Scientific Journal of
Rehabilitation Medicine

September and October 2023. Volume 12. Num 4

Research Paper

Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Working Memory of Patients with Alzheimer's Disease

Mohsen Saeidmanesh[1], *Mahya Shabanzadeh[2], Mahsa Moslemi Haghighi[1], Mitra Ghadiri[1], Fatemeh Nikafshan[3], Raha Shabanzadeh[4], Mohammad Hossein Zebhi[1]

1. Department of Psychology, Science and Arts University, Yazd, Iran.
2. Department of Clinical Psychology, Anar Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran.
3. Department of Educational Psychology, Taft Branch, Payam Noor University, Yazd, Iran.
4. Department of Clinical Psychology, Faculty of Education and Psychology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Saeidmanesh M, Shabanzadeh M, Moslemi Haghighi M, Ghadiri M, Nikafshan F, Shabanzadeh R, et al. [Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Working Memory of Patients with Alzheimer's Disease (Persian)]. Scientific Journal of Rehabilitation Medicine. 2023; 12(4):790-801. https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.4.15

https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.4.15

CC BY NC

ABSTRACT

Background and Aims Alzheimer's disease (AD) is a common neurological disorder that begins with mild memory loss and progresses to severe impairment of executive and cognitive functions. This study aims to investigate the effect of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the working memory of patients with AD.

Methods In this quasi-experimental study with a pre-test/post-test design, 30 patients with AD aged 55-75 years referred to neurology clinics in Yazd, Iran participated, who were selected using a convenience sampling method and divided into two groups of intervention (n=15) and control (n=15). Active memory was measured by a computerized n-back test, both in terms of reaction time and percentage of accuracy before and after treatment. In the control group, each patient received 10 sessions of inactive rTMS for 20 minutes, while the intervention group received 10 sessions of active rTMS for 20 minutes at a frequency of 10 Hz over the left dorsal lateral prefrontal cortex. Data analysis was performed using analysis of covariance.

Results Data analysis results showed that the reaction time significantly decreased, and the percentage of accuracy significantly increased in the n-back test in the intervention group after receiving rTMS compared to the control group (P= 0.001).

Conclusion It seems that rTMS over the left dorsal lateral prefrontal cortex can improve the working memory in patients with AD.

Keywords Repetitive transcranial magnetic stimulation, Working memory, Dorsal lateral prefrontal cortex, Alzheimer's disease

Received: 16 Feb 202
Accepted: 22 May 2022
Available Online: 23 Sep 2023

Corresponding Author:
Mahya Shabanzadeh, Assistant Professor.
Address: Department of Clinical Psychology, Anar Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran.
Tel: +98 (913) 0534285
E-Mail: m.shabanzade94@gmail.com

Scientific Journal of
Rehabilitation Medicine

Extended Abstract

Introduction

Dementia is a serious neurological problem with many social and economic effects. It affects a large portion of the population worldwide, making them unable to take care of themselves. One of the causes of dementia is Alzheimer's disease (AD). Alzheimer's disease is a common neurological disorder that begins with mild memory loss and progresses to severe impairment of executive and cognitive functions. In people with AD, the growing learning and memory loss eventually leads to a definitive diagnosis. AD does not affect all memory functions equally. Older memories (episodic memory), semantic memory, and procedural memory (remembering how to do things, such as using a spoon or fork or drinking from a glass) are relatively less damaged. Active or working memory refers to the active mental capacity that can hold and manipulate information. The capacity of active memory determines the amount and level of learning and performance in mental tasks such as comprehension, language learning, reasoning, and problem-solving. Active memory allows a person to keep information "in mind". Pathological changes and the dysfunction of the frontal lobes are common in AD and are present from the early stages of the disease. Patients with early-onset AD experience the dysfunction of the dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC), which is manifested by impaired working memory. DLPFC provides a neural substrate for cognitive storage in individuals at risk for Alzheimer's disease.

Various treatments have been used for AD. Drug therapy is the common method followed by rehabilitation, especially memory rehabilitation. The two most common treatments under investigation for AD are repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation. The reason for their use is that both methods modulate neural flexibility. The rTMS efficacy has been confirmed for depression, migraine, and obsessive-compulsive disorder. Given the high prevalence of AD and the many problems that this disease creates for individuals and families, conducting studies that can reduce the problems of AS patients can be useful. The effectiveness of rTMS in AD treatment is unclear. No study was found that applied a 10-Hz current over the left DLPFC of AD patients without stimulation of the right hemisphere to assess the effect of rTMS on working memory. In this regard, this study aims to investigate the effect of rTMS on the working memory of AD patients.

Materials and Methods

In this quasi-experimental study with a pre-test/post-test design, 30 patients with AD aged 55-75 years referred to neurology clinics in Yazd, Iran participated, who were selected using a convenience sampling method and divided into two groups of intervention (n=15) and control (n=15). Active memory was measured by a computerized n-back test, both in terms of reaction time and percentage of accuracy before and after treatment. In the control group, each patient received 10 sessions of inactive rTMS for 20 minutes, while the intervention group received 10 sessions of active rTMS for 20 minutes at a frequency of 10 Hz over the left DLPFC. Data analysis was performed using analysis of covariance.

Results

Data analysis results showed that the reaction time significantly decreased and the percentage of accuracy significantly increased in the n-back test in the intervention group after receiving rTMS compared to the control group (P=0.001).

Conclusion

It seems that 10 sessions of rTMS over the left DLPFC improves the working memory of AD patients. This effect can be due to affecting the neuroplasticity of the affected neurons by increasing the amount of glutamate in the neuronal synapse space. By altering the neuroplasticity of neurons in the left DLPFC of AD patients in the present study, their working memory improved both in terms of reaction time and percentage of correct responses in the n-back test. The rTMS is a non-invasive and safe method that can be used as adjunctive therapy in the treatment of AD. Further studies are recommended for examining the long-term effects of this method.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All ethical principles such as obtaining informed consent from the participants, the confidentiality of their information, and allowing them to leave the study, were considered. Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee of the Academic Center for Education, Culture, and Research, Mashhad, Iran (Code: IR.ACECR.JDM.REC.1401.008). This study has a UMIN Clinical Trials Registry ID (ID: UMIN000046948).

Funding

This study was a part of a research project funded by the Academic Center for Education, Culture, and Research of Mashhad.

Authors' contributions

The authors contributed equally to preparing this article.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank all participants for their cooperation in this research.

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر درمان تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر بر حافظه فعال بیماران آلزایمر

محسن سعیدمنش[۱]، *محیا شعبان‌زاده[۲]، مهسا مسلمی حقیقی[۱]، میترا غدیری[۱]، فاطمه نیک‌افشان[۳]، رها شعبان‌زاده[۴]، محمدحسین ذبحی[۱]

۱. گروه روانشناسی، دانشگاه علم و هنر، یزد، ایران.

۲. گروه روانشناسی بالینی، واحد انار، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران.

۳. گروه روانشناسی تربیتی، واحد تفت، دانشگاه پیام نور، یزد، ایران.

۴. گروه روانشناسی بالینی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهیدبهشتی، تهران، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Saeidmanesh M, Shabanzadeh M, Moslemi Haghighi M, Ghadiri M, Nikafshan F, Shabanzadeh R, et al. [Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Working Memory of Patients with Alzheimer's Disease (Persian)]. Scientific Journal of Rehabilitation Medicine. 2023; 12(4):790-801. https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.4.15

https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.4.15

CC BY

چکیده

مقدمه و اهداف بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی شایع است که در مراحل اولیه با از دست دادن خفیف حافظه شروع می‌شود و به سمت آسیب شدید عملکردهای اجرایی و شناختی گسترده پیش می‌رود. هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر درمان تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر بر حافظه فعال بیماران آلزایمر بود.

مواد و روش‌ها در این مطالعه که به‌صورت نیمه‌آزمایشی همراه با پیش‌آزمون و پس‌آزمون انجام شد، از بین بیماران مبتلا به آلزایمر مراجعه‌کننده به کلینیک‌های نورولوژی در شهرستان یزد ۳۰ نفر به‌صورت در دسترس در محدوده سنی ۵۵ تا ۷۵ سال انتخاب شدند که ۱۵ نفر آن‌ها در گروه آزمایش و ۱۵ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. امتیازهای آزمون حافظه فعال به‌وسیله آزمون چند محرک پیشین کامپیوتری، هم ازنظر زمان پاسخ و هم ازنظر درصد پاسخ صحیح، در ۲ نوبت زمانی قبل از درمان و بعد از درمان مقایسه شدند. در گروه کنترل هر بیمار ۱۰ جلسه تحریک ساختگی مغناطیسی مکرر مغز از روی جمجمه (۲۰دقیقه) و در گروه آزمایش هر بیمار ۱۰ جلسه تحریک مغناطیسی مکرر مغز از روی جمجمه (۲۰دقیقه) با فرکانس ۱۰ هرتز در قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی چپ دریافت کرد. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل کوواریانس صورت گرفت.

یافته‌ها تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نشان داد امتیاز آزمون حافظه فعال در بیماران آلزایمر هم ازنظر زمان پاسخ و هم ازنظر درصد پاسخ صحیح در گروه آزمایش و بعد از دریافت تحریک مغناطیسی مکرر مغز در مقایسه با گروه کنترل با تحریک مغناطیسی مکرر مغز ساختگی به‌ترتیب به‌طور معناداری کاهش و افزایش پیدا کرده است (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری باتوجه‌به نتایج این پژوهش به نظر می‌رسد تحریک مغناطیسی مکرر مغز از روی جمجمه در قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی باعث بهبودتوانایی حافظه فعال در بیماران آلزایمر می‌شود.

کلیدواژه‌ها تحریک مغناطیسی مکرر مغز از روی جمجمه، حافظه فعال، قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی، بیماری آلزایمر

تاریخ دریافت: ۲۷ بهمن ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۰۱ خرداد ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۰۱ مهر ۱۴۰۲

* **نویسنده مسئول:**

دکتر محیا شعبان‌زاده

نشانی: یزد، واحد انار، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه روانشناسی بالینی.

تلفن: ۰۵۳۴۲۸۵ (۹۱۳) ۹۸+

رایانامه: m.shabanzade94@gmail.com

مقدمه

زوال عقل یک مشکل جدی نورولوژیک در سراسر جهان است که جنبه اجتماعی و اقتصادی زیادی دارد. بدین سبب که بر بخش بزرگی از جمعیتی که احتمالاً سالم هستند تأثیر می‌گذارد و آن‌ها را در مراقبت از خود ناتوان می‌کند [۱]. یکی از علل زوال عقل، بیماری آلزایمر[1] است. بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی شایع است که در مراحل اولیه با از دست دادن خفیف حافظه شروع می‌شود و به سمت آسیب شدید عملکردهای اجرایی و شناختی گسترده پیش می‌رود [۲]. در سراسر جهان، تقریباً ۵۰ میلیون نفر با بیماری آلزایمر زندگی می‌کنند. آلزایمریک بیماری پیشرونده و تحلیل‌برنده عصبی است که ازنظر بالینی با زوال شناختی و اختلالات رفتاری همراه است و ازنظر آسیب‌شناسی روند این بیماری ارتباط زیادی با تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی، توده‌های نوروفیبریلار و از بین رفتن ارتباطات عصبی در مغز دارد [۳]. تشخیص آلزایمر با بررسی سابقه بیمار و انجام آزمون شناختی با استفاده از تصویربرداری پزشکی و آزمایش خون برای حذف سایر علل احتمالی انجام می‌شود [۴]. تاکنون دارو یا مکملی که ریسک این بیماری را کاهش بدهد پیدا نشده است [۵].

تاکنون راهی برای توقف یا جلوگیری از پیشرفت این بیماری شناخته نشده است، اما برخی درمان‌ها به بهبود علائم بیماری کمک می‌کنند [۶]. بیماران آلزایمر تا حد زیادی متکی به کمک دیگران می‌شوند و بار جسمی و روانی سنگینی به مراقب آن‌ها تحمیل می‌شود [۲]. داشتن برنامه ورزش می‌تواند در بهبود فعالیت‌های روزمره بیمار مفید باشد. مشکلات رفتاری یا روان‌پریشی ناشی از دمانس اغلب با داروهای ضدروان‌پریشی مداوا می‌شود، اما استفاده از این داروها اغلب توصیه نمی‌شود، زیرا فایده چندانی ندارد و ریسک مرگ زودرس را نیز افزایش می‌دهد [۷].

یکی از مشخصات بیماری آلزایمر، نابود شدن نورون‌ها و سیناپس‌ها در قشر مغز و برخی مناطق زیرقشری مغز است. نابودی این سلول‌ها به آتروفی شدید در مناطق درگیر منجر می‌شود مانند دژنراسیون در لوب گیجگاهی و لوب آهیانه‌ای و بخش‌هایی از لوب پیشانی و قشر سینگولیت [۸]. دژنراسیون در هسته‌های ساقه مغز به‌خصوص در لوکوس سرولئوس واقع در پل مغز ظاهر می‌شود [۹]. تصاویر ام‌آرآی و پت اسکن افراد مبتلا به آلزایمر نشان داده است که پیشرفت نقص شناختی در این افراد، همراه با کاهش تدریجی اندازه قسمت‌های مشخصی از مغز آن‌ها بوده است [۱۰].

در افراد مبتلا به آلزایمر، نقص فزاینده یادگیری و حافظه درنهایت به تشخیص قطعی بیماری منجر می‌شود. آلزایمر تمام قابلیت‌های حافظه را به یک اندازه تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. خاطرات قدیمی‌تر از زندگی فرد (حافظه رویدادی)، آموخته‌ها (حافظه معنایی) و حافظه ناآشکار (حافظه بدن درمورد نحوه انجام کارها، مثلاً استفاده از قاشق و چنگال یا نوشیدن از لیوان) آسیب نسبتاً کمتری می‌بینند [۱۱].

حافظه فعال به فضای ذهنی فعال اشاره دارد که می‌تواند اطلاعات را نگهدارد و دستکاری کند. ظرفیت حافظه فعال را یادگیری و پیش‌بینی عملکرد در تکالیف ذهنی، مانند درک مطلب، فراگیری زبان، استدلال و حل مسئله تعیین می‌کند. حافظه فعال به شخص اجازه می‌دهد اطلاعات را «در ذهن» نگه دارد [۱۲].

حافظه فعال به نظامی اشاره می‌کند که ذخیره‌سازی محصولات واسطه‌ای شناخت و تغییر و دگرگونی آن‌ها را ممکن می‌کند. پژوهشگران بر این باورند که حافظه فعال زیربنای توانایی ما برای تفکر پیچیده است. حافظه فعال دارای ۴ حلقه اصلی است که شامل حلقه واج‌شناختی، حافظه فعال دیداری‌فضایی، مجری مرکزی و انباره رویدادی است. حلقه واج‌شناختی و حافظه فعال دیداری‌فضایی به‌عنوان دستیار به مجری مرکزی کمک می‌کنند. باتوجه‌به نقش مهم حافظه فعال، آسیب به آن می‌تواند مشکلات زیادی را برای بیماران ایجاد کند [۱۰].

تغییرات پاتولوژیک و اختلال عملکرد در لوب‌های پیشانی در بیماری آلزایمر رایج است و از مراحل اولیه بیماری وجود دارد؛ به‌ویژه، بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر زودرس، اختلال عملکرد قشر جلوی مغز پشتی جانبی[2] را تجربه می‌کنند. اختلال در قشر جلوی مغزی پشتی جانبی با اختلال در حافظه فعال آشکار می‌شود. علاوه‌براین، قشر جلوی مغزی پشتی جانبی بستر عصبی را برای ذخیره شناختی در افراد در معرض خطر ابتلا به بیماری آلزایمر فراهم می‌کند [۱۳].

قشر جلوی مغزی پشتی جانبی برای حافظه فعال حیاتی است [۱۴-۱۶] و فعال‌سازی قشر جلوی مغزی پشتی جانبی با بار حافظه فعال مرتبط است. بنابراین مطالعه پلاستیسیته قشر جلوی مغزی پشتی جانبی برای درک مکانیسم‌های زیربنایی کمبود حافظه کاری در بیماری آلزایمر ضروری است [۱۳].

درمان‌های مختلفی برای بیماران آلزایمر تا به حال به کار رفته است. درمان‌های دارویی خط مقدم درمان هستند و بعد از آن خدمات توان‌بخشی به‌ویژه توان‌بخشی حافظه در این بیماران مورد استفاده قرار گرفته است [۳]. درمورد توان‌بخشی بیماران آلزایمر، توان‌بخشی حافظه بیمار یکی از مهم‌ترین برنامه‌های این بیماران است. مشکلات شناختی و حافظه بیمار درصورتی‌که رشد کندتری داشته باشند، می‌تواند کمک بسیاری به بیمار و خانواده‌اش کنند. بنابراین به روش‌های درمانی متداول برای رسیدن به این هدف نیاز داریم [۱۰].

1. Alzheimer's Disease (AD)

2. Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC)

بیماران آلزایمر ازنظر درمان ابهامات بسیاری دارند. ۲ مورد از متداول‌ترین روش‌های درمانی که در حال بررسی هستند، تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای[3] و تحریک جریان مستقیم فراجمجمه‌ای[4] هستند. دلیل استفاده از آن‌ها این است که هر ۲ روش انعطاف‌پذیری عصبی را تعدیل می‌کنند [۱۴]. تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای برای افسردگی، میگرن و وسواس تأیید شده است. لفوچور و همکاران شواهد گسترده‌ای از استفاده تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای در سایر اختلالات، مانند سکته مغزی، مولتیپل اسکلروزیس، وزوز گوش، اضطراب، اسکیزوفرنی، سوءمصرف مواد، آلزایمر، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک، صرع، هراس، اضطراب پس از حادثه و غیره ارائه داده‌اند. تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای از یک سیم‌پیچ الکترومغناطیسی استفاده می‌کند که در نواحی مختلف پوست سر قرار می‌گیرد. این سیم‌پیچ پالس‌های مغناطیسی تولید می‌کند و نواحی مختلف مغز را تحریک می‌کند تا نتیجه پاتوفیزیولوژیک و بالینی موردنظر را ایجاد کند [۱۸].

حافظه یکی از کنش‌های شناختی است که نقش مهمی در فعالیت‌های فرد دارد. هر نوع بدکاری در سیستم حافظه، ازجمله سوگیری می‌تواند زمینه اختلال سایر کارکردهای شناختی را فراهم کند و سلامت عمومی فرد را تهدید کند. بنابراین نتیجه می‌گیریم کارکردهای فکری افراد در جهت‌گیری عملکرد فکری و رفتاری آن‌ها اثرگذار است و حافظه به‌عنوان یکی از کنش‌های شناختی نقش بسیار کلیدی در شخصیت، رفتار، انگیزش، فرایندهای هیجانی، فعالیت‌ها و مهارت‌های انسان ایفا می‌کند [۱۲]. باتوجه‌به شیوع بالای آلزایمر در جوامع امروزی و مشکلات زیادی که این بیماری برای خود فرد و خانواده وی به وجود می‌آورد، انجام مطالعاتی که بتوانند مشکلات این بیماران را کاهش دهند، می‌تواند مفید باشد. ازنظر نوع درمان نیز اثربخشی درمان تحریک مغناطیسی مغز به‌دلیل قدرت آماری پایین و ناهمگونی کارآزمایی‌های قبلی نامشخص است [۱۹]. از طرفی دیگر، تاکنون مطالعه‌ای که تأثیر تحریک مغناطیسی مکرر از روی جمجمه را بر حافظه فعال بیماران مبتلا به آلزایمر و با استفاده از تحریک با فرکانس ۱۰ هرتز در ناحیه قشر جلوی مغز پشتی جانبی چپ بیماران مبتلا به آلزایمر، بدون تحریک با فرکانس پایین نیمکره راست بررسی کند، انجام نشده است، در این مطالعه برآنیم تا تأثیر درمان تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر بر حافظه فعال بیماران آلزایمر را بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مداخله‌ای نیمه‌آزمایشی (تجربی) همراه با پیش‌آزمون و پس‌آزمون است. جامعه آماری شامل بیماران مبتلا به آلزایمر مراجعه‌کننده به کلینیک‌های مغز و اعصاب شهر یزد بودند که حدود ۱۴۰ نفر بودند. از بین بیماران مبتلا به آلزایمر ۳۰ نفر که طبق معاینات انجام‌شده توسط متخصص مغز و اعصاب مبتلا به این اختلال تشخیص داده شده بودند، به شکل در دسترس انتخاب شدند که ۱۵ نفر آن‌ها در گروه آزمایش و ۱۵ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند.

معیارهای ورود

بیماران آلزایمری که حداکثر ۳ سال از شروع بیماری آن‌ها نگذشته باشد، محدوده سنی ۵۵ تا ۷۵ سال و سپری شدن حداقل ۱ سال از زمان شروع بیماری.

معیارهای خروج

وجود نقصی به‌غیراز آلزایمر، مانند نابینایی و ناشنوایی و وجود اختلال صرع یا حملات تشنجی.

خانواده هریک از افراد حاضر در پژوهش، فرم رضایت‌نامه شرکت در پژوهش را تکمیل کردند. نمونه‌ها براساس نوع درمان (آزمایش یا کنترل که در این حالت دستگاه تحریک جریان مستقیم فراجمجمه‌ای خاموش بود) به‌صورت تصادفی در ۲ گروه قرار گرفتند.

ابزار مورد استفاده در پژوهش

آزمون‌ها و ابزارهای زیر در این پژوهش استفاده شدند.

آزمون چند محرک پیشین (n–back)

آزمون چند محرک پیشین یک آزمون کامپیوتری سنجش عملکرد شناختی است که اولین‌بار کرشنر در سال ۱۹۵۸ برای ارزیابی حافظه فعال از آن استفاده کرد [۲۰]. نتایج مطالعات فراتحلیل، حاکی از فعالیت منطقه قشر جلوی مغزی پشتی جانبی در حین انجام این تکلیف است. روند تکلیف بدین نحو است که بعد از نمایش متوالی تعدادی محرک روی کامپیوتر، آزمودنی‌ها باید یکسان بودن هر محرک را با محرک‌های پیشین ارزیابی کنند. در تحقیقات دیگر مرتبط با حافظه فعال در آلزایمر از همین آزمون استفاده شده است [۲۱]. هم زمان واکنش و هم صحیح یا غلط بودن آن بررسی می‌شود [۲۲]. تکلیف در ۴ سطح ارزیابی شد:

۱. در سطح کنترل تحت عنوان آزمون چند محرک پیشین، آزمودنی می‌بایست حرف ارائه‌شده روی نمایشگر را تشخیص می‌داد و بعد از انتخاب گزینه موردنظر، محرک بعدی نمایش داده می‌شود.

3. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)
4. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

۲. در آزمون 1-back آزمودنی می‌بایست شباهت آخرین محرک با محرک پیشین را شناسایی کند.

۳. در 2-back هدف تشخیص آخرین محرک ارائه‌شده با ۲ محرک پیشین بود. بدین نحو که ۱ حرف به‌عنوان محرک انحرافی بین محرک آخر و محرک سرنخ ارائه می‌شد.

۴. درنهایت ۲ حرف بین محرک آخر و محرک سرنخ به‌عنوان تکلیف 3-back قرار داشت [۲۳].

دستگاه تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای[5]

دستگاه تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای، تحریک مغناطیسی مغز است که در طی آن فعالیت الکتریکی مغز تحت تأثیر میدان مغناطیسی قرار می‌گیرد. میدان مغناطیسی ازطریق جریان پالس‌هایی از سر عبور می‌کند. در طی این روش میدان مغناطیسی می‌تواند نواحی خاصی از قشر مغز را تحریک کند. هر پالس مغناطیسی به‌راحتی و بدون احساس درد، از پوست سر و استخوان و پرده‌های مغز گذشته و به نورون‌های عصبی می‌رسد و موجب فعالیت کوتاه‌مدت نورون‌های عصبی آن قسمت از مغز می‌شود. میدان مغناطیسی که درنتیجه تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای ایجاد می‌شود، علاوه‌بر ایمن بودن، احساس ناخوشایندی نیز در فرد ایجاد نمی‌کند. عبور میدان مغناطیسی از مغز سبب ایجاد جریانی در سلول‌های عصبی مغز می‌شود و این سلول‌ها را تحریک می‌کند. تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای می‌تواند برای هر بیمار به‌طور اختصاصی و در منطقه خاصی از مغز انجام بگیرد. این روش درمانی بسته به نوع بیماری یا اختلال می‌تواند تأثیرات اختصاصی بازدارنده یا تحریکی بر آن قسمت از مغز بگذارد. در این پژوهش، از دستگاه Magsurve با فرکانس ۳۰ هرتز استفاده شد.

روش اجرای پژوهش

در این پژوهش ۳۰ بیمار مبتلا به اختلال آلزایمر انتخاب شدند و ۱۵ نفر در گروه آزمایش و ۱۵ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. افراد ۲ گروه در دامنه سنی ۵۵ تا ۷۵ سال قرار داشتند و ازنظر جنس در گروه کنترل ۸ مرد و ۷ زن و در گروه آزمایش ۹ مرد و ۶ زن قرار داشتند. ارزیابی اولیه بیمار، روز اول و به‌مدت ۱ ساعت صورت گرفت. همچنین اطلاعاتی، مانند مدت‌زمان سپری‌شده از شروع بیماری، علت و درمان‌هایی که تا به حال صورت گرفته است، تکمیل شد. پروتکل درمانی مورداستفاده در این پژوهش، تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای شامل تحریک با فرکانس بالا (۱۰ هرتز) بر ناحیه قشر جلوی مغزی پشتی جانبی چپ در زاویه ۴۵ درجه کویل با شدتی برابر آستانه حرکتی ۱۰۰ درصد صورت گرفت. با این تفاوت که در گروه کنترل، تغییر زاویه کویل مانع رسیدن امواج به مغز شده است. ناحیه موردنظر برای تحریک ازطریق اندازه‌گیری سر به دست می‌آید. برای این کار از سیستم ۱۰/۲۰ الکتروانسفالوگرافی[6] استفاده شد. بعد از انتخاب بیماران جلسات ارزیابی و مداخله بدین صورت انجام شد:

در جلسه اول، پرسش‌نامه بیمار توسط خانواده بیمار تکمیل شد و او فرم رضایت‌نامه را امضا کرد. سپس از وی آزمون 2-back گرفته شد. ضمناً آزمودنی‌ها تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای را تجربه کردند تا استرس بیمار نسبت به پروتکل درمانی از بین برود.

در جلسه بعد بیمار ۱۰ روز مداوم و به‌مدت ۲۰ دقیقه، تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای شامل تحریک با فرکانس بالا (۱۰ هرتز) بر ناحیه قشر جلوی مغز پشتی جانبی چپ در زاویه ۴۵ درجه کویل با شدتی برابر آستانه حرکتی ۱۰۰ درصد را دریافت کرد. برای گروه کنترل تغییر زاویه کویل مانع رسیدن امواج به مغز شد.

در پایان درمان، حافظه فعال را با استفاده از آزمون 1-back، 2-back، 3-back مجدداً توسط تکنسین که نسبت به پروتکل مداخله یا کنترل نمونه‌ها بی‌اطلاع بود، ارزیابی شد و نتایج در پرسش‌نامه بیمار ثبت شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از تحلیل آماری کوواریانس و به‌وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف‌معیار نمرات شرکت‌کنندگان در پژوهش در آزمون حافظه فعال کامپیوتری چند محرک پیشین در متغیر زمان پاسخ (میلی ثانیه) در ۲ گروه کنترل و آزمایش قبل و بعد از تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای در ۴ سطح آزمون در جدول شماره ۱ ارائه شده است. همچنین میانگین و انحراف‌معیار نمرات شرکت‌کنندگان در پژوهش در آزمون حافظه فعال کامپیوتری چند محرک پیشین در متغیر پاسخ درست (درصد) در ۲ گروه قبل و بعد از انجام تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای در ۴ سطح آزمون در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

نتایج تحلیل کوواریانس برای بررسی تأثیر درمان تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر بر حافظه فعال بیماران آلزایمر ازنظر تعداد پاسخ صحیح در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. مقدار F بین ۲ گروه آزمایش و کنترل با ثابت نگه داشتن اثر پیش‌آزمون برابر با ۱۰/۰۲ و سطح معناداری آن برابر با ۰/۰۰۳ است، بنابراین فرضیه آماری پذیرفته می‌شود و می‌توان نتیجه گرفت که درمان تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر بر حافظه فعال بیماران آلزایمر تأثیر می‌گذارد. میزان تأثیر درمان باتوجه‌به ضرایب اتای به‌دست‌آمده به اندازه ۲۳ درصد برآورد شده است. توان آزمون برابر با ۰/۸۳ است که نشان‌دهنده دقت آماری نسبتاً بالاست.

5. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

6. Electroencephalogram (EEG)

جدول ۱. میانگین و انحراف‌معیار حافظه فعال کامپیوتری چند محرک پیشین بر حسب زمان پاسخ (میلی‌ثانیه)

گروه	n-back	میانگین±انحراف‌معیار	
		قبل از درمان	بعد از درمان
گروه کنترل	0-back	۱۱۸۰±۱۹۱/۲۳	۱۲۰۶±۱۸۵/۰۹
	1-back	۱۴۲۶±۲۳۴/۳۵	۱۴۵۲±۲۵۴/۷۸
	2-back	۱۶۴۳±۲۸۷/۴۴	۱۶۸۷±۳۱۴/۴۵
	3-back	۱۹۷۵±۴۲۱/۲۳	۱۹۹۶±۴۰۹/۶۵
گروه آزمایش	0-back	۱۱۴۶±۱۷۸/۴۸	۱۰۳۶±۱۹۱/۴۳
	1-back	۱۳۸۹±۲۶۲/۴۵	۱۱۸۵±۲۵۲/۳۶
	2-back	۱۶۷۴±۲۷۸/۵۵	۱۳۴۵±۳۰۴/۳۵
	3-back	۱۹۲۵±۴۲۴/۱۸	۱۶۵۶±۳۹۸/۷۷

طب‌توانبخشی

درمورد حافظه فعال،آزمون کولموگروف اسمیروف[7] نرمال بودن توزیع نمرات را نشان می‌دهد(P>۰/۰۵). بنابراین توزیع نمرات نرمال است.

همچنین طبق آزمون لون فرض صفر برای تساوی واریانس‌های نمرات ۲ گروه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون حافظه فعال تأیید می‌شود (معناداری بالاتر از ۰/۰۵).

نتایج تحلیل کوواریانس برای بررسی تأثیر درمان تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر بر حافظه فعال بیماران آلزایمر ازنظر زمان پاسخ (میلی ثانیه) در جدول شماره ۴ نشان داده شده است.

درمورد حافظه فعال برحسب زمان پاسخ، آزمون کولموگروف اسمیرنوف نرمال بودن توزیع نمرات را نشان می‌دهد. سطح معناداری برای متغیر حافظه فعال در گروه کنترل و آزمایش بیشتر از ۰/۰۵ است. بنابراین توزیع نمرات نرمال است. همچنین طبق آزمون لون[8] فرض صفر برای تساوی واریانس‌های نمرات ۲ گروه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون حافظه فعال برحسب زمان پاسخ تأیید می‌شود (معناداری بالاتر از ۰/۰۵).

7. Kolmogorov-Smirnov

8. Levene's test

جدول ۲. میانگین و انحراف‌معیار حافظه فعال کامپیوتری چند محرک پیشین برحسب تعداد پاسخ صحیح (درصد)

گروه	n-back	میانگین±انحراف‌معیار	
		قبل از درمان	بعد از درمان
کنترل	0-back	۸۲±۳/۲۵	۸۰±۴/۰۲
	1-back	۷۳±۲/۵۰	۶۸±۳/۸۹
	2-back	۵۸±۴/۲۴	۵۷±۳/۳۳
	3-back	۴۲±۵/۱۱	۴۰±۵/۶۲
آزمایش	0-back	۸۳±۲/۵۷	۸۹±۲/۳۲
	1-back	۷۱±۳/۶۵	۸۲±۲/۶۶
	2-back	۵۶±۴/۵۵	۷۰±۳/۳۵
	3-back	۴۳±۴/۸۲	۵۴±۴/۷۷

طب‌توانبخشی

جدول ۳. جدول نتایج تحلیل کوواریانس تأثیر درمان تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر بر روی حافظه فعال بیماران آلزایمر ازنظر تعداد پاسخ صحیح

منابع تغییرات	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	سطح معناداری	ضرایب اتا	توان آزمون
پیش‌آزمون حافظه فعال	۴۹۲۳/۲۱	۱	۴۸۹۴/۴۵	۱۰/۴۵	۰/۰۰۱	۰/۲۶	۰/۸۸
گروه (مستقل)	۵۳۴۶/۳۸	۱	۵۴۵۸/۳۸	۱۰/۱۴	۰/۰۰۲	۰/۲۳	۰/۸۵
واریانس خطا	۸۶۵۴/۲۲	۳۷	۱۲۱/۱۱				
مجموع	۱۲۵۶۷۸	۳۰					

طب توانبخشی

جدول ۴. جدول نتایج تحلیل کوواریانس تأثیر درمان تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر بر روی حافظه فعال بیماران آلزایمر ازنظر زمان پاسخ

منابع تغییرات	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	سطح معناداری	ضرایب اتا	توان آزمون
پیش‌آزمون حافظه فعال	۲۴۸۳۴۵۶/۸۴	۱	۸۶۵۳۵۹۸/۱۵	۱۰/۰۸	۰/۰۰۱	۰/۳۱	۰/۸۹
گروه (مستقل)	۲۶۷۶۸۹۴/۵۶	۱	۹۳۴۵۶۵/۳۶	۱۰/۰۲	۰/۰۰۱	۰/۲۷	۰/۸۷
واریانس خطا	۴۵۶۹۳۲۱/۷۴	۳۷	۲۱۲/۲۳				
مجموع	۱۲۵۶۷۸	۳۰					

طب توانبخشی

بحث

داده‌های حاصل از پژوهش نشان دادند تحریک مغناطیسی مکرر مغز از روی جمجمه با فرکانس بالا در ناحیه قشر جلوی مغزی پشتی جانبی چپ مغز به بهبود عملکرد حافظه فعال بیماران آلزایمر ازطریق کاهش زمان پاسخ و افزایش میزان پاسخ‌های درست در گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل منجر شده است.

این مطالعه با مطالعه کومار و همکاران در سال ۲۰۲۰ که اثرات تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر مغز بر نوروپلاستیسیتی مغز و حافظه کاری در بیماری آلزایمر طی یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده دوسوکور پایلوت را بررسی کردند، ناهم‌خوان است. کومار و همکاران دریافتند تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر مغز بر نوروپلاستیسیتی مغز و حافظه کاری در بیماری آلزایمر تأثیری ندارد [۲۱]. تفاوت پروتکل درمانی در پژوهش ما نسبت به پژوهش پیش‌گفت، می‌تواند یکی از علل اصلی تفاوت درنتیجه پژوهش باشد. در پژوهش یادشده کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده دوسوکور تحریک تداعی زوجی مکرر[9]، الگویی که ترکیبی از تحریک مغناطیسی ترانس کرانیال قشر جلوی مغزی پشتی جانبی با تحریک عصب میانی محیطی است، استفاده شده است، درحالی‌که در پژوهش حاضر از تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر ناحیه قشری پیش‌پیشانی پشتی جانبی چپ با فرکانس بالا استفاده شد و معناداری این نوع پروتکل درمانی بر حافظه فعال بیماران آلزایمر را درپی داشت.

کومار و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند شواهدی از کمبود پلاستیسیته در قشر جلوی مغزی پشتی جانبی در بیماران مبتلا به آلزایمر وجود دارد. همچنین این مطالعه برای اولین‌بار، ارتباط بین پلاستیسیتی قشر جلوی مغزی پشتی جانبی و حافظه فعال را نشان می‌دهد. این یافته‌ها دانش فعلی را درمورد کمبودهای نوروپلاستیسیتی در بیماران آلزایمر گسترش می‌دهند [۲۴]. ارزیابی پلاستیسیتی مستقیماً از قشر جلوی مغزی پشتی جانبی با استفاده از تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای-الکتروانسفالوگرافی[10] انجام دادند که چندین مزیت دارد:

اولاً این احتمال وجود دارد که نقص در پلاستیسیته قشر جلوی مغزی پشتی جانبی، ممکن است اثر بالادستی تغییرات پاتولوژیک زیر قشری در مناطقی، مانند لوکوس سرولئوس و هسته‌های رافه پشتی باشد [۲۵].

دوم، امکان‌سنجی این روش در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر امکان مطالعه مکانیسم‌های زیربنایی اختلال عملکرد شناختی در این بیماران را فراهم می‌کند. پلاستیسیتی سیناپسی قوی برای فرایندهای شناختی مانند یادگیری و حافظه بسیار مهم است و انعطاف‌پذیری مختل‌شده می‌تواند آخرین مکانیسم عصبی فیزیولوژیک مشترک برای نقایص شناختی آلزایمر باشد.

سوم، پلاستیسیته قشر جلوی مغزی پشتی جانبی می‌تواند هدف بالقوه‌ای برای تقویت شناخت با مداخلاتی مانند تحریک جریان مستقیم از روی جمجمه یا تحریک مغناطیسی باشد. تحریک غیرتهاجمی قشر جلوی مغزی پشتی جانبی ممکن است

9. Repetitive Paired Associative Stimulation (rPAS)

10. TMS-EEG

به‌طور مثبت بر پدیده‌های پلاستیسیته در قشر حرکتی تأثیر بگذارد و اثرات مثبتی فراتر از شناخت داشته باشد [۲۶].

همچنین مطالعه چو و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان داد که تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر با فرکانس بالا در نیمکره چپ و فرکانس پایین در نیمکره راست می‌تواند عملکردهای شناختی و عملکردهای مرتبط با حافظه بیماران را بهبود بخشد که با نتایج مطالعه حاضر همسو است. مدل‌های حیوانی قبلی زوال عقل نشان می‌دهند هر ۲ فرکانس بالا و فرکانس پایین تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر (جلسات روزانه به‌مدت ۲ تا ۴ هفته) می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی عملکردهای یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ را بهبود بخشد [۱۹].

تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر ازطریق تأثیری که در نوروپلاستیسیتی نورون‌های تحت تأثیر خود می‌گذارد و این کار را ازطریق افزایش میزان گلوتامات در فضای سیناپس‌های نورونی انجام می‌دهد [۱]، در این مطالعه با تغییری که بر روی نوروپلاستیسیتی نورون‌های ناحیه قشر جلوی مغزی پشتی جانبی چپ بیماران آلزایمر حاضر در پژوهش ایجاد کرد، حافظه فعال بیماران آلزایمر را هم ازنظر زمان واکنش و هم ازنظر درصد تعداد پاسخ‌های صحیح بهبود بخشید.

یک مسئله در ارزیابی اثربخشی طولانی‌مدت تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر در زوال عقل است، زیرا باتوجه‌به سن بالا و بار بیماری، نگهداری از بیماران ذاتاً دشوار است. علاوه‌براین، ارائه جلسات پیگیری و تقویت نیز یک چالش است، زیرا بیماران باید با ماشین به مرکز آورده شوند که همیشه برای مراقبین و بیماران کار آسانی نیست [۱].

نتیجه‌گیری

تحریک مغناطیسی مکرر مغز از روی جمجمه یک روش غیرتهاجمی و ایمن است که می‌تواند به‌عنوان درمان مکمل در درمان بیماری آلزایمر قرار گیرد. تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای مکرر ناحیه قشری پیش‌پیشانی پشتی جانبی چپ با فرکانس بالا، به دپلاریزاسیون نورون‌های این منطقه منجر می‌شود و به‌طور غیرمستقیم مناطق مربوط به شناخت و حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد ۱۰ جلسه تحریک مغناطیسی مکرر ناحیه پشتی جانبی پیش‌پیشانی چپ به‌مدت ۲۰ دقیقه می‌تواند عملکرد حافظه فعال بیماران آلزایمر را هم ازنظر زمان واکنش و هم تعداد پاسخ‌های صحیح بهبود معناداری دهد. بنابراین توصیه می‌شود بعد از انجام مطالعات بیشتر و بررسی اثرات بلندمدت، این نوع درمان، به‌عنوان یکی از درمان‌های مؤثر در توان‌بخشی بیماران آلزایمر استفاده شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در اجرای پژوهش، ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق جهاد دانشگاهی خراسان رضوی در نظر گرفته شده است و کد اخلاق به شماره IR.ACECR.JDM.REC.1401.008 دریافت شده است. این مطالعه دارای کد کارآزمایی بالینی از مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ژاپن (UMIN000046948) است.

حامی مالی

این پژوهش بخشی از یک پروژه تحقیقاتی بود که با بودجه مرکز آموزشی، فرهنگی و پژوهشی دانشگاهیان مشهد انجام شد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت یکسان داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تقدیر و تشکر

از همه کسانی که ما را در این تحقیق یاری کردند تشکر و قدردانی می‌شود.

References

[1] Aloizou AM, Pateraki G, Anargyros K, Siokas V, Bakirtzis C, Sgantzos M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of alzheimer's disease and other dementias. Healthcare (Basel). 2021; 9(8):949. [DOI:10.3390/healthcare9080949] [PMID]

[2] Gerring ZF, Gamazon ER, White A, Derks EM. Integrative network-based analysis reveals gene networks and novel drug repositioning candidates for alzheimer disease. Neurology. Genetics. 2021; 7(5):e622. [DOI:10.1212/NXG.0000000000000622] [PMID]

[3] Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. Acta Neuropathologica. 2018; 136(6):821–53. [DOI:10.1007/s00401-018-1932-x] [PMID]

[4] Sheehan B. Assessment scales in dementia. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2012; 5(6):349-58. [DOI:10.1177/1756285612455733] [PMID]

[5] van Loenhoud AC, van der Flier WM, Wink AM, Dicks E, Groot C, Twisk J, et al. Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: A paradoxical relationship. Neurology. 2019; 93(4):e334-46. [DOI:10.1212/WNL.0000000000007821] [PMID]

[6] Mahmoudian Dehkordi S, Arnold M, Nho K, Ahmad S, Jia W, Xie G, et al. Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease-An emerging role for gut microbiome. Alzheimer's & Dementia. 2019; 15(1):76-92. [PMID]

[7] Hampel H, Toschi N, Babiloni C, Baldacci F, Black KL, Bokde ALW, et al. Revolution of Alzheimer precision neurology. Passageway of systems biology and neurophysiology. Journal of Alzheimer's Disease. 2018; 64(s1):S47-105. [DOI:10.3233/JAD-179932] [PMID]

[8] Gary C, Lam S, Hérard AS, Koch JE, Petit F, Gipchtein P, et al. Encephalopathy induced by Alzheimer brain inoculation in a non-human primate. Acta Neuropathologica Communications. 2019; 7(1):126. [DOI:10.1186/s40478-019-0771-x] [PMID]

[9] Bernaud VE, Hiroi R, Poisson ML, Castaneda AJ, Kirshner ZZ, Gibbs RB, et al. Age impacts the burden that reference memory imparts on an increasing working memory load and modifies relationships with cholinergic activity. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2021; 15:610078. [DOI:10.3389/fnbeh.2021.610078] [PMID]

[10] Kurth S, Bahri MA, Collette F, Phillips C, Majerus S, Bastin C, et al. Alzheimer's disease patients activate attention networks in a short-term memory task. NeuroImage. Clinical. 2019; 23:101892. [DOI:10.1016/j.nicl.2019.101892] [PMID]

[11] Heuer SE, Neuner SM, Hadad N, O'Connell KMS, Williams RW, Philip VM, et al. Identifying the molecular systems that influence cognitive resilience to Alzheimer's disease in genetically diverse mice. Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.). 2020; 27(9):355–71. [DOI:10.1101/lm.051839.120] [PMID]

[12] Al-Saad MSH, Al-Jabri B, Almarzouki AF. A review of working memory training in the management of attention deficit hyperactivity disorder. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2021; 15:686873. [DOI:10.3389/fnbeh.2021.686873] [PMID]

[13] Kumar S, Zomorrodi R, Ghazala Z, Goodman MS, Blumberger DM, Cheam A, et al. Extent of dorsolateral prefrontal cortex plasticity and its association with working memory in patients with Alzheimer disease. JAMA Psychiatry. 2017; 74(12):1266-74. [DOI:10.1001/jamapsychiatry.2017.3292] [PMID]

[14] Georgiou AM, Kambanaros M. The effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) paradigms as treatment options for recovery of language deficits in chronic post-stroke aphasia. Behavioural Neurology. 2022; 2022:7274115. [DOI:10.1155/2022/7274115] [PMID]

[15] Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. Nature. 1999; 399(6732):148-51. [DOI:10.1038/20178] [PMID]

[16] Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. Science. 1999; 283(5408):1657-61. [DOI:10.1126/science.283.5408.1657] [PMID]

[17] Fuster JM. Cortex and memory: Emergence of a new paradigm. Journal of Cognitive Neuroscience. 2009; 21(11):2047-72. [DOI:10.1162/jocn.2009.21280] [PMID]

[18] Baddeley A. The fractionation of working memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1996; 93(24):13468–72. [DOI:10.1073/pnas.93.24.13468] [PMID]

[19] Chou YH, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 2020; 86:1-10. [DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.020] [PMID]

[20] Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. Journal of Experimental Psychology. 1958; 55(4):352-8. [DOI:10.1037/h0043688] [PMID]

[21] Kumar S, Zomorrodi R, Ghazala Z, Goodman MS, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, et al. Effects of repetitive paired associative stimulation on brain plasticity and working memory in Alzheimer's disease: A pilot randomized double-blind-controlled trial. International Psychogeriatrics. 35(3):143–55. [DOI:10.1017/S1041610220003518] [PMID]

[22] Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. Human Brain Mapping. 2005; 25(1):46-59. [DOI:10.1002/hbm.20131] [PMID]

[23] Gaudeau-Bosma C, Moulier 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 Stimulation. 2013; 6(4):569-75. [DOI:10.1016/j.brs.2012.10.009] [PMID]

[24] Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, Gazzaley A. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Neurobiology of Aging. 2015; 36(8):2348–59. [DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016] [PMID]

[25] German DC, White CL 3rd, Sparkman DR. Alzheimer's disease: Neurofibrillary tangles in nuclei that project to the cerebral cortex. Neuroscience. 1987; 21(2):305-12. [DOI:10.1016/0306-4522(87)90123-0] [PMID]

[26] Concerto C, Babayev J, Mahmoud R, Rafiq B, Chusid E, Agugliа E, et al. Modulation of prefrontal cortex with anodal tDCS prevents post-exercise facilitation interference during dual task. Somatosensory & Motor Research. 2017; 34(2):80–4. [DOI:10.1080/08990220.2017.1292238] [PMID]