

REVIEW ARTICLE

**J Korean
Neuropsychiatr Assoc**
2016;55(1):1-11
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

Received November 22, 2015
Revised December 22, 2015
Accepted December 22, 2015

Address for correspondence
Chang Uk Lee, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Seoul St. Mary's Hospital,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea,
222 Banpo-daero, Seocho-gu,
Seoul 06591, Korea
Tel +82-2-2258-6082
Fax +82-2-536-8744
E-mail jihan@catholic.ac.kr

알츠하이머 치매에서 경두개 자기자극의 임상적 의의

해병대사령부 의무대 정신건강의학과,¹ 국립교통재활병원 정신건강의학과,²
가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 정신건강의학교실³

강동우¹ · 주수현^{2,3} · 이창욱³

Clinical Implications of Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Dementia

Dong Woo Kang, MD¹, Soo-hyun Joo, MD^{2,3}, and Chang Uk Lee, MD, PhD³

¹Department of Psychiatry, Medical Corps, Republic of Korea Marine Corps, Hwaseong, Korea

²Department of Psychiatry, National Traffic Injury Rehabilitation Hospital, Yangpyeong, Korea

³Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

The objective of this study is to provide a comprehensive understanding of the clinical implication of transcranial magnetic stimulation (TMS) in Alzheimer's dementia (AD). We collected studies using TMS in patients with AD and reviewed 41 identified articles. Thirty five articles were about measures of cortical reactivity, plasticity, connectivity, and six articles were about the enhancement of cognitive function in AD. Reduced short-latency afferent inhibition and resting motor threshold which reflect cholinergic dysfunction and enhanced cortical excitability respectively are consistent findings of altered cortical reactivity in AD. In addition, cortical plasticity and connectivity have shown impaired results in AD compared with healthy controls. Repetitively delivered TMS can improve several domains of cognitive function impaired in AD. Although the evidence is still preliminary, TMS has a clinical implication as a diagnostic and therapeutic method in AD. Thorough investigation of factors that can affect the results of TMS and further studies to clarify the results are needed.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2016;55(1):1-11

KEY WORDS Alzheimer's dementia · Transcranial magnetic stimulation · Cortical reactivity · Cortical plasticity.

서 론

치매에서 가장 흔한 알츠하이머 치매는 병의 경과에 따라서 점진적으로 진행되는 비가역적 인지기능의 저하와 일상생활 기능 및 신경정신행동의 변화를 특징으로 하는 신경퇴행성 질환이다.¹⁾ 신경퇴행의 과정은 알츠하이머 치매의 임상 증상이 나타나기 전에 진행되기 때문에 이를 발견하기 위한 시도가 다양하게 이루어지고 있다. 이를 위해 임상에서는 뇌영상을 이용하여 뇌의 구조와 대사의 변화를 관찰하거나, 알츠하이머 치매의 병리를 반영하는 표지자를 이용하여 병리의 분포와 진행 정도를 평가하고 있다. 하지만 이와 같은 평가 도구들은 구체적인 신경생리학적 변화를 포착하는데에는 어려움이 있다.

또한 알츠하이머 치매의 치료로는 콜린성 신경전달의 이상에 기반한 약물 치료가 표준 치료로서 사용되고 있다. 이와 같은 약물 치료는 특히 초기, 중기 알츠하이머 치매 환자의

인지기능과 기능 수준을 향상시키는 것으로 보고되고 있지만,²⁾ 그 향상의 정도가 크지는 않다. 또한 인지 치료도 알츠하이머 치매의 치료를 위한 부가적인 도구로서 사용되고 있지만, 그 향상의 정도가 유의하게 크지는 않다고 한다.³⁾

경두개 자기자극(transcranial magnetic stimulation, 이하 TMS)은 코일을 통해 형성된 자기장이 자극된 조직 내에서 전기장으로 변하여 적당한 강도와 시간에 도달하면 일반적인 전기자극처럼 신경의 탈분극을 일으키는 원리를 이용한 술기이다.⁴⁾ TMS의 자극 조건을 달리함으로써 뇌피질의 흥분성과 가소성을 비침습적으로 평가할 수 있고, TMS를 뇌파검사(electroencephalogram, 이하 EEG)와 함께 사용함으로써 뇌피질의 연결성을 평가할 수 있다고 한다. 또한 목표로 하는 피질 영역에 TMS를 반복적으로 시행함으로써 피질의 활성도를 일정 기간 이상 변화시킬 수 있으며, 정신건강의학, 신경과학, 재활의학 등의 분야에서 이런 특성을 활용한 치료 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 이와 같이 TMS는 비침습적으로

피질의 다양한 신경생리학적 측면을 평가할 수 있고, 치료 도구로서의 잠재성을 가지고 있다는 점에서 기존의 알츠하이머 치매의 진단과 치료가 가지는 한계점을 보완할 수 있을 것이다.

본 종설에서는 알츠하이머 치매에서 TMS를 시행하여 피질의 반응성, 가소성, 연결성과 같은 신경생리학적 지표의 이상을 보고한 최근의 중요한 연구들에 대해서 알아보고, 반복 경두개 자기자극을 이용한 치료 연구들에 대해서 정리함으로써, 알츠하이머 치매에서 TMS가 가지는 임상적 의의에 대해서 포괄적으로 이해하고자 하였다.

연구의 선택과 포함 기준

본 연구를 위해서 저자들은 ‘dementia’, ‘Alzheimer’s disease’, ‘mild cognitive impairment’, ‘repetitive transcranial magnetic stimulation’, ‘cortical excitability’, ‘cortical plasticity’, ‘motor threshold’, ‘intracortical inhibition’, ‘afferent inhibition’, ‘connectivity’의 의학주제표목(medical subject headings)으로 The MEDLINE, Pubmed, Embase의 전자 데이터베이스에서 논문을 수집하였다. 논문을 수집한 뒤 다음과 같은 포함 기준(inclusion criteria)에서 벗어나는 논문들은 배제하였다. 1) 피험자가 인간인 논문이고, 2) 연구 샘플에 알츠하이머 치매 환자가 포함되어야 하며, 3) 전향적 연구이고, 4) TMS가 사용되어야 한다. 그 결과 총 41개의 논문을 수집하였으며, 이 중 35개의 논문은 운동 피질의 반응성, 가소성, 연결성과 관련된 내용이었고, 6개의 논문은 알츠하이머 치매에서 인지기능을 향상시키기 위해 TMS를 사용한 내용이었다. 연구 결과를 살펴보기 앞서, 피질의 반응성, 가소성, 연결성을 평가하기 위해서 사용되는 TMS 측정 지표에 대해서 간략하게 정리하였다.

경두개 자기자극을 이용한 측정 지표

피질의 반응성과 관련된 측정 지표

단일 자극을 이용한 경두개 자기자극 지표(Single-pulse stimuli TMS)

운동 역치(Motor threshold, MT)

운동 역치는 TMS에서 기본적인 지표 중의 하나로, 운동 피질에 자극을 가했을 때 반대 측의 해당 근육에서 운동유발 전위(motor evoked potential, 이하 MEP)를 일으킬 수 있는 최소 자극을 말한다. 특히 목표로 하는 근육이 이완된 상태일 때의 최소 자극을 안정 운동 역치(resting motor threshold,

이하 RMT)라고 한다. RMT는 피질, 척수 수준을 포함한 운동 신경계 전반의 흥분도를 반영하고, 구체적으로 신경세포막의 흥분과 non-N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA) glutamate를 통한 신경전달이 관여하고 있다고 한다.⁵⁻⁸⁾

운동유발전위의 크기

MEP의 크기를 통해 운동 신경계의 통합성(integrity)을 평가할 수 있다.⁹⁻¹¹⁾ 약물학적 연구 결과에 따르면, 피질 내 흥분성, 억제성 신경망 사이의 복잡한 상호작용이 MEP의 크기로 발현된다고 한다.¹²⁾

피질 잠복기(Cortical silent period)

피질 잠복기(cortical silent period, 이하 cSP)는 근수축이 지속되는 동안 TMS가 가해졌을 때 수의근의 활성화(voluntary muscle activity)가 저해되는 것과 관련이 있는 측정 지표로, MEP가 종료된 시점에서 수의근전도의 활성화도가 다시 회복되기까지 걸리는 시간을 말한다. cSP의 초기에는 척수 신경계의 억제전이가 관여하고,^{13,14)} 그 이후에는 TMS에 의해 자극된 피질 내 억제성 신경회로가 관여하는 것으로 알려져 있다.^{13,15,16)} cSP가 연장되었다는 것은 운동 피질 내 억제성 신경회로가 활성화되었음을 의미하고, cSP가 단축되었다는 것은 억제성 신경회로가 비활성화되었음을 의미한다.

쌍자극을 이용한 경두개 자기자극 지표(Paired-pulse stimulation, ppTMS)

Paired-pulse stimulation(이하 ppTMS)은 뇌에 조건화 자극(conditioning stimulus)이 주어진 상태에서 실험 자극(test stimulus)을 운동 피질에 가했을 때 발생하는 흥분도의 변화를 관찰하는 방법이다. 여기서 운동 피질 흥분도의 변화는 조건화 자극이 주어지지 않았을 때의 실험 자극에 대한 반응을 비교대상으로 한다. ppTMS에서 조건 자극과 실험 자극의 크기, 자극 사이의 시간 간격을 조절하면 서로 다른 종류의 피질 반응성을 측정할 수 있고, 이에 대한 내용을 간략하게 정리하였다.

Short intra-cortical inhibition

Short intra-cortical inhibition(이하 SICI)은 역치보다 작은 조건화 자극을 가한 뒤, 1~5 ms의 짧은 시간 뒤에 역치보다 큰 실험 자극을 가하는 방법이다. 역치보다 작은 조건화 자극이 피질의 억제성 신경회로를 활성화시켜, 실험 자극을 가할 때 발생하는 활동 전위를 억제하는 것이라고 추측된다. Kujirai 등¹⁷⁾에 따르면, SICI를 통해 감소된 MEP는 운동 피질 수준에서의 억제를 반영한다고 한다. 또한 약물학적 연구

결과에 따르면, 이와 같은 반응성의 억제에는 GABA_A 수용체에 의해 매개된다고 한다.^{9,17)}

Long intra-cortical inhibition

역치보다 큰 조건 자극을 가한 뒤, 역치보다 큰 실험 자극을 20~200 ms의 긴 시간 뒤에 가하는 과정을 long intra-cortical inhibition(이하 LICI)이라고 한다. 약물학적 연구 결과에 따르면, LICI는 SICI와 다른 피질 세포군이 관여하고 있고, 주로 GABA_B 수용체를 통해 억제 과정이 매개된다고 한다.¹⁸⁾

Intracortical facilitation

역치보다 작은 크기의 조건 자극을 가하고 7~20 ms의 시간이 지난 뒤 역치보다 큰 실험 자극을 가하는 과정을 intracortical facilitation(이하 ICF)이라고 한다. ICF에서는 조건 자극이 실험 자극의 MEP를 강화하는 것으로 생각되며, ICF는 NMDA 수용체를 통해서 매개되는 흥분성 신경전달 체계를 평가하는 데 사용된다.¹⁹⁾

Short afferent inhibition

손목의 정중신경(median nerve)에 조건 자극을 가하고 20 ms가 지난 뒤 운동 피질에 실험 자극을 가하면, 실험 자극의 MEP가 억제되는 것으로 알려져 있으며, 이를 short afferent inhibition(이하 SAI)이라고 한다. 약물학적인 연구에 따르면 SAI는 아세틸콜린에 의해 매개된다고 하며,²⁰⁻²²⁾ 알츠하이머 치매군을 대상으로 한 임상 연구에서도 SAI가 콜린성 운동 피질의 흥분도를 반영하는 것으로 보고되고 있다.^{7,23-25)}

피질의 가소성과 관련된 측정 지표

몇 가지 TMS 술기들은 비침습적으로 피질의 신경가소성을 평가하고, 유도할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이 중 대표적인 것이 반복 경두개 자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, 이하 rTMS), paired associative stimulation(이하 PAS)이다.

반복 경두개 자기자극

rTMS는 동일한 강도의 자극을 정해진 빈도로 동일한 뇌 영역에 반복적으로 가하는 방법을 말하고, 대뇌피질의 흥분도를 일정 기간 동안 변화시키는 것으로 알려져 있다. 대뇌피질 흥분도의 변화 양상은 반복적인 자기자극의 강도, 빈도 및 총 자극 횟수 등에 의하여 영향을 받는다.²⁶⁾ 이 중에서 자극의 빈도가 중요하게 작용하는데, 지금까지의 연구에 따르면 일반적으로 1 Hz의 저빈도는 대뇌피질의 흥분도를 억제시키고, 5 Hz 이상의 고빈도는 흥분도를 증가시킨다고 한

다.²⁷⁻²⁹⁾ 또한 흥분도의 억제와 증가에는 각각 장기억제작용(long term depression)과 장기강화작용(long term potentiation)이 관여하고 있다고 알려져 있으며, 이런 과정을 통해 신경가소성이 유도된다고 한다.³⁰⁾

Paired associative stimulation

손목의 정중 신경에 저빈도의 자극을 반복적으로 가하고 일정 시간이 지난 뒤 피질에 TMS를 가하면 MEP가 지속적으로 증가하게 되고, 이를 PAS라고 한다. PAS는 두 자극 사이의 시간 간격을 달리함으로써 장기강화작용과 장기억제작용을 유도할 수 있다. 또한 강화작용과 억제작용 모두에서 NMDA 수용체가 관여하고 있는 것으로 보고되고 있다.^{31,32)}

피질의 연결성과 관련된 측정 지표

뇌파검사(EEG)는 시간 해상도가 우수하고 피질의 활성도를 직접 측정하는 것이 가능하며, 피질 내 강화효과와 억제효과를 구분할 수 있는 이점을 가지고 있다. EEG와 TMS를 병합하여 사용하면 피질의 반응성과 연결성에 대한 정보를 실시간으로 탐색하는 것이 가능하다고 한다. 또한 고밀도 EEG를 이용하면 EEG의 위상(phase)이 동기화(synchronization)되고 응집(coherence)되는 정도를 분석하여 피질의 연결성을 평가할 수 있다고 한다.

피질의 반응성, 가소성, 연결성과 관련된 연구 결과

TMS 술기를 이용하여 알츠하이머 치매와 경도인지장애에서 피질의 반응성, 가소성, 연결성을 측정한 연구 결과는 다음과 같다. 표 1에서는 연구 결과에서 나타난 각 측정 지표들의 변화 양상을 정리하였다.

피질의 반응성과 관련된 연구 결과

Short afferent inhibition

SAI는 알츠하이머 치매와 관련된 TMS 측정 지표 중 가장 지속적으로 비정상 소견을 보이는 지표였다. 경도인지장애에서 SAI는 건강대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았지만,^{33,34)} 기억상실형 경도인지장애-다발형(amnestic minimal cognitive impairment-multiple domain)에서는 SAI가 감소된 소견을 보였다.³⁵⁾

알츠하이머 치매에서 SAI는 건강대조군과 비교하여 유의하게 감소된 결과를 보이고 있었다.^{7,23-25,33)} Di Lazzaro 등²³⁾에 따르면, 알츠하이머 치매 환자에게 rivastigmine을 투약하였

Table 1. Schematic representation of TMS measures of cortical reactivity, plasticity and connectivity in Alzheimer's dementia

Degree of evidence	Decreased values	Unchanged values
Considerable consensus	SAI, RMT	ICF, MEP amp
Uncertain changes or mixed reported results	rTMS, PAS, TMS+EEG	cSP, SICI, LICI

TMS measures of cortical reactivity : SAI, rMT, cSP, SICI, LICI, ICF, MEP amp ; TMS measures of cortical plasticity : rTMS, PAS ; TMS measures of cortical connectivity : TMS+EEG. Each value is compared to matched controls. Note that the derived values are based on what has been reported by majority, not all, of studies for each condition. TMS : Transcranial magnetic stimulation, RMT : Resting motor threshold, MEP amp : Motor evoked potential amplitude, cSP : Cortical silent period, SICI : Short intracortical inhibition, LICI : Long intracortical inhibition, SAI : Short afferent inhibition, ICF : Intracortical facilitation, PAS : Paired associative stimulation, rTMS : Repetitive transcranial magnetic stimulation, TMS+EEG : Integration of TMS with electroencephalography

을 때 절반 정도의 환자에서만 SAI 지표가 회복되었다고 하며, 콜린성 신경전달 이외의 요인이 SAI의 감소에 관여하고 있을 것이라고 추정하였다. 또한 Di Lazzaro 등²¹⁾은 기저 SAI가 저하된 상태에서 rivastigmine을 1회 경구 투약한 뒤 SAI가 증가하는 알츠하이머 치매 환자는 rivastigmine을 향후 1년 동안 복용한 뒤 시행한 인지기능 평가에서 호전을 보인다고 보고하였다. 따라서 이들은 SAI가 약물을 투약하기에 앞서 장기적인 효과를 예측하는 데 유용하게 활용될 수 있을 것이라고 제안하고 있다. 또한 인지기능과 관련된 연구로는 SAI의 저하가 알츠하이머 치매 환자에서 추상적인 사고 능력, 장기 기억력의 손상과 연관성을 보인다는 보고가 있으며,^{36,37)} 감정과 관련된 연구로는 알츠하이머 치매 환자에서 SAI의 저하가 기분의 향진, 탈억제와 연관성이 있다는 보고가 있다.³⁸⁾

안정 운동 역치

Sakuma 등³³⁾은 경도인지장애에서 RMT가 건강대조군과 차이가 없으며, 피질 활성도와 관련된 메커니즘이 전구기에는 손상되지 않았을 것이라고 추정하였다. 초기와 중기 알츠하이머 치매에서 측정된 RMT는 건강대조군과 비교하여 감소한 결과를 보인다는 보고가 다수 있었다.^{7,23,36,37,39-46)} 하지만 말기 알츠하이머 치매에서 측정된 RMT는 초기, 중기 알츠하이머 치매와 달리 증가된 소견을 보였다.⁴⁷⁾

피질의 반응성과 관련된 기타 경두개 자기자극 측정 지표

알츠하이머 치매군에서 GABA를 통한 억제성 신경전달과 관련 있는 지표인 SICI,^{7,23,36,40,48,49)} LICI,^{50,51)} cSP^{39,44,45,50)}는 건강대조군과 유의한 차이가 없거나, 차이가 있더라도 충분한 증거가 부족하다고 보고되었다. 경도인지장애군에서는 SICI가 감소되었다는 단일 보고가 있었다.⁵²⁾

흥분성 신경전달 지표인 ICF는 경도인지장애⁵²⁾와 알츠하이머 치매군^{23,24,40,43,49-51)}에서 측정된 결과, 건강대조군과 유의한 차이가 없다고 보고되었다.

알츠하이머 치매 환자에서 MEP의 크기를 측정한 대부분의 연구에서 건강대조군과 비교하였을 때 큰 차이가 없는

것으로 보고하였다.^{36,42,45-47,51,53,54)} 소수의 연구에서만 알츠하이머 치매 환자에서 MEP의 크기가 유의하게 증가하였다고 보고하였다.³⁹⁻⁴¹⁾

피질의 가소성과 관련된 연구 결과

알츠하이머 치매 환자군을 고빈도 rTMS로 자극하였을 때 건강대조군만큼의 강화효과를 보이지 않는 것으로 보고되었다.⁴⁵⁾ 또한 알츠하이머 치매 환자군에 저빈도 rTMS를 가하면 건강대조군과 유사한 억제효과를 보인다는 보고가 있었지만,^{45,55)} 그만큼의 억제효과를 보이지 못한다는 보고도 있었다.⁵⁵⁾

Battaglia 등⁵⁴⁾은 알츠하이머 치매 환자군에서 PAS로 신경가소성을 측정한 결과 건강대조군보다 감소한 수치를 보인다고 하였으며, 신경가소성에 관여하는 NMDA 수용체 매개 신경전달 과정에 이상이 생겼을 것이라고 추정하였다. 또한 동연가자들이 알츠하이머 치매를 유발하도록 유전자를 조작한 생쥐를 생화학적으로 분석한 결과, 운동 피질과 내측 전전두 피질(medial prefrontal neocortex), 해마(hippocampus) 부위에서 NMDA 수용체의 활성에 변화가 생기고, 장기강화작용이 정상적으로 나타나지 않았다고 하였다.⁵⁴⁾ 따라서 동연가자들은 이와 같은 생화학적 분석 결과가 알츠하이머 치매에서 나타나는 신경가소성의 감소와 부합한다고 하였다.

피질의 연결성과 관련된 연구 결과

Julkunen 등⁴⁶⁾은 TMS와 뇌파검사를 이용하여 운동 피질과 그 외 피질 사이의 기능적 연결성(functional connectivity)을 평가하는 연구를 시행하였다. 연구자들은 50회의 TMS 단파를 3초 간격으로 운동 피질에 가한 뒤 뇌 전반에 걸쳐 EEG가 퍼져 나가는 양상을 관찰하였고, 그 결과 알츠하이머 치매 환자군에서 나타나는 운동 피질의 반응성이 정상대조군과 비교하여 유의한 차이를 보이는 것을 확인하였다. 또한 연구자들은 알츠하이머 치매 환자군의 운동 피질에 TMS를 가하고 30~50 ms 뒤 관찰한 뇌 전반의 반응이 감소하였다고 하며, 특히 동측의 두정피질(parietal cortex)과 반대 측

의 전두중심영역(frontocentral area)에서 감소가 두드러진다고 하였다. 연구자들은 알츠하이머 치매에서 EEG의 동기화(synchronization)가 저하되면서 뇌신경망의 연결성에 이상이 생겼을 것이라고 추측하였다. 또한 연구자들은 경도인지장애군의 운동 피질에 TMS를 가하고 30 ms, 200 ms 뒤에 측정된 EEG의 진폭이 알츠하이머 치매와 건강대조군에서 측정된 진폭의 중간값을 나타낸다고 하였고, 이로부터 TMS와 EEG의 조합이 경도인지장애의 이상 소견을 발견하는 데 도움이 될 것이라고 예상하였다.

반복 경두개 자기자극을 이용한 치료 연구 결과

rTMS는 비침습적으로 뇌피질의 신경가소성을 유도할 수 있다는 점³⁰⁾에서 기존의 알츠하이머 치료에 대한 대안으로서 관심을 받아 왔고, 인지신경 분야에서 잠재적인 치료 도구로서의 가능성도 보고되고 있다.⁵⁶⁾ 알츠하이머 치매 환자에게 치료적인 목적으로 rTMS를 시행한 연구들은 다음과 같다(표 2).

Cotelli 등⁵⁷⁻⁵⁹⁾은 rTMS가 알츠하이머 치매 환자의 언어 능력에 미치는 영향에 대한 연구를 연달아 시행하였다. 우선 연구자들은 알츠하이머 치매 환자군이 명칭검사(naming task)를 하는 동안 순차적으로 정수리(sham rTMS), 좌측, 우측 배외측 전두두 피질(dorsolateral prefrontal cortex, 이하 DLPFC)에 rTMS를 가하였고, 그 결과 좌측, 우측 DLPFC를 자극할 때 행위 명칭(action naming)의 정확도만 유의하게 향상되었음을 보고하였다.⁵⁷⁾ 이후 동연구자들은 간이 정신상태검사(Mini-Mental State Examination)를 기준으로 알츠하이머 치매 환자의 중증도를 분류한 뒤 순차적으로 정수리, 좌측, 우측 DLPFC에 rTMS를 가하였고, 중증도에 따라 언어 능력에 나타난 변화에 대해 알아보았다.⁵⁸⁾ 그 결과 경도의 알츠하이머 치매 환자군에서는 앞선 연구와 같이 좌측, 우측 DLPFC를 자극할 때 행위 명칭의 정확도만 향상되는 결과를 보였지만, 중증도 이상의 알츠하이머 치매 환자군에서는 좌측, 우측 DLPFC를 자극할 때 행위 명칭과 사물 명칭(object naming)의 정확도가 모두 향상되는 결과를 보였다. 연구자들은 경도의 알츠하이머 치매 환자에서 사물 명칭 능력이 유의하게 손상되지 않았기 때문에 rTMS를 가한 뒤에도 정확도가 추가적으로 향상되지 않았을 것이라고 추측하였다.

Cotelli 등⁵⁹⁾은 후속 연구에서 고빈도 rTMS로 중증도 알츠하이머 치매 환자의 좌측 DLPFC를 자극하였고, 이것이 언어 능력에 미치는 영향에 대해서 알아보았다. 이를 위해 연구자들은 알츠하이머 치매 환자군을 두 군으로 나누어 한

군에서는 4주 동안 진짜 rTMS를 가하고, 다른 군에서는 2주 동안 거짓 rTMS(sham rTMS)를 가한 뒤 진짜 rTMS를 다시 2주 동안 가하는 방식으로 실험을 진행하였다. 연구자들이 2주째에 각 군에서 언어 능력을 평가한 결과, 진짜 rTMS를 가한 군에서만 청각적 문장 이해 능력이 향상된 것으로 나타났다. 또한 첫 2주 동안 진짜 rTMS를 가한 군에 진짜 rTMS를 연이어 2주 동안 시행하였을 때 청각적 문장 이해 능력이 추가적인 향상을 보이지는 않았지만, 실험이 종료된 후 2달 뒤까지 청각적 문장 이해 능력의 향상이 지속된 것으로 나타났다. 하지만 별도로 평가한 기억력과 문제해결 능력에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다고 한다.

Ahmed 등⁶⁰⁾은 고빈도의 rTMS로 알츠하이머 치매 환자의 양측 DLPFC를 5일 동안 자극하였고, 그 결과 저빈도 rTMS, 거짓 rTMS보다 모든 평가 척도[간이정신상태검사, 일상활동평가-복합(instrumental activities of daily living), 노인우울척도(Geriatric Depression Scale)]에서 유의한 향상이 나타났고, 이 결과가 3달 동안 지속되었다고 보고하였다.

앞선 치료들이 rTMS만을 사용한 반면에, Bentwich 등⁶¹⁾은 알츠하이머 치매의 치료에서 인지 재활 훈련이 약물 치료에 대한 보조치료로서 사용된다는 점에 착안하여 rTMS와 인지 재활 훈련을 병합한 연구를 시행하였다. 기존의 연구에서는 DLPFC를 위주로 자극을 가한 반면에, Bentwich 등⁶¹⁾은 인지 재활 훈련의 종류에 부합하는 6개의 서로 다른 피질 영역에 자극을 가하였고, 그 뒤에 인지 재활 훈련을 실시하였다. 또한 치료 기간을 크게 두 개로 나누어서 1달 반 동안 주 5회의 빈도로 자극을 가한 뒤, 3달 동안 주 2회 빈도로 자극을 가하였다. 치료를 시작한 후 4달 반이 지난 뒤에 인지기능을 평가한 결과, 알츠하이머 치매 평가척도-인지영역(Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive), 전반적인 임상적 인상(Clinical Global Impression of Change Scale)의 점수가 유의하게 향상되었고, 간이정신상태검사, 일상활동평가의 점수는 유의하지는 않지만 향상된 결과를 보였다. 이후에 Rabey 등⁶²⁾은 동일한 연구에 건강대조군을 설정하고, 이중맹검을 적용하였고, 같은 결과가 나타남을 확인하였다.

토 론

알츠하이머 치매에서 피질의 반응성과 관련된 신경생리적 지표 중에서는 콜린성 신경전달을 반영하는 SAI의 저하가 가장 일관된 결과를 보이는 지표였다. 이는 알츠하이머 치매에서 중추신경계의 콜린성 신경전달이 손상되었다는 연구 결과와 부합한다.⁶³⁻⁶⁵⁾ 또한 같은 맥락에서 경도인지장애에서는 콜린성 신경 손상의 정도가 다른 아형보다 두드러진

Table 2. Major findings of studies on enhancing cognitive function with Alzheimer's dementia (AD) with transcranial magnetic stimulation

Study	Study design	N	Age (yrs*)	Education (yrs*)	Neuropsychological evaluation		Stimulation parameters		No. of sessions	Cognitive function enhanced
					Neuropsychological testing*	Noninvasive modality	Parameters	Brain target		
Cotelli et al. ⁵⁷⁾	Crossover sham-controlled	15	76.6±6.0	6.0±2.0	MMSE : 17.8±3.7	rTMS [online]	20 Hz 90% MT 600 ms [+sham]	Left/ right DLPFC	1	↑ Action naming ; no effects on object naming
Cotelli et al. ⁵⁸⁾	Crossover sham-controlled	12 [M] 12 [M-S]	75.0±6.2 77.6±5.8	6.8±3.1 5.7±2.6	MMSE : 19.7±1.6 MMSE : 14.3±2.6	rTMS [online]	20 Hz 90% MT 500 ms [+sham]	Left/ right DLPFC	1	↑ Action naming in Mi AD ; ↑ action & object naming in M-S AD
Cotelli et al. ⁵⁹⁾	Parallel sham-controlled	5 [real] 5 [sham]	71.2±6.1 74.4±3.8	6.4±1.3 4.8±0.4	MMSE : 16.2±2.7+others MMSE : 16.0±2.0+others	rTMS [offline]	20 Hz 100% MT 2000 stim/s [+sham]	Left DLPFC	20 [follow up after 8 wks]	↑ Auditory sentence comprehension ; no effect on naming performance
Ahmed et al. ⁶⁰⁾	Parallel sham-controlled	15 [high] (M/F : 5/10) 15 [low] (M/F : 6/9) 15 [sham] (M/F : 5/10)	65.9±5.9 68.6±6.7 68.3±4.9	-	14.7±3.7 12.7±3.9 13.9±3.9	rTMS [offline]	20 Hz 90% MT 2000 stim/day 1 Hz 100% MT 2000 stim/day [+sham]	Left and right DLPFC	5	↑ MMSE, I-ADL, GDS in [high]
Rabey et al. ⁶²⁾	RCT sham-controlled 5 se/wk : 6 wks +2 se/wk : 3 mon	7 [real] (M/F : 5/2) 8 [sham] (M/F : 5/3)	72.6±8.9 75.4±9.0	-	22±1.63 22±1.41	rTMS [offline]+ cognitive training	20 Hz 90-110% MT 1200 stim/day [+sham]	Left/ right DLPFC, Broca, Wernicke Left/ right PSAC	54	↑ ADAS-cog, CGIC

- : Not done or not applicable, % : Percent, ↑ : Increase/improvement, * : Mean±standard deviation, † : The experiment includes 3 set of objects and actions corresponding to 3 stimulation sites : left DLPFC, right DLPFC, sham stimulation, N : Number of subjects, yrs : Years, No. : Number, RCT : Randomized controlled trial, se : Sessions, wk : Week, mon : Month, M/F : Male/female, MMSE : Mini-Mental State Examination, I-ADL : Instrumental activities of daily living, GDS : Geriatric Depression Scale, ADAS-cog : Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive, CGIC : Clinical Global Impression of Change Scale, rTMS : Repetitive transcranial magnetic stimulation, Hz : Hertz, MT : Motor threshold, ms : Milliseconds, DLPFC : Dorsolateral prefrontal cortex, PSAC : Parietal somatosensory association cortex, Mi : Mild, M-S : Moderate to severe

기억상실형 경도인지장애-다발형에서만 SAI의 감소가 나타난 것으로 생각된다. 따라서 SAI의 저하는 콜린성 신경전달의 이상과 관련된 알츠하이머 치매의 병태생리를 반영하는 유용한 지표로서 활용될 수 있을 것으로 보인다.

알츠하이머 치매군을 대상으로 TMS를 시행한 연구 중 약 2/3에서 RMT의 감소를 보고하였다. RMT가 감소하였다는 것은 운동 피질의 신경세포가 과활성화되었다는 것을 의미하며,^{9,66)} 이는 운동 피질 내 신경세포의 감소를 보상하는 과정에서 나타나는 것으로 생각된다.^{40,67)} 말기 알츠하이머 치매에서는 초기, 중기와 달리 RMT가 증가된 소견을 보였고, 이는 뇌피질의 흥분도를 반영한다기보다 말기에서 더욱 심해진 피질의 위축과 관련이 있을 것으로 생각된다.⁴⁷⁾

알츠하이머 치매에서 억제성 신경전달 지표인 cSP, SICI, LICI는 정상대조군과 비교하여 큰 차이를 보이지 않는 것으로 보고되었다. 상기 지표들이 GABA를 통한 신경전달을 반영한다는 점에서 알츠하이머 치매에서 GABA를 통한 억제성 신경전달이 손상되었을 가능성이 떨어진다고 예측할 수 있다. 알츠하이머 치매 환자의 뇌조직을 생검하여 GABA의 농도와 GABA 전달체의 이상을 측정한 결과 유의한 변화가 없었다는 보고도 이를 뒷받침한다.^{68,69)} 이런 점에서 알츠하이머 치매에서 GABA를 통한 억제성 신경전달의 손상이 피질의 과활성화를 유발할 것이라는 가정도 설득력이 떨어지는 것으로 생각된다.

알츠하이머 치매에서 흥분성 신경전달 지표인 ICF도 정상대조군과 비교하여 큰 차이를 보이지 않았고, glutamate를 통한 흥분성 신경전달의 손상이 뚜렷하지 않을 것이라고 추정되었다. 하지만 알츠하이머 치매에서 NMDA 신경전달과 non-NMDA 신경전달 사이의 불균형이 콜린성 신경전달의 이상에 부수적인 역할을 할 것이라는 연구 결과⁶⁷⁾를 고려하였을 때, 알츠하이머 치매에서 ICF를 통해 측정된 흥분성 신경전달 결과를 확정적으로 해석하는 것은 경계해야 할 것으로 생각된다.

알츠하이머 치매에서 측정된 MEP의 크기는 정상대조군과 비교하여 대부분의 연구에서 큰 차이가 없는 것으로 보고되었고, 알츠하이머 치매에서 피질 척수로의 통합성이 손상되지 않았을 것이라고 추정할 수 있다.

알츠하이머 치매의 피질을 rTMS와 PAS로 자극하였을 때 정상대조군만큼의 변화를 보이지 못하였고, 이는 알츠하이머 치매에서 나타난 신경가소성의 감소를 반영하는 것으로 생각되었다. 또한 알츠하이머 치매군에서 TMS와 EEG를 병합한 방법으로 피질의 연결성을 평가한 결과 EEG의 동기화가 저하된 소견을 보였고, 뇌신경망의 연결성에 이상이 생긴 것으로 추정되었다.

알츠하이머 치매에서 rTMS를 가한 뒤 인지기능의 변화에 대해서 평가한 연구에서는 인지기능 평가의 일부 항목에서 향상된 결과를 나타내었다. 연구자들은 rTMS가 알츠하이머 치매 환자의 보상성 뇌신경망을 자극하여 손상된 인지기능을 회복시키는 데 도움이 되는 것으로 추정하였으며, 안전성의 측면에서 rTMS와 관련된 부작용이 없었다고 보고하였다.

연구 결과의 해석에서 고려해야 할 요인들

피질의 반응성, 가소성, 연결성에서 고려해야 할 요인들

알츠하이머 치매에서 TMS를 이용하여 평가한 피질의 반응성, 가소성, 연결성을 보다 정확하게 이해하기 위해서 고려하여야 할 몇 가지 요인들이 있다.

첫 번째 요인은 알츠하이머 치매의 초기부터 나타나는 뇌 위축^{70,71)}이다. 뇌위축은 뇌와 TMS 코일 사이의 거리에 영향을 미치고, 결과적으로 전달되는 자극의 강도와 TMS의 효과에 영향을 미친다.^{56,72)} 또한 뇌위축 자체가 피질의 과활성화와 연관이 있을 수 있다. List 등⁷³⁾에 따르면 알츠하이머 치매군과 건강 노인군 모두에서 뇌위축이 피질의 과활성화와 연관성을 보인다고 한다. 또한 뇌위축에 의해 증가된 뇌척수액의 용적이 뇌조직의 특성을 변화시키고 결과적으로 TMS에 의해 유도된 전류에 영향을 미친다고 한다.⁷⁰⁾ 따라서 알츠하이머 치매 환자에서 측정된 TMS 지표의 변화가 단순히 뇌위축에 의한 결과일 가능성도 배제할 수 없는 만큼, 향후 연구에서는 뇌피질의 두께, 뇌척수액의 용적과 같은 요인들이 고려되어야 할 것이다.

두 번째 요인은 TMS의 자극 부위와 관련된 문제이다. 알츠하이머 치매의 생화학적,⁷⁴⁾ 대사적^{75,76)} 연구에 따르면 초기에 운동 피질 이외의 영역이 주로 침범되고, 운동 피질 영역의 변화는 후기에서 나타난다고 한다. 하지만 알츠하이머 치매에서 TMS를 이용한 대부분의 연구는 병의 진행 상태에 상관없이 운동 피질만을 자극하고 있기 때문에, 진행 과정의 초기에는 병태생리를 정확하게 반영하지 못할 가능성이 높다고 생각된다. 이런 점에서 운동 피질 이외의 영역에서 뇌의 생리적 변화와 연결성을 평가할 수 있는 TMS와 EEG의 병합 연구⁷⁷⁻⁷⁹⁾를 더욱 활발하게 시행할 필요가 있다.

세 번째 요인은 인구학적 요인이다. 고려해야 할 인구학적 요인으로는 알츠하이머 치매의 발병 나이, 유전학적 요인, 성별이 있다. 발병 나이는 인지예비력(cognitive reserve)⁸⁰⁾과 관련이 있고, 인지예비력은 뇌손상의 발현 정도를 축소시킨다고 알려져 있다. 또한 Rabinovici와 Roberson⁸¹⁾에 따르면, 알츠하이머 치매 초기 발병군은 후기 발병군보다 뇌의 뒷부분에서 당대사가 저하되어 있다고 한다. 이처럼 알츠하이머

치매의 발병 나이가 뇌의 기능에 미치는 영향을 고려하였을 때, 향후 연구에서는 발병 나이를 통제해야 할 것으로 생각된다.

유전학적 요인도 TMS의 신경생리학적 지표에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 단일 뉴클레오티드 다형태(single nucleotide polymorphism) 중의 하나인 brain-derived neurotrophic factor 유전자의 Val66Met 다형태는 알츠하이머 치매의 빠른 진행과 관련이 있고, 피질의 반응성과 신경가소성에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.⁸²⁾ 또한 아밀로이드의 축적을 가속화시키는 것으로 알려진 apolipoprotein E ε4 대립유전자⁸³⁾는 용량 의존적인 방식으로 알츠하이머 치매의 발병 위험성을 높이고,⁸⁴⁾ 뇌신경망의 연결성⁸⁵⁾과 인지기능에 영향을 미친다고 한다.⁸⁶⁻⁸⁸⁾ 따라서 알츠하이머 치매에서 TMS를 이용한 연구를 시행할 때 피험자의 유전학적 요인을 통제하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

성별에 따라서 두개골 두께에 차이를 보이고, 두개골 두께의 차이가 뇌피질에 전달되는 TMS의 강도에 영향을 미친다는 점에서,⁸⁹⁾ 향후 연구에서는 성별 요인을 통제하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

반복 경두개 자기자극을 이용한 치료 연구에서 고려해야 할 요인들

알츠하이머 치매에서 rTMS를 이용한 치료 연구의 결과를 해석할 때 고려하여야 할 몇 가지 사항들이 있다. 우선 rTMS 자극의 파라미터와 연구의 프로토콜이 연구마다 다르다는 점을 고려해야 한다. 대부분의 연구에서 피질의 흥분도를 강화하는 고빈도 rTMS가 사용되었지만, 자극의 강도는 90%에서 110%까지 차이를 보이고 있었고, 자극을 가하는 뇌영역의 위치, 자극을 가하는 시간, 하루 동안 허용된 총 자극의 횟수가 서로 달랐다. 이처럼 자극의 파라미터가 서로 다르기 때문에 각 연구에서 얻어진 결과를 비교하는 데 어려움이 있었다. 연구 프로토콜에서는 단일 세션으로 종료한 연구가 있는 반면에 50세션 이상 자극을 가한 뒤에 종료한 연구도 있었다. 세션 횟수의 차이뿐만 아니라 자극을 가하는 동안 인지기능을 평가한 연구가 있는 반면에, 자극을 가한 뒤에 인지기능을 평가한 연구도 있었다. 이처럼 자극의 파라미터와 연구 프로토콜이 서로 다르기 때문에 TMS를 통한 인지기능의 향상을 비교 해석하는 데 한계가 있었다.

두 번째는 rTMS의 효과에 대한 평가 도구의 문제이다. 평가 도구로 자주 사용된 간이정신상태검사는 간단한 선별검사이기 때문에, 기억력의 미세한 저하와 수행 능력의 이상을 정확하게 평가하는 데 어려움이 있다. 또한 연구마다 평가 도구가 다르기 때문에 인지기능의 향상 정도를 서로 비교하는

데 어려움이 있었다. 따라서 약물학적 연구에서도 자주 사용되는 알츠하이머 치매 평가척도-인지영역과 같은 평가 도구⁹⁰⁾를 공통적으로 사용한다면 rTMS 연구 간의 비교가 용이해질 뿐만 아니라, 약물학적인 연구 결과와도 비교가 가능해질 것이다.

세 번째는 rTMS의 효과에 영향을 미치는 요인들이다. 우선 뇌의 기저활성상태가 rTMS의 효과에 영향을 미친다.⁹¹⁾ 일반적으로 고빈도 rTMS는 피질의 활성도를 강화시키는 것으로 알려져 있지만, 뇌의 기저활성상태에 따라서 다른 반응을 나타낼 수 있다. 가령 피질이 과활성화되어 환청을 호소하는 피험자에게 고빈도 rTMS를 시행한 뒤 증상이 완화되었다는 보고가 있다.⁹²⁾ 따라서 rTMS를 가하기 전후로 피질의 기저활성상태를 평가하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또 다른 요인으로서 뇌척수액 내 amyloid-β, t-Tau 단백질의 수치가 rTMS의 효과에 영향을 미친다고 한다. Koch 등⁹³⁾에 따르면 높은 수치의 t-Tau는 알츠하이머 치매 환자에게 가해진 저빈도 rTMS의 효과를 강화시킨다고 한다. 따라서 rTMS를 시행할 때 뇌척수액 내 amyloid-β, t-Tau의 수치를 통제하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 종설에서 살펴보았듯이 TMS는 알츠하이머 치매의 진단과 치료에 있어서 유용하게 활용될 수 있는 잠재성을 가지고 있다. 하지만 실제 임상에서 TMS를 사용하기 위해서는 앞선 연구들의 제한점을 보완하고 연구 결과를 보다 명확하게 하기 위한 추가 연구들이 시행되어야 할 것으로 생각된다. 이런 점들이 보완된다면 알츠하이머 치매의 조기 진단과 치료에 새로운 방법이 추가될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 알츠하이머 치매 · 경두개 자기자극 · 피질의 반응성 · 피질의 가소성.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Taipa R, Pinho J, Melo-Pires M. Clinico-pathological correlations of the most common neurodegenerative dementias. *Front Neurol* 2012; 3:68.
- 2) Frolich L. Outcomes for clinical trials in mild-to-moderate dementia to evaluate drugs with presumably symptomatic effects. *J Nutr Health Aging* 2007;11:357-358.
- 3) Buschert V, Bokde AL, Hampel H. Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:508-517.
- 4) Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 2007;8:559-567.
- 5) Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepi-

- leptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996;40:367-378.
- 6) Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996; 109:127-135.
 - 7) Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, et al. Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:555-559.
 - 8) Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Pilato F, Zito G, et al. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2003;547(Pt 2):485-496.
 - 9) Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-150.
 - 10) Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003;2:145-156.
 - 11) Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012;123:858-882.
 - 12) Ziemann U. Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56:226-231.
 - 13) Ziemann U, Netz J, Szelényi A, Hömberg V. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 1993;156:167-171.
 - 14) Calancie B, Nordin M, Wallin U, Hagbarth KE. Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *J Neurophysiol* 1987;58:1168-1185.
 - 15) Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 1993;466:521-534.
 - 16) Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 1999;128:539-542.
 - 17) Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.
 - 18) Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, et al. State of the art: pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2008;1:151-163.
 - 19) Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, et al. Consensus: motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul* 2008;1:164-182.
 - 20) Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, et al. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000;135:455-461.
 - 21) Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, et al. Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1064-1069.
 - 22) Fujiki M, Hikawa T, Abe T, Ishii K, Kobayashi H. Reduced short latency afferent inhibition in diffuse axonal injury patients with memory impairment. *Neurosci Lett* 2006;405:226-230.
 - 23) Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, Marra C, Daniele A, Profice P, et al. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002;59: 392-397.
 - 24) Nardone R, Bratti A, Tezzon F. Motor cortex inhibitory circuits in dementia with Lewy bodies and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2006;113:1679-1684.
 - 25) Nardone R, Marth R, Ausserer H, Bratti A, Tezzon F. Reduced short latency afferent inhibition in patients with Down syndrome and Alzheimer-type dementia. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2204-2210.
 - 26) Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med* 2009;41:305-311.
 - 27) Lee L, Siebner HR, Rowe JB, Rizzo V, Rothwell JC, Frackowiak RS, et al. Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23:5308-5318.
 - 28) Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Currà A, Gilio F, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998;122:79-84.
 - 29) Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-343.
 - 30) Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* 2010;3:95-118.
 - 31) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000;123 Pt 3:572-584.
 - 32) Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003;89:2339-2345.
 - 33) Sakuma K, Murakami T, Nakashima K. Short latency afferent inhibition is not impaired in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1460-1463.
 - 34) Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, Floel A, Fregni F, Nitsche MA, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul* 2008;1:326-336.
 - 35) Nardone R, Bergmann J, Christova M, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, et al. Short latency afferent inhibition differs among the subtypes of mild cognitive impairment. *J Neural Transm (Vienna)* 2012;119:463-471.
 - 36) Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Saturno E, Profice P, Marra C, et al. Functional evaluation of cerebral cortex in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage* 2007;37:422-429.
 - 37) Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Marra C, Ranieri F, et al. In vivo functional evaluation of central cholinergic circuits in vascular dementia. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2494-2500.
 - 38) Marra C, Quaranta D, Profice P, Pilato F, Capone F, Iodice F, et al. Central cholinergic dysfunction measured "in vivo" correlates with different behavioral disorders in Alzheimer's disease and dementia with Lewy body. *Brain Stimul* 2012;5:533-538.
 - 39) de Carvalho M, de Mendonça A, Miranda PC, Garcia C, Luis ML. Magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol* 1997;244: 304-307.
 - 40) Pepin JL, Bogacz D, de Pasqua V, Delwaide PJ. Motor cortex inhibition is not impaired in patients with Alzheimer's disease: evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1999; 170:119-123.
 - 41) Alagona G, Bella R, Ferri R, Carnemolla A, Pappalardo A, Costanzo E, et al. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer disease: motor cortex excitability and cognitive severity. *Neurosci Lett* 2001;314: 57-60.
 - 42) Alagona G, Ferri R, Pennisi G, Carnemolla A, Maci T, Domina E, et al. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease and in subcortical ischemic vascular dementia. *Neurosci Lett* 2004;362:95-98.
 - 43) Martorana A, Stefani A, Palmieri MG, Esposito Z, Bernardi G, Sancesario G, et al. L-dopa modulates motor cortex excitability in Alzheimer's disease patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2008;115:1313-1319.
 - 44) Martorana A, Mori F, Esposito Z, Kusayanagi H, Monteleone F, Codèca C, et al. Dopamine modulates cholinergic cortical excitability in Alzheimer's disease patients. *Neuropsychopharmacology* 2009;34: 2323-2328.
 - 45) Inghilleri M, Conte A, Frasca V, Scalfafferri N, Gilio F, Santini M, et

- al. Altered response to rTMS in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117:103-109.
- 46) Julkunen P, Jauhainen AM, Westerén-Punnonen S, Pirinen E, Soininen H, Könönen M, et al. Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurosci Methods* 2008;172:270-276.
- 47) Perretti A, Grossi D, Fragassi N, Lanzillo B, Nolano M, Pisacreta AI, et al. Evaluation of the motor cortex by magnetic stimulation in patients with Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 1996;135:31-37.
- 48) Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Saturno E, Oliviero A, Marra C, et al. In vivo cholinergic circuit evaluation in frontotemporal and Alzheimer dementias. *Neurology* 2006;66:1111-1113.
- 49) Alberici A, Bonato C, Calabria M, Agosti C, Zanetti O, Miniussi C, et al. The contribution of TMS to frontotemporal dementia variants. *Acta Neurol Scand* 2008;118:275-280.
- 50) Liepert J, Bär KJ, Meske U, Weiller C. Motor cortex disinhibition in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1436-1441.
- 51) Pierantozzi M, Panella M, Palmieri MG, Koch G, Giordano A, Marciani MG, et al. Different TMS patterns of intracortical inhibition in early onset Alzheimer dementia and frontotemporal dementia. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2410-2418.
- 52) Olazarán J, Prieto J, Cruz I, Esteban A. Cortical excitability in very mild Alzheimer's disease: a long-term follow-up study. *J Neurol* 2010;257:2078-2085.
- 53) Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Insola A, et al. Direct demonstration of long latency cortico-cortical inhibition in normal subjects and in a patient with vascular parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1673-1679.
- 54) Battaglia F, Wang HY, Ghilardi MF, Gashi E, Quartarone A, Friedman E, et al. Cortical plasticity in Alzheimer's disease in humans and rodents. *Biol Psychiatry* 2007;62:1405-1412.
- 55) Koch G, Esposito Z, Codecà C, Mori F, Kusayanagi H, Monteleone F, et al. Altered dopamine modulation of LTD-like plasticity in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2011;122:703-707.
- 56) Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9:527-565.
- 57) Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006;63:1602-1604.
- 58) 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.
- 59) Cotelli M, Manenti R, Rosini S, Calabria M, Brambilla M, Bisiacchi PS, et al. Action and object naming in physiological aging: an rTMS study. *Front Aging Neurosci* 2010;2:151.
- 60) 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.
- 61) Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht 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.
- 62) Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, Marton RG, Khaigrekht 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.
- 63) Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;2:1403.
- 64) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982;215:1237-1239.
- 65) Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983;219:1184-1190.
- 66) Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79-92.
- 67) Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, Fini R, Dal Forno G, Rossini PM. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 2003;53:102-108.
- 68) Lowe SL, Francis PT, Procter AW, Palmer AM, Davison AN, Bowen DM. Gamma-aminobutyric acid concentration in brain tissue at two stages of Alzheimer's disease. *Brain* 1988;111(Pt 4):785-799.
- 69) Lowe SL, Bowen DM, Francis PT, Neary D. Ante mortem cerebral amino acid concentrations indicate selective degeneration of glutamate-enriched neurons in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1990;38:571-577.
- 70) Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex* 2009;19:497-510.
- 71) Bakkour A, Morris JC, Dickerson BC. The cortical signature of prodromal AD: regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology* 2009;72:1048-1055.
- 72) Wagner T, Gangitano M, Romero R, Théoret H, Kobayashi M, Ansel D, et al. Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. *Neurosci Lett* 2004;354:91-94.
- 73) List J, Kükke JC, Lindenberg R, Külzow N, Kerti L, Witte V, et al. Relationship between excitability, plasticity and thickness of the motor cortex in older adults. *Neuroimage* 2013;83:809-816.
- 74) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-319.
- 75) Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008;49:390-398.
- 76) Ziemann U. Pharmacology of TMS measures. In: Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH, editors. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*. New York, NY: Oxford University Press;2008. p.135-151.
- 77) Thut G, Ives JR, Kampmann F, Pastor MA, Pascual-Leone A. A new device and protocol for combining TMS and online recordings of EEG and evoked potentials. *J Neurosci Methods* 2005;141:207-217.
- 78) Ives JR, Rotenberg A, Poma R, Thut G, Pascual-Leone A. Electroencephalographic recording during transcranial magnetic stimulation in humans and animals. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1870-1875.
- 79) Thut G, Pascual-Leone A. Integrating TMS with EEG: how and what for? *Brain Topogr* 2010;22:215-218.
- 80) Kemppainen NM, Aalto S, Karrasch M, Nägren K, Savisto N, Oikonen V, et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2008;63:112-118.
- 81) Rabinovici GD, Roberson ED. Beyond diagnosis: what biomarkers are teaching us about the "bio"logy of Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010;67:283-285.
- 82) Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 2008;586(Pt 23):5717-5725.
- 83) Tiraboschi P, Hansen LA, Masliah E, Alford M, Thal LJ, Corey-Bloom J. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;62:1977-

- 1983.
- 84) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261:921-923.
 - 85) Wolk DA, Dickerson BC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:10256-10261.
 - 86) Dal Forno G, Rasmuson DX, Brandt J, Carson KA, Brookmeyer R, Troncoso J, et al. Apolipoprotein E genotype and rate of decline in probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1996;53:345-350.
 - 87) Craft S, Teri L, Edland SD, Kukull WA, Schellenberg G, McCormick WC, et al. Accelerated decline in apolipoprotein E-epsilon4 homozygotes with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51:149-153.
 - 88) Martins CA, Oulhaj A, de Jager CA, Williams JH. APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. *Neurology* 2005;65:1888-1893.
 - 89) Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research. *Epilepsy Res* 1998; 30:11-30.
 - 90) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356-1364.
 - 91) Silvanto J, Pascual-Leone A. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2008;21:1-10.
 - 92) 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.
 - 93) Koch G, Esposito Z, Kusayanagi H, Monteleone F, Codecá C, Di Lorenzo F, et al. CSF tau levels influence cortical plasticity in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2011;26:181-186.