

뇌신경 재활의학에서의 소뇌의 비침습적 경두개 자극술의 적용

서울대학교 의과대학 재활의학교실, 분당서울대학교병원 재활의학과

한수정 · 백남종

Application of Non-invasive Brain Stimulation for Neurorehabilitation: Cerebellar Stimulation

Soo-Jung Hahn, M.D. and Nam-Jong Paik, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine

Cerebellum serves an important function in diverse domain of motor, cognition control. Cerebellar non-invasive brain stimulation (NIBS) can provide a better comprehension of cerebellar circuitry connecting to primary motor cortex. Cerebellar transcranial magnetic stimulation (TMS) activates Purkinje cells, causing increased inhibition of dentato-thalamo-cortical pathway. Assessing cerebellar-brain inhibition is useful for evaluating normal cerebellar functions and for understanding specific pathophysiology. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has the polarity specific effect on cerebellar activity. Both TMS and tDCS can modulate cerebellar functions: motor learning, visuomotor adaptation, motor coordination, working memory and other cognitive domains. Further studies are encouraged to accumulate clinical and molecular evidences of neural plasticity induced by cerebellar NIBS. In the near future, cerebellar NIBS would play a crucial role in the field of neurorehabilitation. (**Brain & NeuroRehabilitation 2015; 8: 90-95**)

Key Words: cerebellum, neuronal plasticity, purkinje cells, transcranial direct current stimulation, transcranial magnetic stimulation

서 론

경두개 자기자극술(transcranial magnetic stimulation, TMS)과 경두개 직류자극(transcranial direct current stimulation, tDCS)의 대뇌에서의 적용은 신경가소성을 촉진하고 운동유발전위를 통해 대뇌의 여러 생리적인 변화와 뇌 내 연결성을 확인한다는 점에서 임상적으로 널리 사용된다. 그에 반해 소뇌의 비침습적 경두개 자극술(Non-Invasive Brain Stimulation, NIBS)은 최근에서야 뇌신경과학에서 주목 받는 분야이다. 소뇌 NIBS은 소뇌와 관련된 운동과 인지 기능에 대한 치료적 접근뿐 아니라, 아직 밝혀지지 않은 소뇌의 여러 신경통로의 기능에 대한 생리학적인 이해를 돕는 방편으로 이용된다.

소뇌 NIBS에 대한 설명 이전에 소뇌와 주변 구조물 간

의 복잡한 연결 관계에 대한 이해가 우선적으로 필요하다. 본 글에서는 운동조절에 중요한 소뇌-일차운동피질 연결과 관련된 소뇌-대뇌 억제(cerebellar-brain inhibition)에 대해 알아보고, 현재까지 밝혀진 소뇌 NIBS에 의한 다방면의 신경조절 연구, 나아가 임상적 적용에 대한 기존 연구들을 소개하고자 한다.

본 론

1) 소뇌-일차운동피질 연결성(Cerebellum-M1 Connectivity)

소뇌는 일차운동피질(primary motor cortex, M1)과의 연결을 통해 움직임의 실행과 운동제어에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 소뇌는 중소뇌각(middle cerebellar peduncle)을 통과하는 피질-교뇌-소뇌 경로(cortico-pon-to-cerebellar pathway) 또는 하소뇌각(inferior cerebellar peduncle)을 통해 뇌교에서 올라오는 피질-적핵-올리브-소뇌경로(cortico-rubro-olivo-cerebellar pathway)를 통해 움

Correspondence to: Nam-Jong Paik, Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 173-82 Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea
Tel: 031-787-7731, Fax: 031-712-3913
E-mail: njpaik@snu.ac.kr

직접 신호를 받아들인다. 소뇌에서 나가는 원심성 통로는 뇌 내 여러 부위로 연결된다. 그 중 상소뇌각(superior cerebellar peduncle)을 통해 시상(thalamus)을 거쳐 일차운동피질과 연결되는 통로를 치상핵-시상-피질 경로(dentato-thalamo-cortical pathway)라 이른다. 소뇌 백질 내측에 위치하는 치상핵과 일차운동피질을 연결하는 치상핵-시상-피질 통로는 독립적으로는 촉진적인 작용은 하지만, 소뇌 피질이 활성화 되면 푸르키네세포(Purkinje cell)는 치상핵을 억제시킨다. 결과적으로 소뇌 피질의 활성화는 일차운동피질의 작용을 억제하며, 이를 소뇌-대뇌 억제(Cerebellar brain inhibition, CBI)이라고 칭한다(Fig. 1).¹

경두개자극(trancranial magnetic stimulation, TMS)을 통한 운동유발전위의 측정은 운동피질의 활성도를 비

침습적으로 연구할 수 있는 좋은 매개체이다.

건강한 성인의 소뇌를 TMS로 자극 시킨 후 연속적으로 일차운동피질에 자극을 주어 측정한 유발전위의 크기가 일차운동피질 단독 자극 유발전위보다 감소되었다는 연구는 이러한 소뇌-대뇌 억제작용을 경두개자극술로 밝혀낸 첫 연구이다.² 소뇌의 자극과 대뇌의 자극이 연속적으로 5~7 ms의 간격을 가졌을 때, 손에서 측정된 운동유발전위의 감소가 가장 두드러졌다(Fig. 2). 운동유발전위의 크기는 소뇌 피질의 자기자극 강도가 커질수록 감소되며 대뇌의 일차운동피질에서의 자극이 커질수록 증가하였다. 이는 소뇌 피질의 자극이 일차운동피질의 작용을 조절할 수 있음을 보여주는 좋은 예이기도 하다.

이러한 소뇌-대뇌 억제작용은 소뇌 기능과 연관된 보행

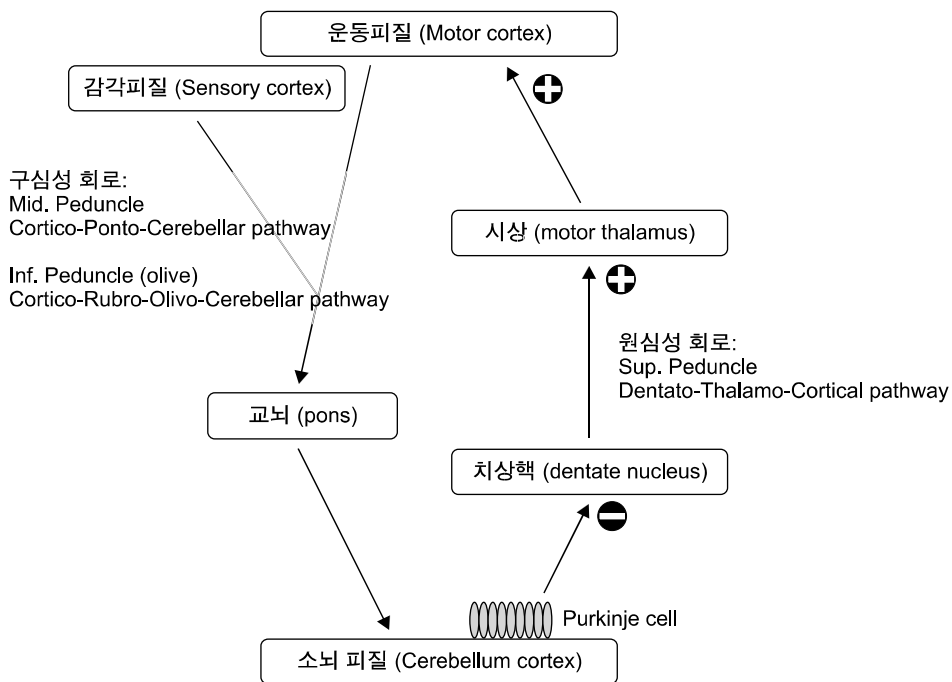


Fig. 1. Scheme of cerebellar-primary motor cortex (M1) connectivity. Left line indicates afferent cerebellar pathways and right indicates efferent pathways. The efferent dentate-thalamo-cortical pathway acts as excitatory fiber, while fibers from Purkinje cells inhibit the dentate nucleus. Therefore, activation of cerebellar cortex results inhibition of primary motor cortex (Cerebellar-Brain inhibition). Mid. Peduncle: middle peduncle, Inf. Peduncle: inferior peduncle, Sup. Peduncle: superior peduncle.

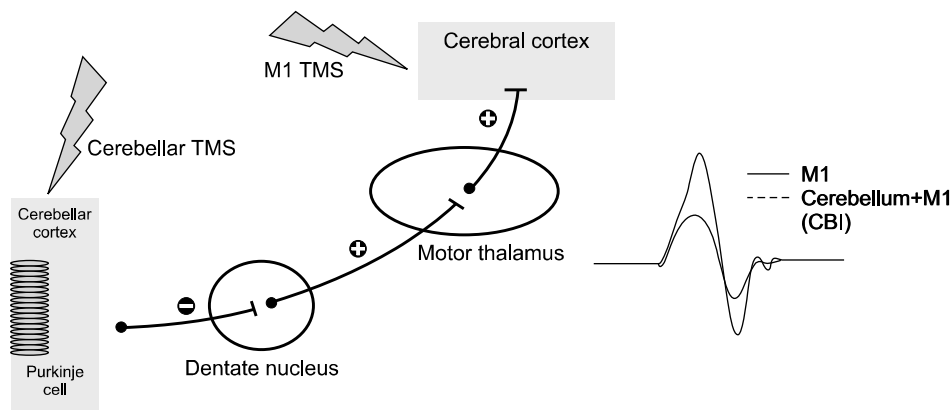


Fig. 2. Cerebellar-Brain inhibition. Amplitude of motor evoked potentials (MEP) reduced after sequential cerebellar-M1 TMS stimulation. A TMS pulse over cerebellar cortex activates Purkinje cells, leading inhibition of primary motor cortex via dentate nucleus. The decreased MEP amplitude represents the amount of cerebellar-brain inhibition. The phenomena maximized when cerebellar TMS stimuli precedes M1 TMS by 5 to 7 ms. TMS: transcranial magnetic stimulation, M1 TMS: primary motor cortex TMS, CBI: cerebellar brain inhibition.

적응 과정과도 연관성이 있다. Jayaram 등³은, 정상인에 분리된 트레드밀을 통해 새 보행 패턴의 적응 학습을 연구하였다. 보행 학습은 소뇌에서 중요한 역할을 하는 학습(motor learning)의 한 종류로, 운동 오류에 자극을 받아 짧은 시간 동안 일어나는 적응 과정이다. 정상인에게 좌우가 분리되어 한쪽이 나머지 쪽보다 2~3배 빠르게 움직이는 트레드밀 위를 걷게 하였다. 처음에는 파행이 발생하지만 10분 이상이 경과하면 보행 학습에 의해 새 보행 패턴이 학습되어 더 이상 파행이 발생하지 않는다. 운동적응이 일어난 상태에서 좌우 트레드밀을 같은 속도로 바꾸면 정상 보행패턴으로의 재적응 전 다시 짧은 시간 동안 파행이 발생한다. 일련의 과정에서 생기는 소뇌의 변화를 연속적 TMS로 측정하였더니 보행 학습이 일어나면 소뇌-대뇌 억제(CBI)가 감소하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 CBI의 감소는 보행 적응 필요량이 많을수록(좌우 보행속도의 차이가 클수록) 두드러지게 나타났다. 이 연구는 적응 학습이 소뇌의 푸르키네세포(Purkinje cell)에 의한 장기억압(Long term depression, LTD)에 의해 매개된다는 것을 시사한다.

소뇌의 경두개 직류자극(cerebellar transcranial direct current stimulation) 역시 푸르키네세포의 활성도를 조절하여 소뇌-대뇌 연결성을 변화시킨다.

이론적으로 양극성(anodal) 소뇌 tDCS는 푸르키네세포를 활성화시켜 소뇌-대뇌 억제가 증가해 결과적으로 일차 운동피질을 억제시키고, 음극성(cathodal) 소뇌 tDCS는 소뇌-대뇌 억제를 감소시켜 일차운동피질의 작용을 증가시킨다(Fig. 3). 소뇌 피질에 각각 양극, 음극, 모의 tDCS를 25분 동안 적용한 전후 TMS로 소뇌-대뇌억제를 측정한 연구에서,⁴ 음극 자극을 적용하였을 경우에만 전-후 소뇌-대뇌억제의 유의한 감소가 일어났다. 1 mA와 2 mA tDCS를 비교하였을 때 자극 강도와 소뇌-대뇌 억제 변화량은 연관성이 있었으며 이러한 소뇌-대뇌억제의 감소는 tDCS 종료 이후 30분 재측정 시점까지 관찰되었다.

소뇌 tDCS의 이러한 극성 특이성은 일부 연구에서 비특이적 결과가 보고되어 아직 논란이 존재한다. 시각-운동성 조절(visuomotor coordination)에 대한 소뇌 tDCS의 역할을 알아본 연구에서는 극성 특이성 변화가 없는 것으로 나타났다.⁵ 운동조절, 인지, 정서 기능 등 연구 목표에 따라 자극되는 소뇌 신경회로가 상이해 tDCS에 의한 전기장과 뉴런의 방향성 차이가 다른 결과를 초래하는 것으로 생각된다. 여러 연구마다 tDCS 전극을 붙이는 위치도 정립되어 있지 않다. 소뇌의 운동조절을 연구하는 경우에는 대부분 한쪽 소뇌와 같은 쪽 얼굴에 전극을 위치하는 방식을 사용하나, 감정/ 인지영역을 연구한 경우는 양쪽 소뇌와 한쪽 어깨로 연결되는 광범위한 전기 montaz를 이용하

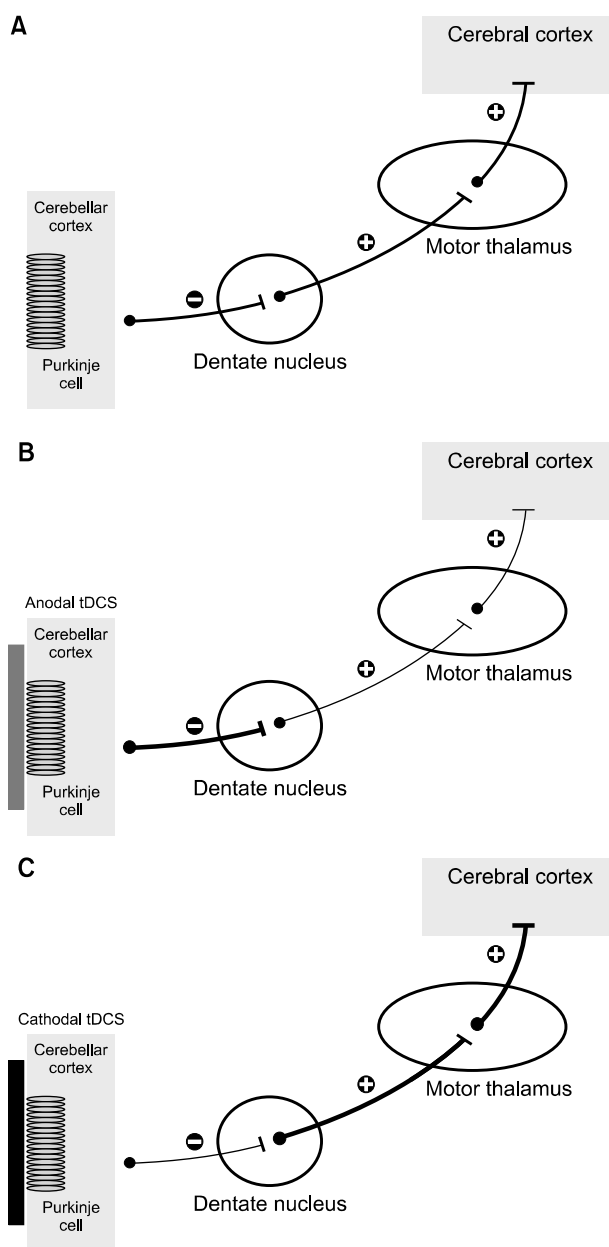


Fig. 3. Polarity dependent effects of cerebellar tDCS. (A) The efferent fibers from Purkinje cells inhibits dentate nucleus, while dentate-thalamo-cortical fiber activates primary motor cortex. (B) Anodal cerebellar tDCS increase Purkinje cell activity. In this situation, reduced stimuli drive to cerebral cortical areas. (C) Cathodal cerebellar tDCS decreases cerebellar activity. Thus dentate nucleus become disinhibited, resulting increased stimuli drive to cerebral cortex. tDCS: transcranial direct current stimulation.

였다.⁶ 소뇌 tDCS에 사용되는 전극의 크기, 자극 강도 역시 결과값에 대한 변수로 작용할 것이다. 이러한 제한점들은 다양한 변수를 정립시키기 위한 소뇌 tDCS 연구가 앞으로 많이 이루어져야 함을 역설한다.⁷

2) 소뇌 비침습적 경두개 뇌자극술에 의한 신경조절 (Cerebellar Neuromodulation using NIBS)

TMS, tDCS를 활용한 소뇌의 비침습적 뇌 자극술은 소뇌 연결성에 대한 생리학적인 이해를 도울 뿐 아니라 소뇌 피질을 자극함으로써 운동, 인지 기능을 조절하는 역할을 할 수 있다.

앞서 언급한 보행 적응에 대한 후속 연구로, Jayaram 등⁸은 소뇌 tDCS가 보행 학습 적응과정에 어떠한 변화를 일으키는지를 연구하였다. 정상인에게 한쪽 다리가 나머지 쪽보다 3배 빠르게 움직이도록 좌우가 분리된 트레드밀을 15분간 걷게 하고, 그 동안 양극, 음극, 모의 tDCS를 각각 적용하였다. 각 실험군의 파행 변화를 분석하기 위해 위해 보행 분석을 시행하였다. 양극성 소뇌 tDCS 실험군은 대조군에 비해 신속한 보행적응을, 음극성 소뇌 tDCS 실험군은 지연된 보행적응을 보였다. 적응 속도를 제외한 나머지 보행의 요소는 변화되지 않아 운동 적응과정에만 소뇌 tDCS가 작용함을 시사하였다.

시각 운동성 변화(visuomotor transformation)에 적응하는 과정에서 소뇌가 중요한 기능을 담당하는 것으로 알려져 있다. 빠른 속도의 뺨기 과제에서 목표점이 무작위로 30도 위치변화를 일으키는 경우, 움직이는 목표점에 정확히 뺨기 위해 시각운동 적응 과정이 일어난다. 뺨기 과제 동안 소뇌피질과 일차운동피질에 각각 양극성 tDCS를 적용한 연구에서,⁹ 일차운동피질에 양극성 tDCS를 적용한 경우는 대조군과 같은 운동 오차를 보였으나, 소뇌에 양극성 tDCS를 적용한 경우는 대조군과 운동피질자극 실험군에 비해 운동오차가 빠르게 감소되는 향상된 시각 운동적응과정을 보였다. 무작위 과제 직후의 재적응 과정에서 소뇌 양극성 tDCS 실험군은 가장 긴 재적응 시간을 보였다. 이는 tDCS가 시각 운동적응의 속도와 습득된 운동적응의 보유에 영향을 끼쳐, 소뇌가 시각운동적응에 중요한 역할을 함을 재차 확인하는 동시에 소뇌 tDCS가 소뇌의 작용을 향상시킬 수 있음을 의미한다.

소뇌의 신경조절을 위해 TMS를 적용한 경우는 목표과제를 시행하며 TMS를 시행하기 어려워 tDCS에 비해 발표된 연구가 적다. Desmond 등¹⁰은 소뇌 TMS가 언어 작업기억(verbal working memory)에 끼치는 영향에 대해 연구하였다. 앞선 임상 보고와 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)를 이용한 기능적 신경영상 연구에서 언어 작업기억은 우측 상부 소뇌와 기능적 연관이 있을 것이라고 알려져 왔다.^{11,12} 언어 작업기억 과제에서 글자가 제시된 직후 우측 상부 소뇌에 운동 역치의 120% 강도로 단일 TMS 자극을 주었더니, 대조군에 비해

반응 시간이 지연되어 TMS가 인지영역에 영향을 줄 수 있음을 밝혀내었다. tDCS를 적용하여 작업기억을 측정할 유사한 연구에서는¹³ 우측 소뇌의 음극성 tDCS가 대조군과 양극성 tDCS 실험군에 비해 인지과제의 결과를 향상시켰음을 밝혀내었다.

이외에도 눈과 손의 협응운동(eye-hand coordination)과 관련된 장기 지연반응과¹⁴ 비의도적 절차 학습(procedural learning),¹⁵ 비언어적 의미 연합(semantic association),¹⁶ 언어적 예측 과정에¹⁷ 소뇌가 일부 역할을 담당함을 TMS를 적용하면서 관찰되는 행동 변화로 유추할 수 있었다. 일련의 모든 연구들은 소뇌-피질간의 연결성이 운동 영역 뿐 아니라 언어, 인지 영역과도 기능적으로 관련됨을 NIBS로 확인했다는 점에서 의미가 있다.

3) 소뇌 비침습적 경두개 뇌자극술의 임상적 적용 (Clinical Applications using Cerebellar NIBS)

소뇌 NIBS는 소뇌의 정상 생리 및 신경조절의 가능성을 연구하는데 사용할 뿐만 아니라, 소뇌와 연관된 질병의 병태생리 연구, 진단과 치료까지 그 영역을 확대하는 중이다. 대뇌 피질의 NIBS에 비하면 아직 임상적 연구가 활발히 이루어지지 않는 않지만 소뇌의 다양한 기능을 미루어 생각해 볼 때 그 임상적 잠재성이 매우 기대된다.

운동실조 증상을 보이는 환자들을 대상으로 CBI를 측정한 연구에서,^{18,19} 소뇌피질을 침범하는 질병의 경우 소뇌-대뇌억제가 감소하는 것으로 나타났다. 자기공명영상과 비교한 결과 소뇌-대뇌억제의 상실은 소뇌 피질 뿐만 아니라 소뇌의 원심성 회로의 손상이 유추되는 시상의 운동핵 주변부와 상소뇌각 병변이 있는 경우에도 관찰되었다. 파킨슨병이나, 감각성 실조, 운동 실조 증상이 없는 뇌혈관 질환 환자들은 정상적인 소뇌-대뇌억제 양상을 보였다.

진행성 핵상안근 마비(Progressive supranuclear palsy), 파킨슨병 환자와 정상 대조군을 비교한 연구에서²⁰ 뚜렷한 소뇌 증상을 보이지 않는 진행성 핵상안근 마비 환자들도 소뇌-대뇌억제가 감소되어 있는 것으로 나타났다. 이는 진행성 핵상안근 마비가 치상핵과 상소뇌각을 침범한다는 병태생리적, 영상학적 검사를 확인해 줄 뿐 아니라 임상증상이 뚜렷하지 않은 초기 환자에서의 진단적 가치가 있음을 시사한다.

신경가소성 조절을 위해 환자에게 반복적 경두개 자기 자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)이나 tDCS를 대뇌에 흔히 적용하는 것과 대조적으로, 소뇌 NIBS의 임상적 적용은 아직 많이 연구되지 않았다. 소뇌의 신경가소성에 대한 분자 유전학적 수준의 근거도 적게 발표되어 있다.

쥐의 소뇌 피질의 TMS후 생기는 분자유전학적 증거를 확인한 연구에서,²¹ rTMS를 1회와 10회 시행한 후 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)과 웨스턴 블롯(Western blot) 분석을 시행하였다. 신경가소성과 관련이 있는 단백 mGluR, PKC, GluR2의 전사가 고주파 rTMS후에 감소되는 것으로 관찰되었다. 이는 rTMS가 소뇌 피질을 조절하여 장기 억압(long term depression)과 관련된 신경가소성을 가지고 있음을 시사한다. 같은 연구에서 국소적인 소뇌 rTMS 후 ¹⁸F-FDG를 매개로 한 양전자 방사 단층촬영(¹⁸F-FDG microPET)을 시행한 결과, 소뇌 피질의 포도당 대사가 항진되어 있었다. 이는 소뇌 rTMS가 피질의 활성화에 직접적인 영향을 미친다는 근거를 영상적으로 확인했다는 점에서 그 의의가 있다.

소뇌 TMS를 소뇌변성증(spiniocerebellar degeneration) 환자에게 적용한 연구에서 21일 간의 저주파 rTMS 치료 후 10미터 보행과 균형검사가 대조군에 비해 유의하게 향상되었다.^{22,23} 급성기 후뇌동맥 뇌졸중 환자에게 병변 측 소뇌 피질에 5회의 저주파 rTMS를 시행한 치료 직후와 1달 추적검사로 시행한 10미터 보행과 버그균형척도에서 모두 유의한 이득이 있었다.²⁴ 또 다른 연구에서는 10회의 소뇌 병변 측 간헐적 세타 버스트 자극(intermittent theta burst stimulation, iTBS) 이후의 기능적, 생리적인 변화를 관찰하였다.²⁵ 치료 후의 소뇌-대뇌 억제(CBI)는 감소되었으며 15msec간격으로 나타나는 대뇌 반구 사이의 피질 내 촉진(intracortical facilitation)은 증가되었다. 이러한 신경생리적 변화는 기능적 변화량과 비례하였다.

4) 소뇌 비침습적 경두개 뇌자극술의 한계점과 대응 과제

앞서 언급한 연구들이 rTMS와 tDCS를 이용한 소뇌의 비침습적 경두개 뇌자극술이 소뇌 피질을 조절할 수 있다는 점을 강조하였으나 현재까지는 의견이 일치되어 범용되는 수준은 아니다. 동물 실험 연구를 통해 소뇌의 신경조절작용이 일어나는 생리학적 과정과, 소뇌에 뇌가소성을 유도하는 중 어떠한 신경세포 및 신경통로가 자극을 받아 들여 일련의 변화가 일어나는 지 알아볼 필요가 있다.

둘째로, 임상적 사용을 위해서는 비침습적 뇌자극술의 프로토콜이 정립되어야 한다. tDCS의 경우에는 전극의 위치와 크기에 따라 달라지는 소뇌 피질에 작용하는 전기장의 구조, 최적의 전극위치에 대한 연구, 극성 특이성, 안전하고도 효과적인 전기자극의 강도와 기간에 대한 연구가 앞으로 진행되어야 한다. TMS는 최적의 자극 위치와 적용 주파수, 강도와 총 치료 횟수에 대한 지식이 부족한 실정이다. 이러한 치료적 접근의 효과가 어떻게 유지되며 지

속기간은 얼마나 되는지, 장기적인 효과가 있는지도 의문점으로 남아 있다.

마지막으로, NIBS와 최근에 각광 받는 기능적 신경영상법을 같이 적용하여, 소뇌의 밝혀지지 않은 여러 기능에 대한 연구도 이루어져야 한다. 대뇌뿐 아니라 뇌간, 기저핵과의 복잡한 연결성을 가지고 있는 소뇌에 자극을 하는 경우 뇌의 다른 구조와도 연관성이 있을 것이라고 추정된다. 소뇌 연결성에 대한 생리적 이해와 신경조절의 영향에 대한 연구도 미래에 이루어 질 것이라고 기대되는 바이다.

결론

TMS와 tDCS를 사용한 소뇌의 비침습적 뇌자극술은 뇌신경과학의 주목을 받기 시작하는 분야이다. 이러한 소뇌 자극은 운동조절 및 인지의 다양한 영역에 대한 효과가 여러 연구에서 입증되었다. 운동조절에 대한 효과는 소뇌와 대뇌의 일차운동피질을 연결하는 신경 회로를 통해 이루어진다. TMS는 소뇌-대뇌 억제를 측정하여 치상핵-시상-피질 경로의 기능과 이상유무를 판별할 수 있으며, tDCS는 극성 특이적인 변화를 이끌어낸다는 점에서 유용하게 사용된다. 소뇌 NIBS는 소뇌 가소성에도 영향을 미쳐 임상적 적용이 기대되지만 분자유전학적 생리학적 변화에 대한 추가적인 연구가 필요하며, 다양한 임상적 연구로 치료 프로토콜의 정립이 필요하다. 소뇌의 NIBS는 많은 임상적, 연구적 잠재력을 지니고 있어 향후 많은 관심이 기대된다.

References

- 1) Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, et al. Non-invasive cerebellar stimulation--a consensus paper. *Cerebellum*. 2014;13:121-138
- 2) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol*. 1995;37:703-713
- 3) Jayaram G, Galea JM, Bastian AJ, Celnik P. Human locomotor adaptive learning is proportional to depression of cerebellar excitability. *Cereb Cortex*. 2011;21:1901-1909
- 4) Galea JM, Jayaram G, Ajagbe L, Celnik P. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *J Neurosci*. 2009;29:9115-9122
- 5) Shah B, Nguyen TT, Madhavan S. Polarity independent effects of cerebellar tDCS on short term ankle visuomotor learning. *Brain Stimul*. 2013;6:966-968

- 6) Ferrucci R, Brunoni AR, Parazzini M, Vergari M, Rossi E, Fumagalli M, et al. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum*. 2013;12:485-492
- 7) Grimaldi G, Argyropoulos GP, Bastian A, Cortes M, Davis NJ, Edwards DJ, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation (ctdcs): A novel approach to understanding cerebellar function in health and disease. *Neuroscientist*. 2014 Nov 18. pii: 1073858414 559409. [Epub ahead of print]
- 8) Jayaram G, Tang B, Pallegadda R, Vasudevan EV, Celnik P, Bastian A. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. *J Neurophysiol*. 2012;107:2950-2957
- 9) Galea JM, Vazquez A, Pasricha N, de Xivry JJ, Celnik P. Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: The motor cortex retains what the cerebellum learns. *Cereb Cortex*. 2011;21:1761-1770
- 10) Desmond JE, Chen SH, Shieh PB. Cerebellar transcranial magnetic stimulation impairs verbal working memory. *Ann Neurol*. 2005; 58:553-560
- 11) Silveri MC, Di Betta AM, Filippini V, Leggio MG, Molinari M. Verbal short-term store-rehearsal system and the cerebellum. Evidence from a patient with a right cerebellar lesion. *Brain*. 1998;121 (Pt 11): 2175-2187
- 12) Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional mri. *J Neurosci*. 1997;17:9675-9685
- 13) Pope PA, Miall RC. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Brain Stimul*. 2012;5:84-94
- 14) Hiraoka K, Horino K, Yagura A, Matsugi A. Cerebellar tms evokes a long latency motor response in the hand during a visually guided manual tracking task. *Cerebellum*. 2010;9:454-460
- 15) Torriero S, Oliveri M, Koch G, Caltagirone C, Petrosini L. Interference of left and right cerebellar rtms with procedural learning. *J Cogn Neurosci*. 2004;16:1605-1611
- 16) Argyropoulos GP, Muggleton NG. Effects of cerebellar stimulation on processing semantic associations. *Cerebellum*. 2013;12:83-96
- 17) Lesage E, Morgan BE, Olson AC, Meyer AS, Miall RC. Cerebellar rtms disrupts predictive language processing. *Curr Biol*. 2012; 22:R794-795
- 18) Ugawa Y, Genba-Shimizu K, Rothwell JC, Iwata M, Kanazawa I. Suppression of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in ataxia. *Ann Neurol*. 1994;36:90-96
- 19) Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in patients with ataxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;104:453-458
- 20) Shirota Y, Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Matsumoto H, Ohminami S, et al. Cerebellar dysfunction in progressive supranuclear palsy: A transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord*. 2010;25: 2413-2419
- 21) Lee SA, Oh BM, Kim SJ, Paik NJ. The molecular evidence of neural plasticity induced by cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat brain: A preliminary report. *Neurosci Lett*. 2014; 575:47-52
- 22) Shimizu H, Tsuda T, Shiga Y, Miyazawa K, Onodera Y, Matsuzaki M, et al. Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration. *Tohoku J Exp Med*. 1999; 189:203-211
- 23) Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, Shimizu H, Miyazawa KI, Jin K, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72: 124-126
- 24) Kim WS, Jung SH, Oh MK, Min YS, Lim JY, Paik NJ. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on patients with ataxia after posterior circulation stroke: A pilot study. *J Rehabil Med*. 2014;46:418-423
- 25) Bonni S, Ponzio V, Caltagirone C, Koch G. Cerebellar theta burst stimulation in stroke patients with ataxia. *Funct Neurol*. 2014;1-5