간이 더 짧았고 치료 전 PANSS 평균 점수가 더 낮았으며 특히 일반정신병리 척도 점수 역시 상대적으로 큰 차이를 보이며 낮게 나타났다. 또한 증가군에서 치료 전 혈장 BDNF 농도가 더 높은 것으로 나타났다. 통계적으로 유의하지는 않았으나, 치료반응군과 BDNF 증가군 각각에서 치료 전 혈장 BDNF 농도가 더 높다는 점이나, BDNF 증가군에서 만성도나 증상의 심각도가 더 낮은 경향이 있다는 점은 기존의 연구 결과들과도 연관되는 부분이다.

본 연구의 가장 큰 제한점은 적은 표본수로 인해 연구 결과의 통계적 유의성 판단에 어려움이 있다는 점이다. 또한 치료 후 임상 증상 호전 및 혈장 BDNF 농도 변화를 측정하는 시점이 치료 종료 후 7일 후 1회로 한정되어 있

어 이후의 변화 여부를 추적할 수 없었던 점 등도 중요한 한계점으로 보인다. 그러나 이러한 한계에도 불구하고 rTMS 치료가 혈장 BDNF 농도에 미치는 영향에 대해 정신분열병 환자를 대상으로 시행된 첫 연구라는 점에서는 의미가 있다고 하겠다.

요약하면, 치료저항성의 정신분열병 환자에게 부가적으로 rTMS를 시행하였을 때, 통계적으로 유의한 증상의 호전이 보고되지 않았으며 혈장 BDNF 농도의 증가 역시 통계적으로 유의하지 않았다. 상관관계 분석에서 유병기간이 길수록 치료 후 양성 증상의 호전이 적었고, 치료 전 음성 증상이 심할수록 치료 후 혈장 BDNF 증가율이 낮았다. 치료 반응군과 치료 비반응군, 혈장 BDNF 증가군과 감소군 사이의 통계적인 차이는 발견되지 않았다. 상관관계 분석이나, 비록 통계적으로 유의하지는 않으나 하위집단분석 결과를 통해 볼 때 rTMS 시행 후 혈장 BDNF의 증가는 질환의 만성도와 치료저항성의 경향 등과 연관되어 있을 가능성이 있으나 이는 적은 수의 표본으로부터 도출된 결과이므로 그 통계적 의미는 약하다고 판단되며 이는 추후 보다 확장된 연구를 통해 증명되어야 할 것으로 보인다. 또한 본 연구 결과로는 rTMS의 치료효과의 기전이 체내 BDNF 농도에 직접적인 변화를 일으키는 것으로 보기는 어려우나, 이는 적은 표본수의 한계 또는 측정시점의 문제 등으로 인한 결과일 가능성도 있으며, 특히 통계값이 유의수준에 비교적 가깝게 나타난 결과들의 해석에는 주의를 요할 것으로 생각된다. 우울증 환자군에서와 같이 rTMS 치료가 말초혈 BDNF의 상승을 일으키고 이것이 증상 회복을 나타내는 표지자가 될 수 있을지의 여부는 추후 연구를 통해 밝혀져야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : BDNF · 반복적 경두개자극술 · PANSS · CDSS · 치료저항성 정신분열병.

참고문헌

1. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995;270:593-598.
2. Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1144:97-112.
3. Pillai A. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in the pathogenesis and novel pharmacotherapy of schizophrenia. *Neurosignals* 2008;16:183-193.
4. Angelucci F, Brené S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry* 2005;10:345-352.
5. Marenco S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 2000;12:501-527.
6. Knable MB, Barci BM, Webster MJ, Meador-Woodruff J, Torrey EF; Stanley Neuropathology Consortium. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry* 2004;9:609-620, 544.
7. Russo-Neustadt A. Brain-derived neurotrophic factor, behavior, and new directions for the treatment of mental disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003;8:109-118.
8. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:73-83.
9. Durany N, Michel T, Zöchling R, Boissl KW, Cruz-Sánchez FF, Riederer P, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res* 2001;52:79-86.
10. Iritani S, Niizato K, Nawa H, Ikeda K, Emson PC. Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:801-807.
11. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2002;110:249-257.
12. Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci Lett* 2005;382:27-32.
13. Pirildar S, Gönül AS, Taneli F, Akdeniz F. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:709-713.
14. Buckley PF, Pillai A, Evans D, Stirewalt E, Mahadik S. Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2007;91:1-5.
15. Shimizu E, Hashimoto K, Watanabe H, Komatsu N, Okamura N, Koike K, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neurosci Lett* 2003;351:111-114.
16. Lee BH, Kim YK. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor, not nerve growth factor-Beta, in schizophrenia patients with better response to risperidone treatment. *Neuropsychobiology* 2009;59:51-58.
17. Yoshimura R, Hori H, Sugita A, Ueda N, Kakihara S, Umene W, et al. Treatment with risperidone for 4 weeks increased plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels, but did not alter plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:

- 1072-1077.
18. Brunelin J, Poulet E, Bediou B, Kallel L, Dalery J, D'Amato T, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;81:41-45.
 19. Chibbaro G, Daniele M, Alagona G, Di Pasquale C, Cannavò M, Rapisarda V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005;383:54-57.
 20. d'Alfonso AA, Aleman A, Kessels RP, Schouten EA, Postma A, van Der Linden JA, et al. Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:77-79.
 21. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999;46:130-132.
 22. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 2000;355:1073-1075.
 23. Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 2005;58:97-104.
 24. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:49-56.
 25. Horacek J, Brunovsky M, Novak T, Skrdlantova L, Klirova M, Bubenikova-Valesova V, et al. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 2007;55:132-142.
 26. Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:188-191.
 27. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-1403.
 28. Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 2004;34:1157-1163.
 29. Rollnik JD, Seifert J, Huber TJ, Becker H, Panning B, Schneider U, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in a patient with treatment-resistant schizoaffective disorder. *Depress Anxiety* 2001;13:103-104.
 30. Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:354-357.
 31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Text Revision ed. Washington DC: American Psychiatric Association;2000.
 32. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-796.
 33. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132-191.
 34. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
 35. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
 36. Kim YK, Won SD, Lee KM, Choi HS, Jang HS, Lee BH, et al. A Study on the reliability and validity of the Korean version of the Calgary depression scale for schizophrenia (K-CDSS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;44:446-455.
 37. Montagne-Larmurier A, Etard O, Razafimandimby A, Morello R, Dollfus S. Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency rTMS guided by cerebral imaging: a 6 month follow-up pilot study. *Schizophr Res* 2009;113:77-83.
 38. Lang UE, Hellweg R, Gallinat J, Bajbouj M. Acute prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: no effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in serum. *J Affect Disord* 2008;107:255-258.
 39. Lang UE, Bajbouj M, Gallinat J, Hellweg R. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;187:56-59.
 40. Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:52-59.
 41. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Rossini PM, et al. Effect of repetitive transcranial

- magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord* 2006;91:83-86.
42. Okamoto T, Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Inoue Y, et al. Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:1185-1190.
43. Hori H, Yoshimura R, Yamada Y, Ikenouchi A, Mitoma M, Ida Y, et al. Effects of olanzapine on plasma levels of catecholamine metabolites, cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:21-27.