

## 경두개 자기 자극이 인지 기능에 미치는 영향

가톨릭대학교 의생명건강과학과,<sup>1</sup> 가톨릭 중앙의료원 의생명산업연구원,<sup>2</sup> 가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실<sup>3</sup>  
이 상 민<sup>1,2</sup> · 채 정 호<sup>1,2,3</sup>

### Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Cognitive Function

Sang Min Lee, BS,<sup>1,2</sup> Jeong-Ho Chae, MD<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical & Health Science, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Institute of Biomedical Industry, Catholic Medical Center, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a safe, noninvasive and useful technique for exploring brain function. Especially, for the study of cognition, the technique can modulate a cognitive performance if the targeted area is engaged, because TMS has an effect on cortical network. The effect of TMS can vary depending on the frequency, intensity, and timing of stimulation. In this paper, we review the studies with TMS targeting various regions for evaluation of cognitive function. Cognitive functions, such as attention, working memory, semantic decision, discrimination and social cognition can be improved or deteriorated according to TMS stimulation protocols. Furthermore, potential therapeutic applications of TMS, including therapy in a variety of illness and research into cortical localization, are discussed.

**Key Words** Transcranial magnetic stimulation · Cognition.

Received: April 26, 2016 / Revised: May 27, 2016 / Accepted: June 3, 2016

Address for correspondence: Jeong-Ho Chae, MD

Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6083, Fax: +82-2-594-3870, E-mail: alberto@catholic.ac.kr

## 서 론

경두개 자기 자극(transcranial magnetic stimulation, 이하 TMS)은 코일을 통해 생성된 자기장에 의해 기능하는 뇌 자극법이다. 이 자기장은 피험자에게 큰 고통을 주지 않고 두개골을 통과해 뇌 조직에 전기장을 생성하고, 신경세포의 과분극 혹은 탈분극을 유도할 수 있다. 비약물적, 비침습적인 방식이며 중심 부위를 밀리 초(millisecond) 단위로 자극할 수 있다는 장점이 있다.<sup>1)</sup>

TMS는 높은 해상도로 피질의 흥분성을 촉진 혹은 억제할 수 있기 때문에 특정 피질 구조의 기능을 탐색하고 구조와 기능 간의 관계를 조사하는 데 활용될 수 있는 기술이다. 그 자극 방식에 따라 인지 기능에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 기대되어 왔다.<sup>2)</sup> 그러나 TMS에 의한 인지 기능의 향상 혹은 억제를 보고한 연구는 많지만, 자극 빈도, 지속 시간, 과

제 수행 중 자극하는 시점 등에 따라 그 양상이 매우 다른 것으로 보고되고 있다.<sup>3)</sup>

TMS는 항우울 효과가 있다는 충분한 근거를 갖고 있으며, 2007년 FDA 승인을 받았지만, 우울증 이외에는 치료에 활용할 수 있는 프로토콜이 뚜렷이 정립되어 있지 않다.<sup>4)</sup> 따라서 우울증 이외의 정신과적 치료에 TMS를 활용하기 위해선 정상인을 대상으로 TMS 자극을 진행했을 때, 그 효과가 어떤 과정으로 인지 기능을 변화시키는지 연구가 더 필요하다.

본 종설에서는 정상인을 대상으로 인지 기능에 미치는 영향에 관해 연구한 문헌 73건을 찾았다. 이를 통해 두뇌 부위별로 자극한 각 프로토콜이 어떤 인지 능력을 변화시키는지 조명함으로써, TMS가 인지 기능에 미치는 영향을 정리하고 더 나아가 이러한 인지 변화를 임상적 치료, 연구 목적에 연결하는 것에 대해 개괄하고자 한다.

## 자극 방식에 따른 효과

TMS를 통해 인지 과제 수행능력을 변화시키는 방법에는 크게 두 가지가 있을 수 있다. 하나는 과제 수행에 필요한 영역의 신경 활동에 직접 영향을 가하는 방법이고, 다른 하나는 해당 영역을 방해하거나 돕는 부가적인 영역의 신경 활동에 영향을 주어 간접적으로 수행 능력을 변화시키는 방법이다.<sup>3)</sup> 또한, TMS가 처치되는 시점에 따라 온라인(on-line) TMS와 오프라인(off-line) TMS로 나뉜다. 인지 과제를 수행하는 동안 가해지는 TMS를 온라인 TMS라고 한다. 이는 널리 사용될 수 있으나 행동과 동시에 이루어지기 때문에 효과가 불명확하게 될 우려가 있다. 인지 과제를 수행하기 이전에 가해지는 오프라인 TMS는 이러한 난점이 없는 패러다임이며, TMS 이후에 나타나는 행동과 인지에서의 영향을 평가할 수 있다.<sup>5)</sup>

한 개의 자극이 적용되는 TMS를 단일파(single-pulse) TMS라 하며, 다양한 간격을 두고 짝을 이뤄 적용되는 TMS를 쌍파(paired-pulse) TMS라고 한다. 단일파 TMS는 두뇌 자극이 행동을 어떻게 변화시키는지 인과 관계를 연구할 때 유용하며,<sup>2)</sup> 쌍파 TMS는 자극 간 간격(interstimulus interval, 이하 ISI)에 따라 이후 반응을 억제 혹은 촉진할 수 있다는 장점이 있다.<sup>6)</sup>

TMS를 반복적으로 가하는 반복 경두개 자기 자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, 이하 rTMS) 프로토콜은 크게 단순 프로토콜(simple protocol)과 양식 프로토콜(patterned protocol)로 나눌 수 있다. 단순 프로토콜은 각각 자극이 일정한 ISI가 있는 프로토콜이며, 양식 프로토콜은 어떠한 양상이 존재하지만 일정한 ISI를 가지지 않는다.<sup>7)</sup>

단순 프로토콜의 효과는 자극 빈도, 강도, 지속 시간 등에 의해 다양할 수 있다. 이전 연구에 따르면 고빈도 자극( $\geq 5$  Hz)일 때는 대뇌 피질의 흥분성을 촉진하는 효과를 내고 저빈도( $\leq 1$  Hz)일 때는 억제하는 효과를 낸다.<sup>8,9)</sup> 이 바탕에는 고빈도 rTMS가 글루타민성(glutamatergic) 신경세포를 활성화하고,<sup>10)</sup> 저빈도 rTMS가 가바성(GABAergic) 신경세포를 선택적으로 활성화한다는 것을 시사하는 연구들이 있었다.<sup>11)</sup> 혈류 역학적으로 보았을 때도 지역 뇌 혈류(regional cerebral blood flow)가 고빈도 자극일 때 증가했고, 저빈도 자극일 때는 감소했다.<sup>12)</sup>

일반적으로 활용되는 양식 프로토콜으로 세타 돌발 자극(theta-burst stimulation, 이하 TBS)이 있다. 이는 해마에서 자연적으로 발생하는 세타파(4~7 Hz)의 빈도에 맞춘 프로토콜로서 한 차례에 3번의 자극을 50 Hz의 빈도로 자극하며, 매 200 ms마다 반복한다.<sup>13)</sup> TBS는 자극 방법에 따라 간헐적

세타 돌발 자극(intermittent TBS, 이하 iTBS), 연속적 세타 돌발 자극(continuous TBS, 이하 cTBS)으로 나뉜다. iTBS는 TBS를 2초 동안 매 10초 간격으로 반복해 총 190초 동안 진행하는 프로토콜이며, cTBS는 40초 동안 TBS를 연속해서 진행한다. 총 자극은 600 펄스로 같지만, 일반적으로 iTBS의 경우 대뇌 피질의 흥분성을 일시적으로 증가시키며, cTBS의 경우 대뇌 피질의 흥분성을 낮춘다.<sup>14)</sup>

## 자극 부위에 따른 인지 기능에의 영향

### 전두엽

전두엽 중에서도 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, 이하 DLPFC)은 많은 연구에서 TMS의 주요 표적이 되어온 피질 영역이다. 특히 변연계(limbic system)를 비롯한 다양한 영역과 시냅스 상으로 연결되어 있기 때문에 DLPFC 자극은 기억력, 주의 과정,<sup>15)</sup> 환경에 따른 반응과 행동 조절<sup>16)</sup> 등 다양한 인지 과정에 영향을 끼칠 수 있다. 또한, DLPFC는 우울증 치료에서 표적이 되는 위치이기도 하다(Table 1).<sup>17)</sup>

### 저빈도

전두엽을 저빈도로 자극하는 것은 기억<sup>18,19)</sup>이나 반응<sup>20)</sup> 같은 단순한 인지 과정부터 타인의 정신 상태를 추론<sup>21,22)</sup>하고 스스로 수행 능력을 발전시키는<sup>23)</sup> 고등한 인지 행동까지 다양한 수행 능력에 영향을 미칠 수 있다.

단어를 제시받은 후 기억해 내는 과제에서 인식 시점의 좌측 DLPFC 자극(0.9 Hz)은 기억해 낸 단어의 수를 유의미하게 감소시켰다.<sup>18)</sup> 반면에 언어적, 비언어적인 인식 후 기억하기 전 중간 과정에 우측 DLPFC를 1 Hz 빈도로 자극한 경우 기억의 정확도가 증가했으며, 경도 인지 장애(mild cognitive impairment) 환자의 비언어적 기억 개선 효과도 있었다.<sup>19)</sup> 그림과 단어를 보고 일치하는지 판단하는 과제에서도 브로카 영역(Broca's area)을 1 Hz 빈도로 자극하자 반응 시간이 단축되었다.<sup>24)</sup>

기억 능력 외에 단순한 반응에서도 차이가 나타난다. 정지 신호가 나타나면 반응을 보류해야 하는 과제에서 우측 하전 두회(inferior frontal gyrus, 이하 IFG)를 1 Hz 빈도로 처치 받은 후 수행했을 때, 정지 신호에 더 늦게 반응했다. 하지만 우측 dorsal premotor cortex(이하 PMd)를 자극했을 때는 올바른 반응에 대한 반응 시간이 단축되었다. 이는 전두엽 내에서 두 영역을 기능적으로 분리할 수 있음을 시사한다.<sup>20)</sup> 과제 수행 방식이 변하는 경우도 있다. 임의 순서의 배열을 만들려고 할 때 일반적인 순서로 수열을 만드는 경향이 있는데, 좌측 DLPFC를 1 Hz 빈도로 자극하자 이러한 편향성이 감

**Table 1.** Studies with transcranial magnetic stimulation targeting frontal cortex

Reference	Category	Region	Hemisphere	Protocol	Paradigm	Task	Effect
Dräger et al. <sup>24)</sup>	Frontal cortex	Broca's area		1 Hz	OFF-line	Picture-word match	Improvement
Knoch et al. <sup>25)</sup>			DLPFC	Left	1 Hz	OFF-line	Random number generation
Kalbe et al. <sup>21)</sup>			Right	1 Hz	OFF-line	Theory of mind	Deterioration
Camus et al. <sup>28)</sup>			Right	1 Hz	OFF-line	Economic valuation	
Buckholz et al. <sup>29)</sup>			Left or right	1 Hz	OFF-line	Punishment behavior	
Skrdlantová et al. <sup>18)</sup>			Left	1 Hz	ON-line	Verbal working memory	Deterioration
Turriziani et al. <sup>19)</sup>			Right	1 Hz	ON-line	Recognition working memory	Improvement
Basso et al. <sup>26)</sup>			Bilateral	1 Hz	ON-line	Visuo-spatial planning	Deterioration
Solé-Padullés et al. <sup>39)</sup>			Left	5 Hz	OFF-line	Face-name memory	Improvement
Gaudeau-Bosma et al. <sup>32)</sup>			Left	10 Hz	OFF-line	N-back	Improvement
Kim et al. <sup>43)</sup>			Left	10 Hz	OFF-line	Stroop	Improvement
Vanderhasselt et al. <sup>42)</sup>			Left	10 Hz	OFF-line	Stroop	Improvement
Hwang et al. <sup>44)</sup>			Left	10 Hz	OFF-line	Visual attention	Improvement
Vanderhasselt et al. <sup>46)</sup>			Right	10 Hz	OFF-line	Task-switching	Improvement
Knoch et al. <sup>25)</sup>		Right	10 Hz	OFF-line	Random number generation		
Preston et al. <sup>33)</sup>		Bilateral	10 Hz	OFF-line	Working memory	Improvement	
Wagner et al. <sup>45)</sup>		Left	20 Hz	OFF-line	Divided attention	Deterioration	
Sandrini et al. <sup>30)</sup>		Left	10 Hz	ON-line	Verbal, spatial n-back	Deterioration	
Hawco et al. <sup>38)</sup>		Left	10 Hz	ON-line	Self-initiated memory	Deterioration	
Hawco et al. <sup>38)</sup>		Left	10 Hz	ON-line	Nonself-initiated memory	Improvement	
Hamidi et al. <sup>36)</sup>		Right	10 Hz	ON-line	Spatial working memory	Improvement	
Hamidi et al. <sup>36)</sup>		Left or right	10 Hz	ON-line	Spatial working memory	Deterioration	
Viggiano et al. <sup>40)</sup>		Left or right	10 Hz	ON-line	Object identification	Deterioration	
Manenti et al. <sup>37)</sup>		Left or right	10 Hz	ON-line	Face-name memory	Deterioration	
Manenti et al. <sup>31)</sup>		Left or right	10 Hz	ON-line	Sentence comprehension	Deterioration	
Koch et al. <sup>34)</sup>		Right	25 Hz	ON-line	Spatial working memory	Deterioration	
Blumenfeld et al. <sup>52)</sup>		Left	cTBS	OFF-line	Item recognition, memory	Improvement	
Kalla et al. <sup>54)</sup>		Right	cTBS	OFF-line	Visual search	Deterioration	
Turriziani et al. <sup>19)</sup>		Right	iTBS	ON-line	Recognition working memory	Deterioration	
Gagnon et al. <sup>51)</sup>		Left or right	Paired-pulse	ON-line	Recognition working memory	Improvement	
Smith et al. <sup>41)</sup>	FEF		Right	28 Hz	ON-line	Visually cued auditory attention	Deterioration
Wipfli et al. <sup>49)</sup>			Right	Paired-pulse	ON-line	Memory-guided saccade	Improvement
Debarnot et al. <sup>53)</sup>	Frontopolar		Left	iTBS	OFF-line	Prospective memory	Improvement
Chambers et al. <sup>20)</sup>	IFG		Right	1 Hz	OFF-line	Stop-signal inhibition	Deterioration
Pobric and Hamilton <sup>47)</sup>			Left	5 Hz	ON-line	Action understanding	Deterioration
Sakai et al. <sup>56)</sup>			Left	Paired-pulse	ON-line	Syntactic processing	Improvement
Bahlmann et al. <sup>27)</sup>	IFS			1 Hz	OFF-line	Task switching	Deterioration
Mattavelli et al. <sup>57)</sup>	mPFC		Left	2 pulses	ON-line	Implicit preference	
Krause et al. <sup>22)</sup>			Bilateral	1 Hz	OFF-line	Theory of mind (high EQ group)	Deterioration
Krause et al. <sup>22)</sup>			Bilateral	1 Hz	OFF-line	Theory of mind (low EQ group)	Improvement
Goh et al. <sup>23)</sup>	PMd		Left	1 Hz	OFF-line	Dual-task practice	Deterioration

**Table 1.** Studies with transcranial magnetic stimulation targeting frontal cortex (continued)

Reference	Category	Region	Hemisphere	Protocol	Paradigm	Task	Effect
Chambers et al. <sup>20)</sup>			Right	1 Hz	OFF-line	Response competition	Improvement
Stadler et al. <sup>48)</sup>			Left	10 Hz	ON-line	Action prediction	Deterioration
Cattaneo et al. <sup>55)</sup>		PMv	Left or right	Single-pulse	ON-line	Action understanding	Improvement
Herwig et al. <sup>35)</sup>		Premotor	Left	15 Hz	ON-line	Alphabet working memory	Deterioration
Blumenfeld et al. <sup>52)</sup>		VLPFC	Left	cTBS	OFF-line	Item recognition, memory	Deterioration

FEF : frontal eye field, IFG : inferior frontal gyrus, IFS : inferior frontal sulcus, mPFC : medial prefrontal cortex, PMd : dorsal premotor cortex, PMv : ventral premotor cortex, VLPFC : ventrolateral prefrontal cortex, EQ : emotional quotient

소했다.<sup>25)</sup>

정상적인 수행 능력 발전을 저하시킨 연구도 있다. 다양한 경로로 길을 찾고 스스로 학습하는 과제에서 수행하는 동안 양측 DLPFC를 1 Hz 빈도로 동시에 자극받은 경우, 전략의 변화가 감소했고 같은 반응을 반복하는 비율이 증가했다.<sup>26)</sup> 이중 과제를 수행할 때 두 과제가 유사한 인지 과정을 요구한다면 운동 학습을 개선시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 단일 과제를 할 때보다 이중 과제를 수행할 때 더 나은 수행 능력을 보였으나, 휴식 과정에서 배측 전운동 피질(PMd)을 1 Hz 빈도로 자극한 경우 이러한 개선 효과가 사라졌다.<sup>23)</sup> 이와 유사하게 상황에 따르게 다르게 반응해야 하는 이중 과제를 수행하기 전 좌측 앞쪽 하전두구(inferior frontal sulcus)를 1 Hz 빈도로 자극하자 오답률이 유의미하게 증가했다. 단순한 이중 과제에서는 큰 차이가 없었으나 복잡한 이중 과제일 때 큰 차이가 있었다.<sup>27)</sup> 외측 전두엽이 인지 조절에 미치는 과정에 관해서는 논쟁의 여지가 있으나, 이러한 결과들은 각각 영역들이 구분되어 인지 과정을 보충하고 있음을 시사한다.

저빈도 자극은 복잡한 인지 기능에도 영향을 미친다. 타인의 정신 상태를 추론하는 마음 이론(Theory of Mind, 이하 ToM) 연구에서는 똑같이 내측 전전두피질(medial prefrontal cortex, mPFC)을 1 Hz 빈도로 자극했으나 대상자의 정서지능(emotional quotient, 이하 EQ)에 따라 결과가 달랐다. 높은 EQ 군에서는 정서적 ToM이 감소했으며, 낮은 EQ 군에서는 증가했다. 이는 대상에 따라 해당 뇌 영역의 활성화도가 다르며, 같은 프로토콜에 대해 반대 결과가 나올 수 있음을 시사한다.<sup>22)</sup> 음식의 경제적인 가치를 판단할 때도 우측 DLPFC를 1 Hz 빈도로 자극하자 같은 것에 대해 더 낮은 가치를 매겼다.<sup>28)</sup> 짧은 시나리오를 듣고 해당 인물이 그 행동에 대해 얼마나 벌 받아야 하는지 판단하고, 얼마나 도덕적 책임을 가져야 하는지 판단하는 과제에서 좌측 혹은 우측 DLPFC를 1 Hz 빈도로 자극받은 경우 벌을 받아야 한다고 생각하는 정도가 감소했다. 감소 효과는 죄를 범했지만 그를 정당화시키는 이야기가 없는 경우에만 발생했다.<sup>29)</sup>

**고빈도**

고빈도 자극 중 대부분의 온라인 TMS는 과제 도중 혼선을 주어 수행 능력을 저하시켰고,<sup>30)31)</sup> 오프라인 TMS는 과제 수행 전에 해당 영역을 활성화해 수행 능력을 개선했다.<sup>32)33)</sup>

먼저, 전두엽 영역을 고빈도로 자극해 기억과 주의력에 변화를 야기한 연구가 있다. 기억과 관련된 수행 능력은 주로 기억을 유지하거나 되찾는 단계의 자극때문에 저하되었다. 기억을 유지하는 중간 과정 중에 DLPFC를 고빈도(10, 25 Hz)로 자극했을 시 반응 시간이 지연되었으며,<sup>30)34)</sup> 좌측 전전두엽을 15 Hz 빈도로 자극한 경우에는 오답률이 증가했다.<sup>35)</sup> 그러나 기억을 바탕으로 위치를 판단하는 반응에서는 수행 능력이 개선되었다.<sup>36)</sup> 또한, 기억을 되찾을 때 전략을 사용하느냐, 사용하지 않느냐에 따라서 관련된 영역이 달랐다. 전략을 사용하는 군은 우측 DLPFC를 10 Hz 빈도로 자극 시 기억의 정확도가 감소했으며, 전략을 사용하지 않는 군은 좌측 DLPFC를 자극 시 정확도가 감소했다.<sup>37)</sup> 다른 연구에서 반대 결과가 있었으나, 자신과 연관된 기억을 습득하는 과정 중 자극된다는 면에서 차이가 존재했다.<sup>38)</sup> TMS를 처치 받기 전후를 비교했을 때, 좌측 DLPFC를 10 Hz로 자극하자 작업 기억력이 개선되었으며 양측 DLPFC를 자극한 경우에도 개선 효과가 있었다.<sup>32)33)</sup> 치매는 아니지만 기억력이 저하된 노인을 대상으로 좌측 DLPFC를 5 Hz 빈도로 자극한 후 얼굴과 이름의 짝을 제시하는 기억 능력을 평가했을 때도 수행 능력이 개선되었다.<sup>39)</sup>

점점 해상도가 높아지는 물체를 식별할 때 좌측 DLPFC를 10 Hz 빈도로 자극하면 반응 시간이 지연되었다.<sup>40)</sup> 청각적 공간 주의 과제를 수행할 때 미리 나타나는 단서 신호는 수행 능력을 개선시킨다. 하지만 단서가 나타날 때 우측 전두안구영역(frontal eye field, 이하 FEF)을 28 Hz 빈도로 자극하자 그 개선 효과가 억제되었다.<sup>41)</sup> 선택적 주의, 인지적 유연성을 측정하는 스트룹 과제(stroop task)에서 좌측 DLPFC를 10 Hz 빈도로 자극하고 전과 후를 비교했을 때 반응 시간이 단축되었으며,<sup>42)</sup> 나이 든 참가자의 좌측 DLPFC를 5일 동안 5 Hz 빈도로 처치한 경우에도 스트룹 과제의 수행 능력이 개선되었다.<sup>43)</sup> 이외에도 좌측 DLPFC에 고빈도 자극을 가했

을 때 주의 조절이 개선된 예가 있었다.<sup>44)</sup>

시각적, 청각적 자극에 동시에 반응하는 이중 과제에서도 좌측 DLPFC를 20 Hz 빈도로 자극받은 후 수행했을 때, 시각 자극에 대한 반응 시간이 지연되었다.<sup>45)</sup> 그러나 다른 비슷한 이중 과제를 수행하는 연구에서는 우측 DLPFC를 10 Hz 빈도로 자극받은 후 수행했을 때, 반대로 청각 자극에 대한 반응 시간이 단축되었다.<sup>46)</sup>

기억력과 주의력 이외에도 다양한 인지 능력 변화를 관찰한 연구가 있다. 상자를 드는 행동을 보고 무게를 예측할 때, 좌측 IFG를 5 Hz 빈도로 자극한 경우 대조군보다 예측 능력이 저하되었다.<sup>47)</sup> 이와 유사하게 행동을 보여주다가 1초간 가려졌을 때 10 Hz 빈도의 좌측 PMd 자극을 처치한 연구가 있다. 이 자극은 가려진 동안 일어난 행동을 맞추려 할 때 오답률을 유의미하게 증가시켰다.<sup>48)</sup> 문장과 그림의 뜻이 일치하는지 판단할 때, 문장의 의미에 문제가 있는 경우 좌측 DLPFC를 10 Hz 빈도로 자극했을 때 반응 시간이 지연되었다. 반대로 문장의 구조에 문제가 있는 경우 우측 DLPFC를 자극해야 반응 시간이 지연되었다.<sup>31)</sup>

#### 기타 프로토콜

단일파 혹은 쌍파 자극은 대부분 온라인 TMS로 이루어진다. 기억에 의존해 눈을 움직여야 하는 과제에서 우측 FEF를 시작과 동시에 ISI 50 ms로 쌍파 자극하자 수행 능력이 개선되었다.<sup>49)</sup> 이 같은 결과는 적절한 수행 능력의 개선을 위해서 어느 정도 대뇌 피질 영역 활성화가 선행되어야 함을 시사한다.<sup>50)</sup> 같은 ISI 15 ms의 쌍파 자극일지라도 기억의 과정 중 부호화 중일 때는 좌측 DLPFC, 되찾는 중일 때는 우측 DLPFC를 자극해야 반응 시간이 단축되었다.<sup>51)</sup> 비언어적 기억의 중간 과정에 우측 DLPFC를 보통의 iTBS 프로토콜로 자극했을 시 기억의 정확도가 감소했고, 이것은 1 Hz의 저빈도 자극하였을 때와는 반대의 결과였다.<sup>19)</sup> 각 항목이 구체적인지 추상적인지 판단하고 기억하는 과제에서는 좌측 DLPFC를 30 초 동안 cTBS 자극하자 인식의 정확도가 증가했고 반응 시간이 단축되었으며 기억한 항목의 수가 증가했다. 같은 프로토콜로 좌측 복외측 전전두피질(ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC)을 자극한 경우 반대로 저하되었다.<sup>52)</sup> 가상 현실 기기를 통해 동일한 체험을 반복하고 미래지향적 기억(prospective memory) 정도를 측정하는 과제에서 좌측 전두극 피질(frontopolar cortex)를 iTBS 자극한 경우에만 점수가 증가했다. cTBS 자극은 유의미한 차이가 없었다.<sup>53)</sup>

단순한 주의력 변화의 예도 존재한다. 하나 이상의 특징을 가진 대상을 구별하는 시각 과제에서 우측 DLPFC를 20초 동안 cTBS 자극한 후 수행할 때, 수행 능력이 저하되었다.<sup>54)</sup>

손이나 발의 행동을 보고 같은 행동을 찾는 과제에서 시작과 동시에 복측 전운동 피질(ventral premotor cortex, PMv)을 단일 펄스 자극하자 반응 시간이 단축되었다.<sup>55)</sup> 또한, 문장이 구조적으로 맞는지 판단할 때, 문장이 제시되고 150 ms 후 좌측 IFG를 쌍파(ISI 2 ms) 자극하자 반응 시간이 단축되었다.<sup>56)</sup> 음식에 대한 암묵적 성향을 점수로 기록하는 과제에서는 음식이 나타났을 때 2 펄스의 자극을 처치한 경우 맛있는 음식에 대한 선호도가 높아졌다. 특히 음식에 대한 선호도 간의 차이가 크게 없는 그룹일수록 그 정도가 두드러지게 나타났다.<sup>57)</sup>

#### 두정엽

후두정피질(posterior parietal cortex, 이하 PPC)은 여러 구분된 피질 영역을 포함하고 있으며 주의력을 포함한 감각운동과 연관되어 있다.<sup>58)</sup> PPC 영역 중에서 하두정소엽(inferior parietal lobule, 이하 IPL)은 전두엽과 두정엽의 네트워크상에서 중요한 영역으로, 브로드만 영역(Brodmann area) 40과 39에 해당하는 앞쪽의 연상회(supramarginal gyrus, 이하 SMG), 뒤쪽의 각회(angular gyrus, 이하 ANG)로 구성된다. 이 두 영역은 단어의 음운에 집중할 때와 의미에 집중할 때 각각 SMG와 ANG가 활성화되는 식으로 기능적 구분이 가능하다고 알려졌다.<sup>59)</sup> 특히 ANG는 의미 처리, 읽기, 주의, 공간 인지, 사회 인지 등과 연관되어 있다(Table 2).<sup>60)</sup>

#### 저빈도

두정엽의 저빈도 자극은 주로 주의와 관련된 인지 능력을 저하시킬 수 있다. 예를 들어, 시각적으로 보고 각도를 구별하는 과제에서 우측 상부 두정내구(intraparietal sulcus, IPS)를 1 Hz 빈도로 과제 수행 도중 혹은 수행 직전에 자극했을 때, 반응 시간이 지연되었다.<sup>61)</sup> 그림의 좌우를 구분하는 과제에서도 좌측 ANG를 1 Hz 빈도로 자극받은 경우 식별의 정확도가 감소했으며,<sup>62)</sup> 어떤 그림인지 맞추는 과제와 연관이 가장 큰 것을 고르는 과제에서도 수행 능력이 약화되었다.<sup>63)</sup> 또한, 좌우 반구의 기능적 차이도 존재한다. 이전에 주어진 단서가 시각적 주의력에 어떤 영향을 미치는지 알아보는 연구에서 일반적으로 단서를 주면 반응 시간이 단축되었지만, 좌측 PPC를 1 Hz 빈도로 자극받은 군은 단서를 받고도 반응이 개선되지 않았으며, 우측 PPC를 자극받은 군에서는 잘못된 단서를 받을 때 그에 의해 억제되는 효과가 더 컸다.<sup>64)</sup> 사진을 보고 스스로인지 다른 사람인지 구분하는 과제에서도 우측 IPL을 1 Hz 빈도로 자극받은 후 수행할 때, 자신의 얼굴을 감지하는 민감성이 저하되었다.<sup>65)</sup>

주어진 단어와 조작 측면에서 유사한 단어를 찾는 과제에

**Table 2.** Studies with transcranial magnetic stimulation targeting parietal, temporal and occipital cortex

Reference	Category	Region	Hemisphere	Protocol	Paradigm	Task	Effect
Hirstein et al. <sup>62)</sup>	Parietal Cortex	ANG	Left	1 Hz	OFF-line	Left-right discrimination	Deterioration
Davey et al. <sup>63)</sup>			Left	1 Hz	OFF-line	Picture-word matching	Deterioration
Lou et al. <sup>77)</sup>			Left or right	Single-pulse	ON-line	Self-reference	Deterioration
Hartwigsen et al. <sup>74)</sup>			Left	5 pulses	ON-line	Speech comprehension	Deterioration
Ishibashi et al. <sup>66)</sup>	IPL		Left	1 Hz	OFF-line	Semantic decision	Deterioration
Uddin et al. <sup>45)</sup>			Right	1 Hz	OFF-line	Self-other discrimination	Deterioration
Ritterband-Rosenbaum et al. <sup>48)</sup>			Right	10 Hz	ON-line	Sense of agency	Deterioration
Kirschen et al. <sup>75)</sup>			Left	3 pulses	ON-line	Phonological memory	Improvement
Sack et al. <sup>61)</sup>	IPS		Right	1 Hz	OFF-line	Angle discrimination	Deterioration
Sack et al. <sup>61)</sup>			Right	1 Hz	ON-line	Angle discrimination	Deterioration
Luber et al. <sup>67)</sup>	MPC		Left	5 Hz	ON-line	Alphabet working memory	Improvement
Kiyonaga et al. <sup>64)</sup>	PPC		Left	1 Hz	OFF-line	Cued attention	Deterioration
Kiyonaga et al. <sup>64)</sup>			Right	1 Hz	OFF-line	Cued attention	Deterioration
Babiloni et al. <sup>70)</sup>			Left or right	20 Hz	ON-line	Visuospatial attention	Deterioration
Koch et al. <sup>34)</sup>			Right	25 Hz	ON-line	Spatial working memory	Deterioration
Cooper et al. <sup>73)</sup>			Right	3 pulses	ON-line	Attentional blink	Improvement
Cattaneo, Rota, et al. <sup>71)</sup>			Left	Single-pulse	ON-line	Letter discrimination	Improvement
Cattaneo et al. <sup>72)</sup>			Left	Single-pulse	ON-line	Letter discrimination	Improvement
Pitcher et al. <sup>69)</sup>	SC		Right	10 Hz	ON-line	Expression recognition	Deterioration
Pitcher et al. <sup>69)</sup>			Right	Paired-pulse	ON-line	Expression recognition	Deterioration
Cattaneo et al. <sup>55)</sup>	SMG		Left	Single-pulse	ON-line	Action understanding	Improvement
Stoeckel et al. <sup>74)</sup>			Left	Single-pulse	ON-line	Word recognition	Improvement
Ishibashi et al. <sup>66)</sup>	Temporal cortex	ATL	Left	1 Hz	OFF-line	Semantic decision	Deterioration
Pobric et al. <sup>86)</sup>			Left	1 Hz	OFF-line	Semantic decision	Deterioration
Gallate et al. <sup>89)</sup>			Left	1 Hz	ON-line	False memory	Improvement
Tadin et al. <sup>87)</sup>	MT/V5		Left	1 Hz	OFF-line	spatial suppression	Improvement
Kalla et al. <sup>54)</sup>			Right	cTBS	OFF-line	Visual search	Improvement
Ellison et al. <sup>96)</sup>			Left	5 pulses	ON-line	Visual search	Deterioration
Ellison et al. <sup>96)</sup>			Left	5 pulses	ON-line	Visual search	Improvement
Davey et al. <sup>63)</sup>	pMTG		Left	1 Hz	OFF-line	Picture-word matching	Deterioration
Stolk et al. <sup>90)</sup>		STS	Right	1 Hz	OFF-line	Communicative action	Deterioration
Cattaneo et al. <sup>55)</sup>			Left	Single-pulse	ON-line	Action understanding	Improvement
Campanella et al. <sup>85)</sup>	TP		Right	1 Hz	OFF-line	Picture-word match	Deterioration
Dräger et al. <sup>24)</sup>		Wernicke's area		Right	1 Hz	OFF-line	Picture-word match
Mottaghy et al. <sup>97)</sup>				20 Hz	OFF-line	Picture naming	Deterioration
Sparing et al. <sup>94)</sup>				20 Hz	OFF-line	Picture naming	Improvement
Pitcher et al. <sup>95)</sup>	Occipital cortex	OFA	Right	10 Hz	ON-line	Face recognition	Deterioration
Pitcher et al. <sup>69)</sup>			Right	10 Hz	ON-line	Expression recognition	Deterioration
Pitcher et al. <sup>95)</sup>			Right	Paired-pulse	ON-line	Face recognition	Deterioration
Pitcher et al. <sup>69)</sup>			Right	Paired-pulse	ON-line	Expression recognition	Deterioration
Waterston and Pack <sup>88)</sup>	V1			1 Hz	OFF-line	Visual discrimination	Improvement
Waterston and Pack <sup>88)</sup>					cTBS	OFF-line	Visual discrimination
Saad et al. <sup>98)</sup>	V1/V2			5 pulses	ON-line	Short term memory	Deterioration
Vecchi et al. <sup>79)</sup>					Single-pulse	ON-line	Working memory
Vecchi et al. <sup>79)</sup>				Single-pulse	ON-line	Working memory, visual imagery	Improvement
Heinisch et al. <sup>91)</sup>	Junction	TPJ	Right	1 Hz	OFF-line	Face recognition	Improvement

**Table 2.** Studies with transcranial magnetic stimulation targeting parietal, temporal and occipital cortex (continued)

Reference	Category	Region	Hemisphere	Protocol	Paradigm	Task	Effect
Young et al. <sup>93)</sup>			Right	1 Hz	OFF-line	Moral judgement	
Giardina et al. <sup>92)</sup>			Left or right	1 Hz	OFF-line	Intention understanding	
Young et al. <sup>93)</sup>			Right	10 Hz	ON-line	Moral judgement	

ANG : angular gyrus, IPL : inferior parietal lobule, IPS : intraparietal sulcus, MPC : medial parietal cortex, PPC : posterior parietal cortex, SC : somatosensory cortex, SMG : supramarginal gyrus, ATL : anterior temporal lobe, pMTG : posterior middle temporal gyrus, STS : superior temporal sulcus, TP : temporal pole, OFA : occipital face area, TPJ : temporo-parietal junction

서 좌측 IPL을 1 Hz 빈도로 자극하면 전과 비교해 반응 시간이 지연되었다.<sup>66)</sup>

### 고빈도

이전에 나타났던 문자가 맞는지 판단하는 작업 기억 과제에서 기억을 유지하는 동안 내측 두정피질(medial parietal cortex)을 5 Hz 빈도로 자극하면 반응 시간이 단축되었으며 판단하는 도중 처치하면 정확도가 증가했다.<sup>67)</sup> 반면, 두정엽의 다른 영역을 자극할 때는 반대의 결과가 나타났다. 사각형이 나타나는 순서를 기억하고 판단하는 과제에서 기억 후 휴식 과정에 우측 PPC를 25 Hz 빈도로 자극하면 반응 시간이 지연되었다.<sup>34)</sup>

스스로 한 행동인지 아니면 외부적으로 조정되었는지 판단할 때 우측 IPL을 10 Hz 빈도로 자극하자 자신의 움직임이 아니었다고 판단하는 비율이 증가했다.<sup>68)</sup> 표정을 구별하는 과제에서도 표정이 나타났을 때 동시에 우측 SC를 10 Hz 빈도 자극하자 수행 능력이 감소했다.<sup>69)</sup> 신호를 인식하는 한계 시간의 반 동안만 보여준 후 반응하는 과제에서 신호를 받을 때 좌측 혹은 우측 PPC를 20 Hz 빈도로 자극하자 인지한 신호의 수가 감소했고 반응 시간도 지연되었다.<sup>70)</sup>

### 기타 프로토콜

두정엽을 특정 시점에 자극했을 때는 언어적 능력에 영향을 미치는 경우가 많다. 40초간 알파벳 대문자를 보게 하다가 소문자가 제시될 때 자음인지 모음인지 판단하는 과제에서 소문자가 제시되는 시점에 좌측 PPC를 단일파 자극했을 때, 동일한 문자가 나온 경우에만 반응 시간이 단축되었다. 하지만 과제마다 500 ms씩만 문자를 보여주는 과제에서는 동일하지 않은 문자가 제시된 경우에만 반응 시간이 단축되었다.<sup>71)72)</sup> 또한, 빠르게 제시되는 항목들을 짧은 시간 동안 확인하는 과제에서는 시작한 후 우측 PPC에 3 펄스 자극을 가하자 정확도가 증가했으며, 상대적으로 자극 후 경과시간이 짧을수록 더 개선된 수행 능력을 보였다.<sup>73)</sup> 반대로, 잡음이 섞인 문장을 듣고 반복해서 말하는 과제에서는 문장이 들릴 때 5 펄스 자극을 가하자 쉽게 예측 가능한 어미에 대한 수행 능력이 감소되었다.<sup>74)</sup>

음운이 유사한 단어를 기억했다가 일치시키는 과제에서, 좌측 IPL에 3 펄스의 자극을 가하자 음운이 유사한 단어에 대해 반응하는 시간이 단축되었고 정확도도 증가했다.<sup>75)</sup> 두 단어를 듣고 음운이 같은지 판단하는 과제와 의미가 같은지 판단하는 과제에서도 시작한 지 180 ms 후에 좌측 SMG를 단일파 자극하자 반응 시간이 단축되었다.<sup>76)</sup> 손이나 발의 행동을 보고 같은 행동을 찾는 과제에서 시작과 동시에 좌측 SMG를 단일파 자극하자 반응 시간이 단축되었다.<sup>55)</sup> 형용사가 자기 혹은 친구와 어울리는지 판단할 때, 형용사가 나타난 후 160, 240, 480 ms 후에 좌측 ANG를 단일파 자극하자 자기 참조 효과(self-reference effect)가 저하되었고, 우측 ANG를 자극한 경우 480 ms에 자극했을 때만 저하되었다.<sup>77)</sup>

표정을 구별하는 과제에서 표정이 나타난 이후 각각 100 ms와 140 ms, 130 ms와 170 ms에 우측 SC를 쌍파(ISI 40 ms) 자극한 경우 정확도가 감소했다.<sup>69)</sup>

### 기타 뇌부위

시각 피질 중 일차 시각 피질(primary visual cortex, 이하 V1)의 대부분 뉴런은 시각 정보의 종류에 따라 선별적으로 반응하며,<sup>78)</sup> V1과 이차 시각 피질(secondary visual cortex, 이하 V2)은 심적 이미지의 유지와도 연관되어 있다.<sup>79)</sup> 오차 시각 피질(middle temporal visual area, 이하 V5/MT)은 속도, 방향 같은 시각적 움직임의 분석에 중요한 역할을 하는 영역이다.<sup>80)</sup> 또한, 우측 하후두회(inferior occipital gyrus 혹은 occipital face area, 이하 OFA)는 얼굴 지각에 필수적인 영역이며, 특히 얼굴에 연관된 반응은 우측 방추상 얼굴 영역(fusiform face area, FFA)과도 관련이 있다.<sup>81)</sup>

측두엽을 TMS로 자극하면 주로 의미 처리, 주의력 등에 변화가 일어나는데, 이는 주로 자극되는 부위인 좌측 전측두엽(anterior temporal lobe, 이하 ATL)이 의미 처리의 중추 역할을 하고<sup>82)</sup> 우측 상측두구(superior temporal sulcus, 이하 STS)는 사람 간의 의사소통에서 중요한 영역이기 때문이다.<sup>83)</sup>

이외에 측두엽과 두정엽의 경계에 위치한 측두두정 접합(temporo-parietal junction, TPJ)은 스스로와 다른 이를 구분하거나 마음을 추론하는 등 사회적 인지 행동과 연관되어 있다고 알려져 있다.<sup>84)</sup>

**저빈도**

그림과 단어가 일치하는지 판단하는 과제에서 베르니케 영역(Wernicke's area)을 1 Hz 빈도로 자극하자 반응 시간이 지연되었으며,<sup>24)</sup> 중측두회(middle temporal gyrus)를 1 Hz 빈도로 자극한 경우에도 반응 시간이 지연되었고, 그림과 연관이 적은 단어를 고르는 과제에서도 반응 시간이 지연되었다.<sup>63)</sup> 또한, 우측 측두극(temporal pole)을 1 Hz 빈도로 자극했을 때 그림과 단어를 연결하는 반응 시간이 지연되었다.<sup>85)</sup> 이와 유사하게 좌측 ATL을 1 Hz 빈도로 자극하자 사물을 명명하는 과제와 의미를 판단하는 과제에서 수행 능력이 저하되었다.<sup>86)</sup> 주어진 단어와 기능 측면에서 유사한 단어를 찾는 과제에서도 좌측 ATL을 1 Hz 빈도로 자극하자 전보다 반응 시간이 지연되었다.<sup>66)</sup>

단순한 주의력을 조절하기도 한다. 크기가 클수록, 강한 대비를 가진 양상의 움직임은 인지하기 힘든데, 좌측 V5/MT를 1 Hz 빈도로 자극하자 이 효과가 약해졌으며, 움직임을 더 잘 식별하게 되었다.<sup>87)</sup> 또, 자극 시 안내 섬광을 일으키는 V1 영역을 1 Hz 빈도로 자극하자 점차 선명해지는 그림을 식별하는 과제에서 반응 시간이 단축되었다.<sup>88)</sup>

조금 더 복잡한 인지 기능에 영향을 미친 예가 몇 가지 있다. 의미적으로 연관된 여러 단어를 들은 후, 듣지 않았던 단어를 들었다고 기억하는 것을 거짓 기억(false memory)이라고 하는데, 기억을 저장하고 유지하는 단계에 좌측 ATL을 1 Hz 빈도로 자극하자 거짓 기억(false memory)이 감소했다.<sup>89)</sup> 공동으로 가상 공간을 재현해 내는 의사소통 과제에서 우측 STS의 뒤쪽 영역을 1 Hz 빈도로 자극받고 과제를 수행하자 반응의 효율성이 저하되었다.<sup>90)</sup> 우측 TPJ에 1 Hz 빈도로 자극을 가한 경우 익숙한 얼굴 사진을 보다가 자신의 얼굴 사진을 볼 때 반응하는 시간이 단축되었다.<sup>91)</sup> 다른 이의 의도를 생각해야 하는 과제에서도 우측 TPJ를 1 Hz 빈도로 자극한 경우 다른 사람의 의도를 적대적으로 생각하는 빈도가 증가했고 그렇지 않다고 생각하는 빈도는 감소했다.<sup>92)</sup> 또한, 다른 사람의 행동이 도덕적으로 옳은지 판단하는 과제에서도 1 Hz 빈도의 오프라인 TMS 혹은 10 Hz 빈도의 온라인 TMS로 우측 TPJ를 억제하자 더 결과 중심적인 판단을 하게 되었다.<sup>93)</sup>

**고빈도**

20 Hz 빈도로 베르니케 영역을 자극한 직후 그림을 명명하는 반응 시간이 단축되었다.<sup>94)</sup> 얼굴 그림을 보고 달라졌는지 구별해 내는 과제에서 그림을 줄 때 동시에 우측 OFA를 10 Hz 빈도로 자극하자 얼굴 구분 능력이 저하되었다.<sup>95)</sup> 또한, 표정 구별 역시 정확도가 감소했다.<sup>69)</sup>

**기타 프로토콜**

손이나 발의 행동을 보고 같은 행동을 찾는 과제에서 시작과 동시에 좌측 STS를 단일 펄스로 자극하자 실행자가 같은 경우에만 한하여 반응 시간이 단축되었다.<sup>55)</sup> 또한, 움직임, 색상, 형태처럼 혼합된 조건을 가진 그림 중 답을 찾을 때 좌측 V5/MT를 그림이 제시되고 50 ms 간격으로 5 펄스의 자극을 가하자 움직임/형태가 혼합된 조건의 경우 반응 시간이 지연되었고, 색상/형태가 혼합된 조건에서는 반대로 반응 시간이 단축되었다.<sup>96)</sup> 이와 유사한 혼합된 조건의 과제에서도 우측 V5/MT를 cTBS로 20초 동안 자극하자 시간이 지날수록 수행 능력이 개선되었다.<sup>54)</sup>

얼굴 그림을 보고 달라졌는지 구별해 내는 과제에서 그림을 주고 나서 60 ms 후에 우측 OFA를 쌍파(ISI 40 ms) 자극하자 얼굴 구분이 저하되었다.<sup>95)</sup> 또한, 표정 구별 역시 같은 시기와 위치에 쌍파 자극하자 정확도가 감소했다.<sup>69)</sup> 프로토콜은 달랐으나 고빈도 자극 때와 같은 결과였다. 반면 V1을 cTBS 프로토콜로 40초 동안 자극하고 나자 빠르게 지나가는 그림의 방향 판단의 정확도가 증가했고 점차 선명해지는 그림의 방향을 판단하는 시간이 단축되었다.<sup>88)</sup> 그림이 나타나기 1000 ms 전 혹은 500 ms 전에 베르니케 영역을 단일파 자극하자 주어진 그림을 명명하는 시간이 단축되었다.<sup>97)</sup>

기억을 유지하는 과정의 초기에 V1/V2를 단일파 자극하자 정보를 기억해 내는 반응 시간이 지연되었다. 하지만 말기에 자극한 경우 기억해내는 시간과 정보를 바탕으로 상상하는 시간이 단축되었다.<sup>79)</sup> 이미지를 상상해서 기억하지 않고 단순히 단기 기억에 의존해 대비 정도를 판단하는 과제에서, 반응하기 전에 V1/V2에 5 펄스 자극을 받은 경우 반응 시간이 지연되었다.<sup>98)</sup>

**임상 적용**

TMS는 전자기 유도를 바탕으로 뇌의 기능을 발견하고 각기 다른 영역의 활성을 탐구하는 데 사용될 수 있어 감각, 운동, 인지 기능을 연구하는 데 유용하지만,<sup>99)</sup> 인지신경과학, 신경생리학, 정신의학, 신경학에서의 치료법이 될 가능성도 충분히 있다.<sup>100)</sup> TMS 자극은 시냅스 기능을 변화시키며,<sup>99)</sup> 특히 rTMS는 목표로 한 뇌 영역의 활성뿐만 아니라 인접한 뇌 네트워크의 활성까지 지속적으로 조절할 수 있다.<sup>100)</sup> 때문에 편측 무시, 이명, 우울증, 불안 장애, 환청 등 다양한 질환의 치료법이 될 수 있다.<sup>4)</sup> 따라서 앞에서 언급되었던 인지 기능의 개선 혹은 저하의 예에서 연결될 수 있는 질환인 알츠하이머병, 주의력 장애, 조현병 등을 중심으로 TMS의 임상 적용에 관해 논의해본다.

알츠하이머병(Alzheimer's disease, 이하 AD)에서의 TMS의 임상적 효력은 아직 불확실하다.<sup>101)</sup> 간이 정신 상태 검사 수치로 가벼운 AD 군과 심각한 AD 군을 나누어서 시각적 자극이 나타났을 때 20 Hz 빈도의 TMS를 처치했다. 가벼운 AD 군은 행동 명명의 정확도가 증가했고, 심각한 AD 군은 행동 명명, 물체 명명의 정확도가 모두 증가했다.<sup>102)</sup> 이어서 AD 환자에게 2주 혹은 4주간 좌측 DLPFC를 20 Hz 빈도로 자극한 연구에서도 문장을 올바르게 이해하는 횟수가 증가했으며, 이 효과는 rTMS 처치 후 8주까지 유지되었다.<sup>103)</sup> 저빈도와 고빈도의 효과를 비교하기 위해 AD 환자에게 5일 동안 연속으로 양측 DLPFC를 1 Hz 혹은 20 Hz 빈도로 처치한 경우, 20 Hz 빈도로 처치한 경우가 대조군과 1 Hz 빈도 처치군에 비해 모든 평가 척도에서 개선 효과를 보였다.<sup>104)</sup> AD 환자에게 2주 동안 좌측 DLPFC를 10 Hz 빈도로 자극한 결과, 10개의 인지 과제 중 8개의 인지 과제에서 개선 효과가 나타났다는 사례 보고<sup>105)</sup>와 DLPFC로의 오프라인 TMS 처치가 정상인의 인지 기능을 개선시킨다는 예를 종합해봤을 때,<sup>32)39)42)</sup> rTMS는 초기 AD 환자에게 유용할 가능성이 있다.

AD에 의해 영향받은 6개의 뇌 영역(브로카 영역, 베르니케 영역, 양측 DLPFC, 양측 체성감각연합영역)에 적합한 인지 훈련과 각 부위를 자극하는 10 Hz 빈도의 rTMS를 연계해 6주 동안 치료한 결과, 각종 평가에서 개선 효과를 보였다.<sup>106)</sup> 유사한 프로토콜로 진행된 이중 맹검법 연구에서도 개선 효과가 나타났다.<sup>107)</sup> 메타 분석 결과, 인지 훈련만을 수행한 AD 환자는 제한적인 개선 효과를 보였으므로,<sup>108)</sup> TMS의 활용은 의미 있는 방법일 수 있다.

주의력 결핍/과잉행동 장애(attention deficit/hyperactivity disorder, 이하 ADHD) 환자에게 단일 세션으로 우측 DLPFC를 20 Hz 빈도로 자극한 경우 주의력 지수가 증가했다.<sup>109)</sup> 같은 영역을 2주간 10 Hz 빈도로 자극한 경우에도 clinical global impression-improvement(CGI-I)와 ADHD-IV 척도 값이 개선되었다.<sup>110)</sup> ADHD 환자에게 21일 동안 1 Hz 빈도로 운동 영역을 자극해 원래 20 mg씩 복용하던 메틸페니데이트(methylphenidate)의 양을 10 mg로 줄이고 개선시켰다는 사례 보고도 있다.<sup>111)</sup> DLPFC에 가해진 고빈도의 rTMS가 좌측 미상핵(caudate nucleus)의 도파민 방출을 야기한다는 연구<sup>112)</sup>와 DLPFC를 고빈도 자극했을 때 주의력이 개선된다는 연구를 비추어 볼 때,<sup>42)43)</sup> 이는 TMS가 ADHD의 치료법이 될 수 있음을 암시한다.

작업 기억력의 저하는 조현병 환자에게 잘 나타나는 인지적 결함이다.<sup>113)</sup> 조현병 환자에게 4주간 양측 DLPFC를 20 Hz 빈도로 자극한 결과, 3-back 과제의 정확도가 증가했으며 이는 정상인과 비교할만한 정도의 개선 효과였다.<sup>114)</sup> 또한,

사회적 인지 중에서 표정 인식의 저하는 조현병 환자에게 잘 나타나는 특징인데,<sup>115)</sup> 조현병 환자에게 2주 동안 10 Hz 빈도로 좌측 DLPFC를 자극하자 표정을 보고 감정을 맞추는 과제의 수행 능력이 개선되었다.<sup>116)</sup>

이 외에도 일시적으로 병변을 만들어 질환의 원인을 추적한 예들이 있다. ATL이 위축된 의미 치매(semantic dementia) 환자는 의미 기억이 심각하게 나빠졌으며,<sup>117)</sup> 이와 같은 행동 방식은 특정 부위를 TMS 자극받은 정상인에게도 똑같이 나타날 수 있다. 그 예로 좌측 ATL을 1 Hz 빈도로 자극한 결과 사물을 명명하는 과제와 의미를 판단하는 과제에서 수행 능력이 저하되었다.<sup>86)</sup> 또한, 전두측두 치매나 자폐 스펙트럼 장애와 같이 특정 병리를 가진 환자가 정상인보다 거짓 기억을 더 잘 구별해 내는데,<sup>118)</sup> 이는 좌측 ATL을 rTMS로 일시적으로 억제하면 거짓 기억이 감소했다는 결과와 일치한다.<sup>89)</sup>

운동 신경 장애 환자는 잡고 사용하는 동작을 어려워하는데,<sup>119)</sup> 이는 잡고 사용할 때 활성화되는 영역이 IPL이라는 fMRI 결과<sup>120)</sup>와 1 Hz 빈도로 IPL을 TMS 처치했을 때, 사용법과 연관된 의미 연결 능력이 저하되었다는 결과<sup>66)</sup>는 운동 신경 장애 환자의 잡고 사용하는 능력의 저하가 사용법을 위한 지식과 밀접하게 연관되어 있음을 시사한다.

게르스트만 증후군(Gerstmann's syndrome)의 증상 중 하나인 좌우 혼동은 주로 좌측 ANG의 손상 후에 일어난다고 알려져 왔다.<sup>121)</sup> 이는 좌우를 구분하는 과제에서 좌측 ANG를 TMS로 억제했을 때와 일치하는 결과이다.<sup>62)</sup>

## 결론

비침습적이며 안전한 TMS는 인간의 뇌를 연구하기에 유용한 생리학적 도구이다. 일시적으로 뇌의 활성을 조절해 짧은 기간 동안 인지 기능에 영향을 줄 수 있으며, 반복적으로 처치하면 지속적으로 신경 세포의 가소성에 영향을 줄 수 있다. 하지만 어떤 프로토콜이 어떤 변화를 주는지 불명확하며 각 하위 집단마다 다른 효과를 낼 수 있으므로, 이 종설에서는 일반인 대상으로 수행된 연구를 중심으로 다양한 뇌 영역을 특정 프로토콜로 자극하면 인지에서 어떤 효과를 주는지 알아보았다. 기억력, 주의력 같은 단순한 인지 과정부터 타인의 마음을 추론하거나 도덕적 판단을 하는 고등한 인지 과정까지 영향을 주는 TMS는 더 나아가 다양한 인지 기능에 어려움을 겪는 환자들에게까지 적용될 수 있다. TMS는 약물, 정신 요법 등의 기초 치료방법 효율을 높이는 보조 치료법으로서 고려될만 하며, 이미 몇몇 질환들에서는 이러한 방법이 사용되고 있다. 따라서 앞으로의 연구는 더욱 확실하고 강력한 프로토콜의 개발과 동시에 다양한 하위 집단별 적용이 필

요할 것이며, 이것이 선행된다면 TMS는 인지 기능 개선에 큰 영향을 주는 치료 도구가 될 수 있을 것이다.

**중심 단어:** 경두개 자기자극·인지.

**Acknowledgments**

본 연구는 서울시 전략산업 지원사업(SS11008)의 지원에 의해 수행되었음.

**Conflicts of interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

- 1) Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:73-79.
- 2) 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.
- 3) Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage* 2014;85 Pt 3:961-970.
- 4) Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-2206.
- 5) Robertson EM, Théoret H, Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci* 2003;15:948-960.
- 6) Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 2000;9:S26-S32.
- 7) Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* 2010;3:95-118.
- 8) Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117(Pt 4):847-858.
- 9) 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.
- 10) Vlachos A, Müller-Dahlhaus F, Roskopp J, Lenz M, Ziemann U, Deller T. Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci* 2012;32:17514-17523.
- 11) Trippe J, Mix A, Aydin-Abidin S, Funke K, Benali A.  $\theta$  burst and conventional low-frequency rTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex. *Exp Brain Res* 2009;199:411-421.
- 12) 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.
- 13) Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res* 1986;368:347-350.
- 14) Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-206.
- 15) Barbas H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull* 2000;52:319-330.
- 16) Wood JN, Grafman J. Human prefrontal cortex: processing and

representational perspectives. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:139-147.

- 17) Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1367-1377.
- 18) Skrdlantová L, Horáček J, Dockery C, Lukavský J, Kopeček M, Preiss M, et al. The influence of low-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on memory for words but not for faces. *Physiol Res* 2005;54:123-128.
- 19) Turriziani P, Smirni D, Zappalà G, Mangano GR, Oliveri M, Cipolotti L. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:62.
- 20) Chambers CD, Bellgrove MA, Gould IC, English T, Garavan H, McNaught E, et al. Dissociable mechanisms of cognitive control in prefrontal and premotor cortex. *J Neurophysiol* 2007;98:3638-3647.
- 21) Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, et al. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex* 2010;46:769-80.
- 22) Krause L, Enticott PG, Zangen A, Fitzgerald PB. The role of medial prefrontal cortex in theory of mind: a deep rTMS study. *Behav Brain Res* 2012;228:87-90.
- 23) Goh HT, Lee YY, Fisher BE. Neural correlates of dual-task practice benefit on motor learning: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurosci* 2013;37:1823-1829.
- 24) Dräger B, Breitenstein C, Helmke U, Kamping S, Knecht S. Specific and nonspecific effects of transcranial magnetic stimulation on picture-word verification. *Eur J Neurosci* 2004;20:1681-1687.
- 25) Knoch D, Brugger P, Regard M. Suppressing versus releasing a habit: frequency-dependent effects of prefrontal transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex* 2005;15:885-887.
- 26) Basso D, Lotze M, Vitale L, Ferreri F, Bisiacchi P, Olivetti Belardinelli M, et al. The role of prefrontal cortex in visuo-spatial planning: A repetitive TMS study. *Exp Brain Res* 2006;171:411-415.
- 27) Bahlmann J, Beckmann I, Kuhlemann I, Schweikard A, Münte TF. Transcranial magnetic stimulation reveals complex cognitive control representations in the rostral frontal cortex. *Neuroscience* 2015;300:425-431.
- 28) Camus M, Halelamien N, Plassmann H, Shimojo S, O'Doherty J, Camerer C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex decreases valuations during food choices. *Eur J Neurosci* 2009;30:1980-1988.
- 29) Buckholz JW, Martin JW, Treadway MT, Jan K, Zald DH, Jones O, et al. From Blame to Punishment: Disrupting Prefrontal Cortex Activity Reveals Norm Enforcement Mechanisms. *Neuron* 2015;87: 1369-1380.
- 30) Sandrini M, Rossini PM, Miniussi C. Lateralized contribution of prefrontal cortex in controlling task-irrelevant information during verbal and spatial working memory tasks: rTMS evidence. *Neuropsychologia* 2008;46:2056-2063.
- 31) Manenti R, Cappa SF, Rossini PM, Miniussi C. The role of the prefrontal cortex in sentence comprehension: an rTMS study. *Cortex* 2008;44:337-344.
- 32) Gaudeau-Bosma C, Moullet V, Allard AC, Sidhoumi D, Bouaziz N, Braha S, et al. Effect of two weeks of rTMS on brain activity in healthy subjects during an n-back task: a randomized double blind study. *Brain Stimul* 2013;6:569-575.
- 33) Preston G, Anderson E, Silva C, Goldberg T, Wassermann EM. Effects of 10 Hz rTMS on the neural efficiency of working memory. *J Cogn Neurosci* 2010;22:447-456.
- 34) Koch G, Oliveri M, Torriero S, Carlesimo GA, Turriziani P, Calta-girone C. rTMS evidence of different delay and decision processes in a fronto-parietal neuronal network activated during spatial working memory. *Neuroimage* 2005;24:34-39.

- 35) Herwig U, Abler B, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich A, Grothe J, Spitzer M, et al. Verbal storage in a premotor-parietal network: evidence from fMRI-guided magnetic stimulation. *Neuroimage* 2003;20:1032-1041.
- 36) Hamidi M, Tononi G, Postle BR. Evaluating the role of prefrontal and parietal cortices in memory-guided response with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 2009;47:295-302.
- 37) Manenti R, Cotelli M, Calabria M, Maioli C, Miniussi C. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in retrieval from long-term memory depends on strategies: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Neuroscience* 2010;166:501-507.
- 38) Hawco C, Berlim MT, Lepage M. The dorsolateral prefrontal cortex plays a role in self-initiated elaborative cognitive processing during episodic memory encoding: rTMS evidence. *PLoS One* 2013;8:e73789.
- 39) Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, Molinuevo JL, Bargalló N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex* 2006;16:1487-1493.
- 40) Viggiano MP, Giovannelli F, Borgheresi A, Feurra M, Berardi N, Pizzorusso T, et al. Disruption of the prefrontal cortex function by rTMS produces a category-specific enhancement of the reaction times during visual object identification. *Neuropsychologia* 2008;46:2725-2731.
- 41) Smith DT, Jackson SR, Rorden C. Repetitive transcranial magnetic stimulation over frontal eye fields disrupts visually cued auditory attention. *Brain Stimul* 2009;2:81-87.
- 42) Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, D'haenen H. The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Exp Brain Res* 2006;169:279-282.
- 43) Kim SH, Han HJ, Ahn HM, Kim SA, Kim SE. Effects of five daily high-frequency rTMS on Stroop task performance in aging individuals. *Neurosci Res* 2012;74:256-260.
- 44) Hwang JH, Kim SH, Park CS, Bang SA, Kim SE. Acute high-frequency rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex and attentional control in healthy young men. *Brain Res* 2010;1329:152-158.
- 45) Wagner M, Rihs TA, Mosimann UP, Fisch HU, Schlaepfer TE. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex affects divided attention immediately after cessation of stimulation. *J Psychiatr Res* 2006;40:315-321.
- 46) Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C, Leyman L, D'haenen H. The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on intentional set switching. *Exp Brain Res* 2006;172:561-565.
- 47) Pobric G, Hamilton AF. Action understanding requires the left inferior frontal cortex. *Curr Biol* 2006;16:524-529.
- 48) Stadler W, Ott DV, Springer A, Schubotz RI, Schütz-Bosbach S, Prinz W. Repetitive TMS suggests a role of the human dorsal premotor cortex in action prediction. *Front Hum Neurosci* 2012;6:20.
- 49) Wipfli M, Felblinger J, Mosimann UP, Hess CW, Schlaepfer TE, Müri RM. Double-pulse transcranial magnetic stimulation over the frontal eye field facilitates triggering of memory-guided saccades. *Eur J Neurosci* 2001;14:571-575.
- 50) Gagnon G, Blanchet S, Grondin S, Schneider C. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex interferes with episodic encoding and retrieval for both verbal and non-verbal materials. *Brain Res* 2010;1344:148-158.
- 51) Gagnon G, Schneider C, Grondin S, Blanchet S. Enhancement of episodic memory in young and healthy adults: a paired-pulse TMS study on encoding and retrieval performance. *Neurosci Lett* 2011;488:138-142.
- 52) Blumenfeld RS, Lee TG, D'Esposito M. The effects of lateral prefrontal transcranial magnetic stimulation on item memory encoding. *Neuropsychologia* 2014;53:197-202.
- 53) Debarnot U, Crépon B, Orriols E, Abram M, Charron S, Lion S, et al. Intermittent theta burst stimulation over left BA10 enhances virtual reality-based prospective memory in healthy aged subjects. *Neurobiol Aging* 2015;36:2360-2369.
- 54) Kalla R, Muggleton NG, Cowey A, Walsh V. Human dorsolateral prefrontal cortex is involved in visual search for conjunctions but not features: a theta TMS study. *Cortex* 2009;45:1085-1090.
- 55) Cattaneo L, Sandrini M, Schwarzbach J. State-dependent TMS reveals a hierarchical representation of observed acts in the temporal, parietal, and premotor cortices. *Cereb Cortex* 2010;20:2252-2258.
- 56) Sakai KL, Noguchi Y, Takeuchi T, Watanabe E. Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnetic stimulation of Broca's area. *Neuron* 2002;35:1177-1182.
- 57) Mattavelli G, Zuglian P, Dabroi E, Gaslini G, Clerici M, Papagno C. Transcranial magnetic stimulation of medial prefrontal cortex modulates implicit attitudes towards food. *Appetite* 2015;89:70-76.
- 58) Clower DM, Hoffman JM, Votaw JR, Faber TL, Woods RP, Alexander GE. Role of posterior parietal cortex in the recalibration of visually guided reaching. *Nature* 1996;383:618-621.
- 59) Démonet JF, Price C, Wise R, Frackowiak RS. Differential activation of right and left posterior sylvian regions by semantic and phonological tasks: a positron-emission tomography study in normal human subjects. *Neurosci Lett* 1994;182:25-28.
- 60) Seghier ML. The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist* 2013;19:43-61.
- 61) Sack AT, Sperling JM, Prvulovic D, Formisano E, Goebel R, Di Salle F, et al. Tracking the mind's image in the brain II: transcranial magnetic stimulation reveals parietal asymmetry in visuospatial imagery. *Neuron* 2002;35:195-204.
- 62) Hirnstein M, Bayer U, Ellison A, Hausmann M. TMS over the left angular gyrus impairs the ability to discriminate left from right. *Neuropsychologia* 2011;49:29-33.
- 63) Davey J, Cornelissen PL, Thompson HE, Sonkusare S, Hallam G, Smallwood J, et al. Automatic and controlled semantic retrieval: tms reveals distinct contributions of posterior middle temporal gyrus and angular gyrus. *J Neurosci* 2015;35:15230-15239.
- 64) Kiyonaga A, Korb FM, Lucas J, Soto D, Egner T. Dissociable causal roles for left and right parietal cortex in controlling attentional biases from the contents of working memory. *Neuroimage* 2014;100:200-205.
- 65) Uddin LQ, Molnar-Szakacs I, Zaidel E, Iacoboni M. rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self-other discrimination. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2006;1:65-71.
- 66) Ishibashi R, Lambon Ralph MA, Saito S, Pobric G. Different roles of lateral anterior temporal lobe and inferior parietal lobule in coding function and manipulation tool knowledge: evidence from an rTMS study. *Neuropsychologia* 2011;49:1128-1135.
- 67) Luber B, Kinnunen LH, Rakitin BC, Ellsasser R, Stern Y, Lisanby SH. Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency- and time-dependent effects. *Brain Res* 2007;1128:120-129.
- 68) Ritterband-Rosenbaum A, Karabanov AN, Christensen MS, Nielsen JB. 10 Hz rTMS over right parietal cortex alters sense of agency during self-controlled movements. *Front Hum Neurosci* 2014;8:471.
- 69) Pitcher D, Garrido L, Walsh V, Duchaine BC. Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. *J Neurosci* 2008;28:8929-8933.
- 70) Babiloni C, Vecchio F, Rossi S, De Capua A, Bartalini S, Olivelli M, et al. Human ventral parietal cortex plays a functional role on visuospatial attention and primary consciousness. A repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Cereb Cortex* 2007;17:1486-1492.

- 71) Cattaneo Z, Rota F, Walsh V, Vecchi T, Silvanto J. TMS-adaptation reveals abstract letter selectivity in the left posterior parietal cortex. *Cereb Cortex* 2009;19:2321-2325.
- 72) Cattaneo Z, Rota F, Vecchi T, Silvanto J. Using state-dependency of transcranial magnetic stimulation (TMS) to investigate letter selectivity in the left posterior parietal cortex: a comparison of TMS-priming and TMS-adaptation paradigms. *Eur J Neurosci* 2008;28:1924-1929.
- 73) Cooper AC, Humphreys GW, Hulleman J, Praamstra P, Georson M. Transcranial magnetic stimulation to right parietal cortex modifies the attentional blink. *Exp Brain Res* 2004;155:24-29.
- 74) Hartwigsen G, Golombek T, Obleser J. Repetitive transcranial magnetic stimulation over left angular gyrus modulates the predictability gain in degraded speech comprehension. *Cortex* 2015;68:100-110.
- 75) Kirschen MP, Davis-Ratner MS, Jerde TE, Schraedley-Desmond P, Desmond JE. Enhancement of phonological memory following transcranial magnetic stimulation (TMS). *Behav Neurol* 2006;17:187-194.
- 76) Stoeckel C, Gough PM, Watkins KE, Devlin JT. Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex* 2009;45:1091-1096.
- 77) Lou HC, Luber B, Stanford A, Lisanby SH. Self-specific processing in the default network: a single-pulse TMS study. *Exp Brain Res* 2010;207:27-38.
- 78) Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 1988;240:740-749.
- 79) Cattaneo Z, Vecchi T, Pascual-Leone A, Silvanto J. Contrasting early visual cortical activation states causally involved in visual imagery and short-term memory. *Eur J Neurosci* 2009;30:1393-1400.
- 80) Maunsell JH, Van Essen DC. Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *J Neurophysiol* 1983;49:1127-1147.
- 81) Rossion B, Caldara R, Seghier M, Schuller AM, Lazeyras F, Mayer E. A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain* 2003;126(Pt 11):2381-2395.
- 82) Tsapkini K, Frangakis CE, Hillis AE. The function of the left anterior temporal pole: evidence from acute stroke and infarct volume. *Brain* 2011;134(Pt 10):3094-3105.
- 83) Cleret de Langavant L, Remy P, Trinkler I, McIntyre J, Dupoux E, Berthoz A, et al. Behavioral and neural correlates of communication via pointing. *PLoS One* 2011;6:e17719.
- 84) Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage* 2003;19:1835-1842.
- 85) Campanella F, Fabbro F, Urgesi C. Cognitive and anatomical underpinnings of the conceptual knowledge for common objects and familiar people: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *PLoS One* 2013;8:e64596.
- 86) Pobric G, Jefferies E, Ralph MA. Anterior temporal lobes mediate semantic representation: mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20137-20141.
- 87) Tadin D, Silvanto J, Pascual-Leone A, Battelli L. Improved motion perception and impaired spatial suppression following disruption of cortical area MT/V5. *J Neurosci* 2011;31:1279-1283.
- 88) Waterston ML, Pack CC. Improved discrimination of visual stimuli following repetitive transcranial magnetic stimulation. *PLoS One* 2010;5:e10354.
- 89) Gallate J, Chi R, Ellwood S, Snyder A. Reducing false memories by magnetic pulse stimulation. *Neurosci Lett* 2009;449:151-154.
- 90) Stolk A, Noordzij ML, Volman I, Verhagen L, Overeem S, van Eslijk G, et al. Understanding communicative actions: a repetitive TMS study. *Cortex* 2014;51:25-34.
- 91) Heinisch C, Dinse HR, Tegenthoff M, Juckel G, Brüne M. An rTMS study into self-face recognition using video-morphing technique. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011;6:442-449.
- 92) Giardina A, Caltagirone C, Oliveri M. Temporo-parietal junction is involved in attribution of hostile intentionality in social interactions: an rTMS study. *Neurosci Lett* 2011;495:150-154.
- 93) Young L, Camprodon JA, Hauser M, Pascual-Leone A, Saxe R. Disruption of the right temporoparietal junction with transcranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:6753-6758.
- 94) Sparing R, Mottaghy FM, Hungs M, Brüggemann M, Foltys H, Huber W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on language function depend on the stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:326-330.
- 95) Pitcher D, Walsh V, Yovel G, Duchaine B. TMS evidence for the involvement of the right occipital face area in early face processing. *Curr Biol* 2007;17:1568-1573.
- 96) Ellison A, Battelli L, Cowey A, Walsh V. The effect of expectation on facilitation of colour/form conjunction tasks by TMS over area V5. *Neuropsychologia* 2003;41:1794-1801.
- 97) Mottaghy FM, Sparing R, Töpper R. Enhancing picture naming with transcranial magnetic stimulation. *Behav Neurol* 2006;17:177-186.
- 98) Saad E, Wojciechowska M, Silvanto J. Partial dissociation in the neural bases of VSTM and imagery in the early visual cortex. *Neuropsychologia* 2015;75:143-148.
- 99) Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55:187-199.
- 100) Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9:527-565.
- 101) Freitas C, Mondragón-Llorca H, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Exp Gerontol* 2011;46:611-627.
- 102) Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol* 2008;15:1286-1292.
- 103) Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Zanetti O, Cappa SF, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:794-797.
- 104) Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, El Serogy YM, Ali AM. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol* 2012;259:83-92.
- 105) Haffen E, Chopard G, Pretalli JB, Magnin E, Nicolier M, Monnin J, et al. A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease. *Brain Stimul* 2012;5:264-266.
- 106) Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigreht M, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm (Vienna)* 2011;118:463-471.
- 107) Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, Marton RG, Khaigreht M. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120:813-819.
- 108) Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*

- 2006;114:75-90.
- 109) **Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y.** Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:755-758.
  - 110) **Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E, O'Reardon JP.** Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. *J ECT* 2012;28:98-103.
  - 111) **Niederhofer H.** Additional biological therapies for attention-deficit hyperactivity disorder: repetitive transcranial magnetic stimulation of 1 Hz helps to reduce methylphenidate. *Clin Pract* 2011; 2:e8.
  - 112) **Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A.** Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21:RC157.
  - 113) **Forbes NE, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM.** Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:889-905.
  - 114) **Barr MS, Farzan F, Rajji TK, Voineskos AN, Blumberger DM, Arenovich T, et al.** Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2013;73:510-517.
  - 115) **Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ.** Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 2010;36:1009-1019.
  - 116) **Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, Streit M, Habakuck M, Agelink MW, et al.** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimul* 2014;7:559-563.
  - 117) **Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR.** Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage* 2006; 30:1010-1020.
  - 118) **Beversdorf DQ, Smith BW, Crucian GP, Anderson JM, Keillor JM, Barrett AM, et al.** Increased discrimination of "false memories" in autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:8734-8737.
  - 119) **Barde LH, Buxbaum LJ, Moll AD.** Abnormal reliance on object structure in apraxics' learning of novel object-related actions. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:997-1008.
  - 120) **Buxbaum LJ, Kyle KM, Tang K, Detre JA.** Neural substrates of knowledge of hand postures for object grasping and functional object use: evidence from fMRI. *Brain Res* 2006;1117:175-185.
  - 121) **Gold M, Adair JC, Jacobs DH, Heilman KM.** Right-left confusion in Gerstmann's syndrome: a model of body centered spatial orientation. *Cortex* 1995;31:267-283.