

Research Paper



The Effect of Auditory Brain Stimulation on Cognitive Function Improvement:
A Study on Working Memory and Cognitive Flexibility in Adults With Early-
Stage Alzheimer's

*Leila Mehdizadeh Fanid¹ , Mansour Birami² , Behzad Nikzad¹ , Siamak Dadashi² , Habibollah Rasouli³ , Nafiseh Zarezadeh¹

1. Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Education and Psychology, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

2. Department of Psychology, Faculty of Education and Psychology, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

3. Department of psychology, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran



Citation Mehdizadeh Fanid L, Birami M, Nikzad B, Dadashi S, Rasouli H, Zarezade N. [The Effect of Auditory Brain Stimulation on Cognitive Function Improvement: A Study on Working Memory and Cognitive Flexibility in adults with Early-Stage Alzheimer's (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2025; 14(5):762-773. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.14.5.3370>

<https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.14.5.3370>

ABSTRACT

Background and Aims Dementia, particularly Alzheimer's disease, is characterized by symptoms, such as memory impairment, language difficulties, behavioral changes, and challenges in performing daily activities. In the early stages, the disease leads to a decline in cognitive functions, especially working memory and cognitive flexibility. Given the impact of these two components on patients' quality of life, non-invasive interventions, such as auditory stimulation, have gained attention as innovative approaches.

Methods This study employed a quasi-experimental, one-group, pretest-posttest design. Fifteen patients with early-stage Alzheimer's disease (mean age: 60.93 years) were selected using purposive sampling. Auditory stimulation was delivered at 40 Hz using binaural beats generated via Gnural software, version 1-0-20110606 over 30 one-hour sessions across three weeks. Cognitive performance was assessed using the Wisconsin card sorting test (for cognitive flexibility), Corsi block-tapping test (for visuospatial working memory), and digit span task (for verbal working memory).

Results The within-group analysis showed a significant improvement in the participants' performance on the Wisconsin Card Sorting Test ($t_{(14)}=2.64$, $P=0.019$), and a substantial increase in the block design test ($t_{(14)}=5.55$, $P<0.001$). However, the change in the Digit Span test was not statistically significant ($t_{(14)}=0.82$, $P=0.424$).

Conclusion The findings of this study suggest that auditory stimulation can serve as an effective non-invasive intervention for slowing the progression of Alzheimer's disease and improving patients' quality of life. These results support the broader use of sensory-based interventions for treating cognitive impairments related to dementia.

Keywords Alzheimer's disease, Auditory stimulation, Visuospatial memory, Verbal working memory, Cognitive flexibility

Received: 19 May 2025

Accepted: 06 Jul 2025

Available Online: 22 Nov 2025

* Corresponding Author:

Leila Mehdizadeh Fanid, Associate Professor.

Address: Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Education and Psychology, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Tel: +98 (914) 4146267

E-Mail: l-mehdizadeh@tabrizu.ac.ir



Copyright © 2025 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Dementia, particularly Alzheimer's disease, is characterized by a gradual decline in cognitive functions, such as working memory and cognitive flexibility, which significantly impacts patients' quality of life and daily functioning. In the early stages of Alzheimer's, specific brain regions are affected, leading to these impairments. Recently, auditory brain stimulation has gained attention as a non-invasive intervention. Research shows that this method can enhance neural activity, activate monoaminergic pathways, and help restore disrupted neural networks, thereby improving cognitive functions. Auditory stimulation strengthens working memory and cognitive flexibility. Based on these findings and the importance of early intervention, the present study aimed to investigate the effect of auditory brain stimulation on working memory and cognitive flexibility in patients with early-stage Alzheimer's disease.

Methods

This quasi-experimental study employed a pre-test-post-test design. Fifteen patients with early-stage Alzheimer's disease were purposefully selected and received intervention. The inclusion criteria required a confirmed diagnosis of Alzheimer's disease by a neurologist based on the AA-NIA standards. The cognitive assessments included the digit span test (for phonological working memory), Corsi block-tapping test (for visuospatial working memory), and Wisconsin card sorting test (for cognitive flexibility). Brain stimulation was conducted using Gnaural software, delivering 40 Hz auditory stimuli via Sparkle stereo headphones. This auditory stimulation utilized binaural beats, a non-invasive method that synchronizes neural firing through the perception of a third beat generated by presenting two slightly different tones to each ear. These beat frequencies are believed to influence brain activity patterns associated with focused attention and memory. This technique is considered a promising cognitive intervention for enhancing executive functions in individuals with early-stage Alzheimer's disease.

Results

The findings showed that 40 Hz auditory brain stimulation significantly improved cognitive flexibility and visuospatial working memory in patients with early-stage Alzheimer's disease, while no significant changes were observed in verbal working memory. This study exam-

ined the effects of auditory brain stimulation on cognitive flexibility and working memory in adults with early-stage Alzheimer's disease. A quasi-experimental pre-test-post-test single-group design was conducted on 15 patients selected from neurology clinics in Tabriz. The findings showed that 40 Hz auditory stimulation led to significant improvements in cognitive flexibility (Wisconsin card sorting test: $t_{(14)}=2.64$, $P=0.019$) and visuospatial working memory (block design: $t_{(14)}=5.55$, $P<0.001$), while no significant change was observed in verbal working memory (digit span: $t_{(14)}=0.82$, $P=0.424$). These results suggest that auditory stimulation can be an effective and non-invasive method for enhancing executive functions in adults with early-stage Alzheimer's disease.

Conclusion

This study demonstrated that auditory stimulation, particularly at gamma frequency (40 Hz), has significant positive effects on certain cognitive functions in patients with early-stage Alzheimer's disease. The post-intervention results showed meaningful improvements in cognitive flexibility and visuospatial working memory, while verbal working memory did not exhibit a significant change. These improvements contributed to greater independence in daily activities and reduced the need for continuous caregiving. However, due to the limited sample size and lack of long-term follow-up, further research with larger samples and extended observation periods is necessary to confirm and expand these findings.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Biomedical Ethics Committee of [Tabriz University](#) (Ethical Code: IR.TABRIZU.REC.1400.024).

Funding

This research was funded by the Iranian Headquarters for the Development of Cognitive Sciences and Technologies (Grant No.: 9276).

Authors' contributions

All authors equally contributed to the conception and design of the study, data collection and analysis, interpretation of the results, and drafting of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr. Mehdi Farhoudi (Professor of Neurology, [Tabriz University of Medical Sciences](#)), and all participants for their cooperation in this study.



مقاله پژوهشی

اثر تحریک صوتی مغز بر بهبود عملکرد شناختی: مطالعه‌ای بر حافظه کاری و انعطاف‌پذیری شناختی در بزرگسالان مبتلا به مرحله اولیه آلزایمر

*لیلا مهدی‌زاده فانید^۱، منصور بیرامی^۲، بهزاد نیکزاد^۱، سیامک داداشی^۲، حبیب‌الله رسولی^۳، نفیسه زارع‌زاده^۱

۱. گروه علوم اعصاب شناختی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۲. گروه روانشناسی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۳. گروه روانشناسی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Mehdizadeh Fanid L, Birami M, Nikzad B, Dadashi S, Rasouli H, Zarezade N. [The Effect of Auditory Brain Stimulation on Cognitive Function Improvement: A Study on Working Memory and Cognitive Flexibility in adults with Early-Stage Alzheimer's (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2025; 14(5):762-773. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.14.5.3370>

doi <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.14.5.3370>

چکیده

مقدمه و اهداف: زوال عقل، به‌ویژه بیماری آلزایمر، با کاهش تدریجی عملکردهای شناختی مانند حافظه کاری و انعطاف‌پذیری شناختی مشخص می‌شود که تأثیر قابل توجهی بر کیفیت زندگی و عملکرد روزمره بیماران دارد. در مراحل اولیه آلزایمر، نواحی خاصی از مغز تحت تأثیر قرار می‌گیرند که به بروز این اختلالات منجر می‌شود. اخیراً تحریک شنوایی مغز به‌عنوان یک مداخله غیرتهاجمی مورد توجه قرار گرفته است. تحقیقات نشان می‌دهد این روش می‌تواند فعالیت عصبی را افزایش دهد، مسیرهای مونوآمینرژیک را فعال کند و به بازسازی شبکه‌های عصبی مختل شده کمک کند که در نتیجه باعث بهبود عملکردهای شناختی می‌شود. ثابت شده که تحریک شنوایی حافظه کاری و انعطاف‌پذیری شناختی را تقویت می‌کند. براساس این یافته‌ها و اهمیت مداخله زود هنگام، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تحریک شنوایی مغز بر حافظه کاری و انعطاف‌پذیری شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر در مراحل اولیه انجام شد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش از نوع شبه‌آزمایشی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون تک‌گروهی بود. ۱۵ بیمار مبتلا به آلزایمر مرحله اولیه با میانگین سنی ۶۰/۹۳ سال انتخاب شدند. تحریک صوتی با فرکانس ۴۰ هرتز به روش ضربان‌های دوگوشی و با استفاده از نرم‌افزار Gnural در طی ۳۰ جلسه ۱ ساعته در ۱ ماه اجرا شد. عملکرد شناختی با آزمون دسته‌بندی کارت‌های ویسکانسین، آزمون بلوک‌های کرسی و آزمون فراخنای ارقام ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج تحلیل درون گروهی نشان داد عملکرد شرکت‌کنندگان در آزمون دسته‌بندی کارت‌های ویسکانسین به‌طور معنی‌داری بهبود یافته است ($t_{(13)}=6.42$, $P=0.019$) و افزایش قابل توجهی در آزمون بلوک‌های کرسی مشاهده شد ($t_{(13)}=0.5/55$, $P<0.001$). باین حال، تغییر در آزمون فراخنای ارقام از نظر آماری معنی‌دار نبود ($t_{(13)}=0.82$, $P=0.424$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که تحریک شنوایی می‌تواند به‌عنوان یک مداخله غیرتهاجمی مؤثر در کند کردن روند پیشرفت بیماری آلزایمر و بهبود کیفیت زندگی بیماران عمل کند. این نتایج می‌تواند از به‌کارگیری گسترده‌تر مداخلات مبتنی بر حواس در درمان اختلالات شناختی مرتبط با زوال عقل حمایت کند.

کلیدواژه‌ها: آلزایمر، تحریک شنوایی، حافظه دیداری-فضایی، حافظه کاری کلامی، انعطاف‌پذیری شناختی

تاریخ دریافت: ۲۹ اردیبهشت ۱۴۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۵ تیر ۱۴۰۴

تاریخ انتشار: ۱ آذر ۱۴۰۴

* نویسنده مسئول:

دکتر لیلا مهدی‌زاده فانید

نشانی: تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه علوم اعصاب شناختی.

تلفن: ۴۱۴۶۲۶۷ (۹۱۴) ۹۸+

رایانامه: l-mehdizadeh@tabrizu.ac.ir



Copyright © 2025 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه و اهداف

سال ادامه باید [۱۴-۱۶]. در بیماران آلزایمر کاهش توجه، حافظه کاری و انعطاف پذیری شناختی مشاهده می شود [۱۷]. عملکرد اجرایی به مجموعه‌ای از فرایندهای کنترل شناختی اشاره دارد که برای عملکرد سازگارانه روزانه ضروری است و همچنین برای برنامه‌ریزی، حل مسئله و پیگیری اهداف بلندمدت اهمیت دارد [۱۸].

حافظه کاری و انعطاف پذیری شناختی اجزای کلیدی عملکردهای اجرایی هستند که فرایندهای شناختی را تنظیم و کنترل می کنند [۱۹]. حافظه کاری یک سیستم ذخیره سازی موقت است که اطلاعات را به طور فعال نگهداری و دست کاری می کند [۱۹]. در حالی که انعطاف پذیری شناختی به توانایی سازگاری با تغییرات اشاره دارد [۲۰]. حافظه کاری را می توان به دو بخش حافظه کاری دیداری-فضایی و حافظه کاری واج شناختی تقسیم کرد [۲۱]. در آلزایمر خفیف، فرایندهای تصویرسازی ذهنی دیداری، از جمله تولید، بررسی و تبدیل تصاویر، دچار آسیب می شوند و نقص در تولید این تصاویر در مراحل اولیه بیماری مشاهده می شود [۲۲]. حافظه کاری واج شناختی و نقص در تولید گفتار در آلزایمر ممکن است جزئی و تشخیص آن دشوار باشد. با این حال، تکالیفی مانند تکرار تک کلمه‌ای یا نام گذاری می تواند حساسیت بیشتری در شناسایی این تغییرات داشته باشند [۲۳]. این نقص ها به طور قابل توجهی بر عملکردهای اجرایی و فعالیت های روزمره افراد تأثیر می گذارند [۱۷].

بررسی های اخیر نشان داده اند تحریک صوتی مغز می تواند بهبودهایی در عملکردهای شناختی ایجاد کرده و ظرفیت های شناختی بیماران را تا حدی بازیابی کند [۲۴، ۲۵]. همچنین پژوهشی نشان داد نوسانات فرکانس گاما (حدود ۳۰-۱۰۰ هرتز) با پردازش های شناختی سطح بالا مانند توجه و حافظه درگیر هستند [۲۶]. تحریک صوتی، چه به صورت فعال و چه غیر فعال، توانایی ارتقای عملکرد شناختی در بیماران آلزایمر را نشان داده است [۲۷]. این روش از طریق ارائه الگوهای خاصی از اصوات با فرکانس های مختلف، می تواند فعالیت عصبی مغز را تقویت کرده و موجب تنظیم مجدد شبکه های عصبی مختل شود. تحریک صوتی به طور ویژه بر مناطقی از مغز که در پردازش اطلاعات شنیداری و حافظه کاری دخیل هستند، تأثیر گذار است و ممکن است ارتباطات عصبی در نواحی قشری و زیر قشری را بازسازی کند [۲۴].

با وجود آنکه مطالعاتی اثرات کلی تحریک صوتی را در بیماران آلزایمر نشان داده اند، اما بررسی دقیق و اختصاصی تأثیر تحریک شنوایی با فرکانس ۴۰ هرتز به روش ضربان های دوگوشی بر دو مؤلفه کلیدی حافظه کاری و انعطاف پذیری شناختی، به ویژه در بزرگسالان مرحله اولیه آلزایمر، کمتر مورد توجه قرار گرفته است. علاوه بر این، استفاده از نرم افزار Gnural و روش غیرتهاجمی، وجه تمایز این پژوهش با مطالعات پیشین محسوب می شود.

اصطلاح زوال عقل که ریشه ای لاتین دارد و به معنای بدون ذهن است، در طول تاریخ دچار تغییرات زیادی در تعریف خود شده است [۱]. امروزه، زوال عقل به طور خلاصه، به عنوان سندرمی تعریف می شود که علائم و نشانه هایی چون دشواری در حافظه، اختلالات در زبان، تغییرات رفتاری و اختلال در انجام فعالیت های روزمره زندگی را شامل می شود. این علائم نتیجه مجموعه ای از بیماری ها هستند و در نهایت به ناتوانی های قابل توجه در زمینه شناختی، رفتاری و عملکردی منجر می شود [۲]. در انواع مختلف زوال عقل، فعالیت بسیاری از سلول های عصبی متوقف شده و ارتباط آن ها با سایر نورون ها مختل می شود. در جمعیت ایرانی در سال ۲۰۲۰ حدود ۴۶۴,۴۰۰ نفر مبتلا به آلزایمر بودند و پیش بینی می شود این تعداد تا سال ۲۰۲۹ به حدود ۷۲۹,۹۰۰ نفر برسد [۳].

همچنین براساس پیش بینی ها، تا سال ۲۰۵۰، تعداد افراد مبتلا به آلزایمر در ایالات متحده آمریکا و اروپا تقریباً ۲ برابر می شود و در سطح جهانی، این تعداد ۳ برابر خواهد شد [۴-۷]. بیماری آلزایمر، شایع ترین نوع زوال عقل است که ۹۰ درصد موارد را شامل می شود [۸]. مشخصه اصلی این بیماری، وجود رسوبات آمیلوئید بتا^۱ (Aβ) خارج سلولی و کلافه های نوروفیبریلاری تائو درون سلولی است [۹]. گروه سنی مبتلایان به آلزایمر معمولاً افراد بالای ۶۰ سال را شامل می شود، اما این بیماری به طور فزاینده ای می تواند افراد جوان تر را نیز تحت تأثیر قرار دهد. به طور خاص، میزان زوال عقل در افراد زیر ۵۰ سال کمتر از ۱ در ۴۰۰۰ است [۱۰].

هرچند سیر پیشرفت علائم بیماری در هیچ دو فردی مشابه نیست، پژوهشگران باتوجه به وجود دیدگاه های متفاوت، تقسیم بندی های متفاوتی برای مراحل مختلف بیماری ارائه کرده اند. کاهش تدریجی عملکرد سلول های عصبی در آلزایمر عمدتاً در سه مرحله رخ می دهد: مرحله پیش بالینی، مرحله شناختی خفیف و مرحله پیشرفته. در مرحله پیش بالینی، یعنی اختلال نواحی قاعده ای لوب های پیشانی و گیجگاهی، عملکرد شناختی تحت تأثیر قرار می گیرد. با پیشرفت بیماری، نواحی عمیق تر مغز نیز درگیر می شوند [۱۱]. مرحله پیش بالینی آلزایمر برای تشخیص زودهنگام و مداخله بسیار اهمیت دارد [۱۲].

مطالعات اخیر نشان داده اند کاهش عملکردهای شناختی به عنوان نخستین نشانه بالینی بیماری آلزایمر در نظر گرفته می شود [۱۳]. آلزایمر یک اختلال پیش رونده و تحلیل برنده عصبی است، اما نرخ کاهش عملکردهای شناختی در افراد مختلف بسیار متغیر است. میانگین مدت زمان این بیماری بین ۴ تا ۸ سال است، اما در برخی موارد ممکن است تا بیش از ۲۰

1. Amyloid Beta I (Aβ)

بنابراین، نوآوری این پژوهش در تمرکز بر کاربردی‌سازی یک روش تحریک شنوایی قابل‌دسترس برای بهبود مؤلفه‌های خاص شناختی در یک مرحله حساس از بیماری است.

برنامه‌های منظم تحریک صوتی می‌توانند سرعت پردازش شناختی را بهبود بخشند و حتی در برخی موارد، توانایی‌های مرتبط با انعطاف‌پذیری شناختی و عملکردهای اجرایی را تقویت کنند. این روش به دلیل غیرتهاجمی بودن و سهولت در اجرا، به عنوان یک ابزار بالقوه برای درمان شناختی در بیماران آلزایمر مراحل اولیه در حال بررسی است. علاوه بر این، استفاده از تحریک صوتی می‌تواند به کاهش علائم دیگری مانند بی‌قراری و اضطراب در این بیماران کمک کند که به طور غیرمستقیم تأثیر مثبتی بر کیفیت زندگی آن‌ها دارد. اعتقاد بر این است که تأثیرات مثبت تحریک صوتی، ناشی از فعال‌سازی مدار مونوآمینرژیک مغز است که شامل مسیرهای سروتونرژیک و دوپامینرژیک می‌شود [۲۵]. با توجه به این یافته‌ها و اهمیت مداخله‌های زود هنگام، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تحریک صوتی مغز با فرکانس ۴۰ هرتز بر حافظه کاری و انعطاف‌پذیری شناختی در بزرگسالان مبتلا به آلزایمر در مرحله اولیه بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع شبه‌آزمایشی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون تک‌گروهی بود. جامعه آماری شامل کلیه بیماران مبتلا به آلزایمر در مرحله اولیه ساکن شهر تبریز در سال ۱۴۰۲ بود. از میان آن‌ها، ۱۵ نفر از بزرگسالان مبتلا به آلزایمر در مرحله اولیه، به صورت هدفمند از کلینیک‌های مغز و اعصاب انتخاب شدند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان ۶۰/۹۳ سال بود، به طوری که حداقل سن ۵۶ و حداکثر ۶۸ سال گزارش شد. تمامی شرکت‌کنندگان دارای حداقل تحصیلات خواندن و نوشتن و حداکثر مدرک دیپلم بودند، به طوری که افراد با تحصیلات بالاتر از دیپلم از مطالعه حذف شدند تا تأثیر سواد بر عملکرد شناختی تا حد ممکن یکنواخت باقی بماند.

آزمودنی‌ها شامل هر دو جنس زن و مرد بودند و همگی بازنشسته بودند و در زمان پژوهش به بیماری جسمانی یا روان‌پزشکی هم‌زمانی مبتلا نبودند. در مرحله پیش‌آزمون، حافظه کاری کلامی با استفاده از نسخه کامپیوتری آزمون فراخنای ارقام، حافظه کاری دیداری-فضایی با آزمون بلوک‌های کرسی و توانایی انتزاعی و انعطاف‌پذیری شناختی با استفاده از نسخه کامپیوتری آزمون دسته‌بندی کارت‌های ویسکانسین^۲ ارزیابی شد.

پروتکل تحریک شنوایی مغز در ۳۰ جلسه طی ۱ ماه اجرا گردید. این جلسات در یک اتاق روشن، آرام و بدون مزاحمت محیطی، ۱ ساعت در روز برگزار شد که ۷ روز اول این پروتکل در کلینیک

اجرا شد و روزهای بعدی در خانه هریک از آزمودنی‌ها و توسط مراقبان آموزش‌دیده صورت گرفت و گزارش روزانه از عملکرد هریک از آزمودنی‌ها گرفته شد. فرکانس پایه محرک صوتی ۴۴۰ هرتز، فرکانس اختلافی ۴۸۰ هرتز و خروجی صوتی ۴۰ هرتز بود. صدای تحریک مغزی توسط نرم‌افزار Gnural^۳ تولید شد و از طریق هدفون استریوی Sparkle^۴ برای آزمودنی‌ها پخش می‌شد. در این فرایند، موسیقی بی‌کلام ریتمیک از آثار یوهان سباستین باخ نیز در پس‌زمینه قرار گرفت و با ضربان‌های دوگوشی ۴۰ هرتز ترکیب شد تا اثربخشی تحریک افزایش یابد.

این تحریک بر پایه تکنیک ضرب‌آهنگ‌های دوگوشی^۵ طراحی شده بود که از طریق ارائه دو فرکانس نزدیک اما متفاوت به هر گوش، به ادراک یک فرکانس سومی در مغز منجر می‌شود که با فعالیت‌های عصبی نواحی درگیر در توجه و حافظه مرتبط است. ملاک ورود به پژوهش، ابتلا به بیماری آلزایمر و تأیید تشخیص آن توسط متخصص مغز و اعصاب براساس معیارهای انستیتو ملی انجمن آلزایمر و پیری (AA-NIA) بود.

در مقابل، ملاک‌های خروج شامل عدم رضایت برای شرکت در مطالعه، عدم انطباق علائم با معیارهای تشخیصی آلزایمر، و ابتلا به انواع زوال عقل‌های قابل‌برگشت نظیر هیپوتیروئیدی، وابستگی به الکل، مصرف داروهای روان‌پزشکی، افسردگی شدید، نارسایی‌های کبدی و کلیوی، ضایعات فضاگیر مغزی، سابقه لخته خون ساب‌دورال، تروما یا عفونت مغزی (مانند آنسفالیت) و همچنین ابتلا به زوال عقل‌های غیر آلزایمری مانند زوال عقل لوب پیشانی بود.

آزمون‌های موردبررسی

آزمون فراخنای ارقام^۵

آزمون فراخنای ارقام برای اندازه‌گیری حافظه کاری واجی یا حلقه واج‌شناختی به کار می‌رود و یکی از خرده‌آزمون‌های اصلی در مقیاس هوش بزرگسالان و کسلر است [۲۸]. در نسخه کامپیوتری این آزمون، اعداد به صورت صوتی و تصویری به آزمودنی‌ها ارائه می‌شود. آزمودنی‌ها باید بلافاصله اعداد موردنظر را با استفاده از صفحه کلید وارد کرده و تکرار کنند. برای اجرای این آزمون به صورت صرفاً شنیداری، اعداد فقط به صورت صوتی برای آزمودنی‌ها خوانده می‌شود و آزمودنی‌ها باید آن‌ها را بلافاصله تکرار کنند و توسط آزمونگر وارد کامپیوتر می‌شود. طول اعداد ارائه‌شده از ۲ رقم شروع شده و در صورت پاسخ صحیح آزمودنی، طول زنجیره اعداد افزایش یافته و تا ۹ رقم ادامه می‌یابد. در مطالعه‌ای ضریب پایایی این آزمون به روش بازآزمایی ۰/۷۱ گزارش شده است [۲۹]. از نظر روایی، این آزمون همبستگی معنی‌داری با متغیرهای جمعیت‌شناختی از جمله سن

3. Gnural software
4. binaural beats
5. Digit Span Test

2. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

برای تحلیل عملکرد اجرایی آزمودنی به کار می‌روند [۳۶]. نتایج پژوهشی نشان داد آزمون از پایایی درونی مناسبی برخوردار است؛ به‌طوری‌که ضریب آلفای کرونباخ برای تعداد طبقات کامل شده ۰/۷۳ و برای خطاهای تکراری ۰/۷۴ گزارش شد که بیانگر همسانی درونی قابل قبول این آزمون است. در زمینه روایی، روایی افتراقی آزمون با مقایسه عملکرد دو گروه با سطوح اضطراب بالا و پایین بررسی شد. تفاوت معنی دار میانگین نمرات این دو گروه ($P < 0/01$) نشان‌دهنده توانایی آزمون در تمایزگذاری میان عملکرد شناختی آن‌ها و در نتیجه برخورداری از روایی افتراقی مطلوب بود [۳۷].

روش مداخله

تحریک صوتی مغز

تحریک صوتی مغز از طریق نرم‌افزار Gnural اجرا شد که شامل فرکانس پایه ۴۴۰ هرتز، فرکانس اختلافی ۴۸۰ هرتز و خروجی صوتی ۴۰ هرتز بود [۳۸]. این محرک صوتی با فرکانس ۴۰ هرتز از طریق هدفون‌های استریو اسپارکل^۷ به یکی از اعضای خانواده بیمار آموزش داده شد و توسط تیم پژوهشی پیگیری روزانه به عمل آمد تا در منزل طی ۳۰ جلسه ۱ ساعته به مدت ۱ ماه تحریک صوتی انجام شود. همگام‌سازی می‌تواند به روش غیرتهاجمی، از طریق ارائه محرک صوتی خاصی که ضربان‌های دوگوشی نامیده می‌شوند، ایجاد شود. ضربان‌های دوگوشی به ارائه دو تن متفاوت صدا به گوش‌ها نیاز دارد [۳۹]. این روش موجب یک ضربان دوگوشی سوم می‌شود که فرکانس آن برابر است با اختلاف دو تن ارائه‌شده که در کولیکولوس تحتانی^۸ واقع در مسیر شنوایی تولید می‌شود [۴۰]. اختلاف فاز کلی از کولیکولوس تحتانی به قشر شنوایی با شلیک عصبی دوره‌ای در فرکانس ضربان دوگوشی حفظ می‌شود [۳۸]. امواج الکتریکی مغز به‌صورت نوسان‌های فرکانسی (به‌واسطه شلیک‌های هماهنگ نورونی) ثبت می‌شوند و ساختار این امواج-که برحسب هرتز طبقه‌بندی می‌شوند-با حالات هوشیاری مختلف مطابقت دارد. برای نمونه، امواج گاما (۳۰-۱۰۰ هرتز) باتوجه به متمرکز و امواج دلتا (۰/۵-۴ هرتز) با خواب عمیق همراه هستند [۴۰].

تحلیل آماری

داده‌ها با نرم‌افزار SPSS تحلیل شدند. پس از محاسبه میانگین و انحراف معیار، نرمال بودن توزیع با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف^۹ بررسی شد. برای مقایسه درون گروهی از تی زوجی^{۱۰} استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تحریک صوتی تنها به‌عنوان مداخله اصلی در این پژوهش استفاده شد و هیچ نقشی در ارزیابی متغیرهای شناختی نداشت.

(رابطه منفی) و تحصیلات (رابطه مثبت) نشان داد ($P < 0/01$)، که مؤید روایی ملاکی آن است. همچنین، عدم تفاوت معنی‌دار بین عملکرد مردان و زنان در این آزمون، روایی افتراقی آزمون را نیز تأیید می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند آزمون فراخوانی ارقام می‌تواند به‌عنوان ابزار روا و پایا برای سنجش حافظه کاری در جمعیت بزرگسال ایرانی مورد استفاده قرار گیرد [۳۰].

آزمون بلوک‌های کرسی^۶

آزمون بلوک‌های کرسی در اوایل دهه ۱۹۷۰ طراحی و مورد استفاده قرار گرفت [۳۱]. این آزمون براساس آزمون فراخوانی ارقام طراحی شده است؛ اما به جای فرم کلامی موجود در آزمون فراخوانی ارقام، در این آزمون نیاز به استفاده از حافظه کاری دیداری-فضایی است. فرایند آزمون بلوک‌های کرسی بدین صورت است که آزمودنی در صفحه کامپیوتر ۹ بلوک را می‌بیند که در هر کوشش، تعدادی از این بلوک‌ها با توالی خاص روشن می‌شود. تکلیف آزمودنی این است که توالی روشن شدن بلوک‌ها را به خاطر سپرده و بعد از اتمام روشن شدن بلوک‌ها، توالی را با کلیک کردن روی بلوک‌ها تکرار کند. این آزمون ابتدا از ۲ بلوک شروع شده و به تدریج تعداد بلوک‌های روشن در هر کوشش افزایش می‌یابد. آزمون تا ۹ بلوک ادامه پیدا می‌کند و در صورت ۲ بار اشتباه در یک توالی، آزمون به پایان می‌رسد و طولانی‌ترین توالی یادآوری‌شده توسط آزمودنی ثبت می‌شود. به‌طور کلی، میانگین یادآوری برای افراد عادی ۵ بلوک است [۳۲]. آلفای روایی و پایایی آزمون را کرسی نیز به ترتیب ۰/۸۳ و ۰/۷۱ به دست آورده است [۳۳]. در مطالعه دیگری ضریب آلفای کرونباخ تعداد توالی‌های درست یادآوری‌شده را ۰/۷۳ مشخص کردند [۳۴].

آزمون دسته‌بندی کارت‌های شناختی ویسکانسین

آزمون دسته‌بندی کارت‌های شناختی ویسکانسین در دهه ۱۹۴۸ با هدف ارزیابی توانایی انتزاعی توسعه یافت [۳۵]. این آزمون شامل ۶۴ کارت است که روی هر یک از آن‌ها، ۱ تا ۴ علامت از میان مثلث، ستاره، صلیب و دایره در رنگ‌های قرمز، سبز، زرد و آبی چاپ شده است و هیچ‌یک از کارت‌ها دقیقاً مشابه دیگری نیستند. در این آزمون، یک اصل طبقه‌بندی مشخص وجود دارد که آزمودنی باید از طریق بازخوردهای درست یا نادرست آزمونگر آن را کشف کند. آزمون ویسکانسین بر پایه چهار شاخص اصلی امتیازدهی می‌شود: تعداد پاسخ‌های صحیح، تعداد طبقات کامل شده (هر طبقه شامل ۶ پاسخ صحیح متوالی است)، خطاهای پافشاری (ناتوانی در تغییر الگوی طبقه‌بندی پس از بازخورد منفی)، و خطاهای ازدست‌دادن مجموعه (ناتوانی در حفظ الگوی صحیح پس از بازخورد مثبت).

این شاخص‌ها به‌صورت جداگانه یا در قالب ترکیب‌های خطی

7. Sparkle stereo headphones
8. Inferior Colliculus
9. Kolmogorov-Smirnov
10. Paired Samples T Test

6. Corsi Block-Tapping Test

یافته‌ها

جدول شماره ۱، ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آزمودنی‌ها را نشان می‌دهد. در مجموع ۱۵ نفر در پژوهش شرکت کردند که ۹ نفر (۶۰ درصد) مرد و ۶ نفر (۴۰ درصد) زن بودند. میانگین سنی مردان ۶۱/۲ سال (انحراف معیار=۴/۵؛ دامنه ۵۶-۶۸) و میانگین سنی زنان ۶۰/۴ سال (انحراف معیار=۳/۸؛ دامنه ۵۷-۶۴) بود؛ به این ترتیب میانگین سنی کل آزمودنی‌ها ۶۰/۸ سال (انحراف معیار=۴/۲؛ دامنه ۵۶-۶۸) به دست آمد.

برای ارزیابی اثربخشی مداخله تحریک صوتی ۴۰ هرتز بر عملکرد شناختی، میانگین و انحراف معیار نمرات سه متغیر اصلی—انعطاف‌پذیری شناختی (آزمون کارت‌های ویسکانسین)، حافظه دیداری-فضایی (آزمون بلوک‌های کرسی) و حافظه کاری کلامی (آزمون فراخنای ارقام)—در دو مرحله‌ی پیش‌آزمون و پس‌آزمون محاسبه شد. سپس با استفاده از آزمون تی زوجی ($P < 0/05$) تفاوت میانگین‌ها بررسی گردید. نتایج این تحلیل در **جدول شماره ۲** نمایش داده شده است.

پس از بررسی **جدول شماره ۲** می‌بینیم تحریک صوتی ۴۰ هرتز به‌طور معنی‌داری به کاهش خطاهای آزمون کارت‌های ویسکانسین ($t_{(14)} = 2/64$, $P = 0/019$) و افزایش نمرات حافظه دیداری-فضایی در آزمون بلوک‌های کرسی ($t_{(14)} = 5/55$, $P = 0/001$) منجر شده است، اما تأثیری بر حافظه کاری کلامی فراخنای ارقام نداشته است ($t_{(14)} = 0/82$, $P = 0/424$). این الگو نشان می‌دهد مداخله ۱ ماهه عمدتاً توان عملکرد اجرایی و

دیداری-فضایی را بهبود می‌بخشد، در حالی که برای بهبود حافظه کلامی احتمالاً به مداخلات طولانی‌تر یا ترکیبی نیاز است. این نتایج نشان می‌دهد مداخله باعث بهبود قابل توجهی در عملکرد شناختی آزمودنی‌ها در حوزه‌های انعطاف‌پذیری شناختی و حافظه دیداری-فضایی شده است، در حالی که حافظه کاری کلامی تغییر معنی‌داری نداشته است.

بحث

این پژوهش با هدف بررسی اثرات تحریک صوتی ۴۰ هرتز بر عملکردهای شناختی در ۱۵ بیمار مرحله اولیه آلزایمر انجام شد و در آن سه مؤلفه شناختی شامل عملکردهای اجرایی (آزمون کارت‌های ویسکانسین)، حافظه دیداری-فضایی (آزمون بلوک‌های کرسی) و حافظه کاری کلامی (آزمون فراخنای ارقام) مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از ۳۰ جلسه تحریک صوتی ۴۰ هرتز (۱ ساعت در روز به‌مدت ۱ ماه)، مشاهده شد خطاهای در کارت‌های ویسکانسین و عملکرد در آزمون بلوک‌های کرسی به‌طور معنی‌دار بهبود یافتند، اما تغییر فراخنای ارقام معنی‌دار نبود.

یافته‌های ما نشان داد کاهش تعداد خطاهای کارت‌های ویسکانسین حاکی از بهبود انعطاف‌پذیری شناختی است. این نتیجه با مطالعات قبلی همسو است؛ به‌عنوان مثال، مطالعه‌ای نشان داد دریافت روزانه تحریک‌های حسی ۴۰ هرتز می‌تواند به کاهش خطاهای کارت‌های ویسکانسین منجر شود و انعطاف‌پذیری اجرایی را در بیماران آلزایمر بهبود بخشد [۴۱].

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آزمودنی‌ها براساس جنسیت

جنسیت	تعداد	درصد	میانگین $\pm$ انحراف معیار سن	حداقل سن	حداکثر سن
مرد	۹	۶	۶۱/۲ $\pm$ ۴/۵	۵۶	۶۸
زن	۶	۴۰	۶۰/۴ $\pm$ ۳/۸	۵۷	۶۴
کل	۱۵	۱۰۰	۶۰/۸ $\pm$ ۴/۲	۵۶	۶۸

طب توانبخشی

جدول ۲. آمار توصیفی و نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه عملکرد شناختی پیش و پس از آزمون

متغیر	مرحله	میانگین $\pm$ انحراف معیار	t	Sig
کارت‌های شناختی ویسکانسین	پیش‌آزمون	۴۷/۴۰ $\pm$ ۲/۳۸	۲/۶۴	۰/۰۱۹
	پس‌آزمون	۴۵/۷۳ $\pm$ ۲/۸۹		
حافظه دیداری فضایی	پیش‌آزمون	۱/۸۶ $\pm$ ۰/۴۴	۵/۵۵	۰/۰۰۰۱
	پس‌آزمون	۲/۵۰ $\pm$ ۰/۵۰		
حافظه کلامی	پیش‌آزمون	۲ $\pm$ ۰/۳۷	۰/۸۲	۰/۴۲۴
	پس‌آزمون	۲/۱ $\pm$ ۰/۳۳		

طب توانبخشی

تمرینات شناختی) باشد [۴۲، ۴۱]. همچنین در مطالعه‌ای نشان داده شد اگرچه تحریک شنیداری ریتمیک توانست توانایی تغییر قاعده را در موش‌های جهش‌یافته بهبود بخشد، اما بازگردانی هماهنگی طبیعی نوسانات گاما در مغز حاصل نشد. این یافته نشان می‌دهد تأثیرات مثبت تحریک شنیداری ممکن است بیشتر موقتی بوده و اثربخشی بلندمدت آن محدود باشد [۴۸].

علی‌رغم اینکه نتایج کمی نشان داد تحریک صوتی با فرکانس ۴۰ هرتز به بهبود حافظه کاری و انعطاف‌پذیری شناختی انجامید، حین اجرای مداخله به‌صورت غیررسمی متوجه شدیم که برخی شرکت‌کنندگان علائم بهبودی در وضعیت تنظیم هیجانی (مثلاً آرام‌تر شدن یا واکنش‌های هیجانی مناسب‌تر در مواجهه با محرک‌های بیرونی) و عملکردهای اجتماعی (ازجمله افزایش رغبت به برقراری ارتباط کلامی یا غیر کلامی با دیگران) را نیز بروز دادند. با این حال، به دلیل محدودیت‌های زمانی، دشواری دسترسی مداوم به آزمودنی‌ها در روزهای مداخله، و نبود ابزار مناسب برای اندازه‌گیری کمی این متغیرها در طرح اولیه، امکان ثبت و تحلیل سیستماتیک این تغییرات فراهم نشد. به همین دلیل نمی‌توان به‌صورت رسمی مدعی شد که این بهبودهای هیجانی و اجتماعی به‌طور مستقیم ناشی از تحریک صوتی بوده است؛ اما مشاهدات عینی تیم پژوهشی حاکی از وجود این اثرات روان‌شناختی جانبی بود. در مطالعات آینده توصیه می‌شود علاوه بر سنجش ابعاد شناختی، از ابزارهایی مانند پرسش‌نامه مقیاس هیجان‌های مثبت و منفی [۴۹] برای ارزیابی تغییرات خلقی و از مقیاس‌هایی نظیر کیفیت روابط اجتماعی [۵۰] یا خودکارآمدی اجتماعی [۵۱] برای پیگیری توانایی تعامل اجتماعی استفاده شود تا بتوان تأثیرات چندوجهی تحریک صوتی را به‌طور جامع و کمی بررسی کرد.

نتیجه‌گیری

در مجموع، یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد تحریک صوتی ۴۰ هرتز می‌تواند به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی مؤثر، برخی جنبه‌های عملکرد شناختی از جمله انعطاف‌پذیری شناختی و حافظه دیداری-فضایی را در بیماران مبتلا به آلزایمر اولیه بهبود بخشد. با این حال، عدم تأثیر معنی‌دار بر حافظه کلامی و محدودیت‌های طراحی مطالعه، نیاز به تحقیقات بیشتر را برجسته می‌کند. این نتایج تأکید می‌کنند طراحی مطالعات آینده باید طولانی‌مدت‌تر و دقیق‌تر باشد. همچنین توجه به تفاوت‌های فردی می‌تواند مسیر پژوهش‌های مداخله‌ای هدفمند را هموارتر کند.

با وجود نتایج امیدوارکننده، این مطالعه دارای محدودیت‌هایی است که باید در تفسیر یافته‌ها مدنظر قرار گیرد.

افزون بر این، پژوهشی در زمینه تحریک حسی با فرکانس گاما نشان داد این روش می‌تواند موجب کاهش اختلالات اجرایی در بیماران مبتلا به مراحل خفیف تا متوسط آلزایمر شود [۴۲]. در مورد حافظه دیداری-فضایی، میانگین بلوک‌های کرسی در گروه آزمایش از ۱/۸۶ در پیش‌آزمون به ۲/۵۰ در پس‌آزمون افزایش یافت. این پیشرفت چشمگیر با نتایج مطالعات حیوانی و انسانی منطبق است؛ به‌عنوان مثال مطالعه‌ای بر روی مدل موش نشان داد تحریک حسی ۴۰ هرتز (با نور و صوت) موجب بهبود هماهنگی نوسانات گاما در قشر مغز و تقویت حافظه دیداری-فضایی می‌شود [۴۳]. همچنین مطالعه تجربی در افراد میانسال مبتلا به اختلال شناختی خفیف در سال ۲۰۲۴ نیز گزارش داده است ۴۰ هرتز تحریک صوتی می‌تواند سرعت پاسخ‌دهی در آزمون‌های دیداری-فضایی را بهبود بخشد [۴۴].

با وجود بهبود معنی‌دار در دو حوزه اجرایی و دیداری-فضایی، در حافظه کلامی (فراخوانی ارقام) تغییر معنی‌داری مشاهده نشد. این نتیجه با برخی مطالعات انسانی همسو است؛ به‌ویژه، مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۳ نشان داد تحریک ۴۰ هرتز تنها تأثیر اندکی بر حافظه کلامی داشت و تغییرات آماری‌اش غیرمعنی‌دار بود [۴۵]. تحقیقات ناهمسویی تأکید کردند که ارتقای حافظه کلامی ممکن است نیازمند ترکیب تحریک گاما با مداخلات شناختی مستقیم باشد و صرفاً تحریک صوتی کافی نیست [۴۶]. در مدل‌های حیوانی، تحریک صوتی یا چندحسی با فرکانس ۴۰ هرتز به بهبود عملکرد شناختی و کاهش آسیب‌های پاتولوژیک مغزی منجر شده است [۴۷].

برخلاف حوزه‌های یادشده، مطالعات ناهمسو برخی جنبه‌های تفسیر را متأثر می‌کنند. برای مثال، پژوهشی در سال ۲۰۲۲ که تنها از نور ۴۰ هرتز استفاده کرده بود، گزارش کرد که علی‌رغم بهبود در تست‌های حافظه دیداری، بهبود حافظه کلامی معنی‌دار نبوده و برخی آزمون‌های اجرایی نیز تغییر قوی نشان ندادند [۴۸]. این ناهمخوانی می‌تواند ناشی از تفاوت فرکانس، مدالیتی (نور در برابر صوت) یا مدت‌زمان مداخله باشد. بنابراین، مطالعه حاضر که تنها صوت را مد نظر قرار داد، ممکن است در برخی جنبه‌ها متفاوت عمل کند.

در مطالعات طولی بلندمدت‌تر (۳ تا ۶ ماه)، نمرات آزمون وضعیت ذهنی کوتاه‌مدت و مقیاس عملکرد در فعالیت‌های روزمره مربوط به بیماری آلزایمر^{۱۱} نیز بررسی شدند. یافته‌های آن مطالعات نشان می‌دهند مداخله به‌تدریج می‌تواند باعث حفظ و حتی افزایش عملکرد روزمره بیماران شود، اما حافظه کلامی هنوز به سرعت بهبود نمی‌یابد. این امر نشان می‌دهد که شاید برای مشاهده تغییرات معنی‌دار در حافظه کلامی نیاز به تکرار طولانی‌تر یا مداخلات ترکیبی (مانند تحریک صوتی همراه با

تشکر و قدردانی

نویسندگان از آقای دکتر مهدی فرهادی، استاد نورولوژی **دانشگاه علوم پزشکی تبریز** و تمام همکاریانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، اعلام می‌کنند.

- نخست، حجم نمونه نسبتاً کوچک (۱۵ نفر) قدرت تعمیم نتایج را محدود می‌کند و نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند.

- دوم، مطالعه تنها اثرات کوتاه‌مدت تحریک صوتی را بررسی کرده و فاقد پیگیری‌های بلندمدت برای ارزیابی پایداری اثرات مشاهده‌شده است.

- سوم، با وجود نتایج به‌دست‌آمده، نمی‌توان تأثیر عواملی مانند انتظار بهبودی، انگیزه شرکت در مطالعه یا سایر متغیرهای روان‌شناختی را به‌طور کامل منتفی دانست.

- نبود گروه کنترل پلاسیبو از جمله محدودیت‌هایی است که ممکن است بر یافته‌ها تأثیر گذاشته باشد. با توجه به محدودیت‌های نمونه و مدت‌زمان مداخله، مطالعات آینده با طراحی کنترل‌شده و ترکیب مداخلات شناختی-حسی ضروری به نظر می‌رسد تا ابعاد مختلف تأثیر تحریک صوتی بر جنبه‌های متنوع حافظه و عملکردهای اجرایی روشن‌تر شود. همچنین، بررسی پاسخ بیماران در مراحل پیشرفته‌تر بیماری و تحلیل تفاوت‌های فردی در اثربخشی این روش، زمینه را برای توسعه مداخلات شخصی‌سازی‌شده فراهم می‌سازد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در اجرای پژوهش حاضر ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق زیست پزشکی **دانشگاه تبریز** در نظر گرفته شده و این پژوهش با کد اخلاق (IR.TABRIZU. REC.1400.024) در کمیته اخلاق زیست پزشکی **دانشگاه تبریز** تأیید شده است.

حامی مالی

این پژوهش/توسعه فناوری/محصول براساس طرح پژوهشی با کد پیگیری ۹۲۷۶ توسط **ستاد توسعه علوم و فناوری‌های شناختی ایران** مورد حمایت قرار گرفته است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان به طور یکسان در مفهوم و طراحی مطالعه، جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل داده‌ها، تفسیر نتایج و تهیه پیش‌نویس مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

- [1] Bermejo-Pareja F, Del Ser T. Controversial past, splendid present, unpredictable future: A brief review of Alzheimer Disease History. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(2):536. [DOI:10.3390/jcm13020536] [PMID]
- [2] Petersen RC, Aisen P, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Annals of Neurology*. 2013; 74(2):199-208. [DOI:10.1002/ana.23931] [PMID]
- [3] Borhaninejad V, Gohari MA, Jahani Y, Googhari SA, Jannati N, Mirzaee M. Population Forecasting with Alzheimer's Disease in Iran Using a System Dynamic Model. *Iranian Journal of Public Health*. 2025; 54(5):1064-73. [DOI:10.18502/ijph.v54i5.18641] [PMID]
- [4] Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe. Luxembourg: Alzheimer Europe; 2020. [Link]
- [5] Patterson C. World Alzheimer Report: The state of the art of dementia research: New frontiers. London: Alzheimer's Disease International ; 2018. [Link]
- [6] Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). *Alzheimer's & Dementia : The Journal of The Alzheimer's Association*. 2021; 17(12):1966-75. [DOI:10.1002/alz.12362] [PMID]
- [7] Akhtar A, Singh S, Kaushik R, Awasthi R, Behl T. Types of memory, dementia, Alzheimer's disease, and their various pathological cascades as targets for potential pharmacological drugs. *Ageing Research Reviews*. 2024; 96:102289. [DOI:10.1016/j.arr.2024.102289] [PMID]
- [8] No Author. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2024; 20(5):3708-821. [DOI:10.1002/alz.13809] [PMID]
- [9] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016; 388(10043):505-17. [DOI:10.1016/s0140-6736(15)01124-1] [PMID]
- [10] DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2019; 14(1):32. [DOI:10.1186/s13024-019-0333-5] [PMID]
- [11] McKay NS, Millar PR, Barthélemy NR, Benzinger TLS, Morris JC, Bateman RJ, et al. Preclinical Alzheimer disease pathology in studies of memory and aging. *Alzheimer's & Dementia*. 2024; 20(S2):e093516. [DOI:10.1002/alz.093516]
- [12] Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2017; 13:369-96. [DOI:10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136] [PMID]
- [13] Schindler SE, Li Y, Buckles VD, Gordon BA, Benzinger TLS, Wang G, et al. Predicting symptom onset in sporadic Alzheimer disease with amyloid PET. *Neurology*. 2021; 97(18):e1820-31. [DOI:10.1212/WNL.00000000000012775]
- [14] Kosciak RL, Betthausen TJ, Jonaitis EM, Allison SL, Clark LR, Hermann BP, et al. Amyloid duration is associated with preclinical cognitive decline and tau PET. *Alzheimer's & Dementia*. 2020; 12(1):e12007. [DOI:10.1002/dad2.12007] [PMID]
- [15] Insel PS, Donohue MC, Berron D, Hansson O, Mattsson-Carlsson N. Time between milestone events in the Alzheimer's disease amyloid cascade. *Neuroimage*. 2021; 227:117676. [DOI:10.1016/j.neuroimage.2020.117676] [PMID]
- [16] Martynova OO, Zakharov VV. [Impairment of attention and executive functions in chronic cerebrovascular disease and Alzheimer's disease (Russian)]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.s. Korsakova*. 2024; 124(4. Vyp. 2):25-32. [DOI:10.17116/jnevro202412404225] [PMID]
- [17] Drakatos N, Drigas A. The impact of STEAM education using robotics on the executive function of typical and ADHD students along with developmental exploration. *Brazilian Journal of Science*. 2024; 3(2):113-22. [DOI:10.14295/bjs.v3i2.467]
- [18] Guazzo GM. Working memory in autism: A review. Executive function or complexity theory? *International Journal of Education and Social Science Research*. 2024; 7(2):72-92. [DOI:10.37500/IJESSR.2024.7206]
- [19] Escobar JP, Meneses A, Hugo E, Taboada Barber A, Montenegro M. Domain-general and reading-specific cognitive flexibility and its relation with other executive functions: Contributions to science text reading comprehension. *Journal of Research in Reading*. 2024; 47(2):161-80. [DOI:10.1111/1467-9817.12446]
- [20] Baddeley A. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*. 2000; 4(11):417-23. [DOI:10.1016/S1364-6613(00)01538-2] [PMID]
- [21] Bechi Gabrielli G, D'Antonio F, Di Vita A, Margiotta R, Panigutti M, Boccia M, et al. Mind's eye in the Alzheimer's disease spectrum continuum. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2025; 103(1):194-207. [DOI:10.1177/1387287241299134] [PMID]
- [22] Cera M, Bertolucci PHF, Ramos NCDC, de Castro Corrêa C, Vilela CDRP, Ortiz KZ. Articulatory and phonological performance in people with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A scoping review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2024; 8(1):1405-21. [DOI:10.1177/25424823241290698] [PMID]
- [23] Kraus N, White-Schwoch T. Unraveling the Biology of Auditory Learning: A Cognitive-Sensorimotor-Reward Framework. *Trends in Cognitive Sciences*. 2015; 19(11):642-54. [DOI:10.1016/j.tics.2015.08.017] [PMID]
- [24] Valis M, Slaninova G, Prazak P, Poulouva P, Kaceti J, Klimova B. Impact of Learning a Foreign Language on the Enhancement of Cognitive Functions Among Healthy Older Population. *Journal of Psycholinguistic Research*. 2019; 48(6):1311-8. [DOI:10.1007/s10936-019-09659-6] [PMID]
- [25] Moraes MM, Rabelo PCR, Pinto VA, Pires W, Wanner SP, Szawka RE, et al. Auditory stimulation by exposure to melodic music increases dopamine and serotonin activities in rat forebrain areas linked to reward and motor control. *Neuroscience Letters*. 2018; 673:73-8. [DOI:10.1016/j.neulet.2018.02.058] [PMID]

- [26] Chen X, Lv Z, Xie G, Zhao C, Zhou Y, Fu F, et al. Unleashing the potential: 40 Hz multisensory stimulation therapy for cognitive impairment. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2025; 17:11795735251328029. [DOI:10.1177/11795735251328029] [PMID]
- [27] Thamizhmani L, Ganapathy K, Palaniswamy HP, Patil DS, Purdy SC. Efficacy of acoustic stimulation techniques on cognitive functions in individuals with Alzheimer's disease- a scoping review. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2024; 16(1):174. [DOI:10.1186/s13195-024-01544-2] [PMID]
- [28] Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale--Fourth Edition. *PsycTESTS Dataset*. 2008. [Link]
- [29] Sharifi T, Rabiei M. [Using Wechsler Intelligence Scale-4 for diagnosing children with learning disorders (writing and math) (Persian)]. *Journal of Learning Disabilities*. 2013, 2(2):59-75. [Link]
- [30] Sisakhti M, Batouli SAH, Delazar E, Hassan Farrahi. The Digit Span Test: Normative Data for the Iranian Normal Population. *Caspian Journal of Neurological Sciences*. 2024; 10 (3):198-209. [DOI:10.32598/cjns.10.38.459.2]
- [31] Berch DB, Krikorian R, Huha EM. The Corsi block-tapping task: Methodological and theoretical considerations. *Brain and Cognition*. 1998; 38(3):317-38. [DOI:10.1006/brcg.1998.1039] [PMID]
- [32] Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*. 1948; 38(4):404-11. [DOI:10.1037/h0059831] [PMID]
- [33] Corsi PM. Human memory and the medial temporal region of the brain [Ph.D dissertation]. Montreal: McGill University; 1972. [Link]
- [34] Manani R, Abedi A, Dortaj F, Frokhi N. Mathematical talent identification model based on multiple criteria approach in gifted and talented students. *Empowering Exceptional Children*. 2019; 10(1):45-67. [DOI:10.22034/ceciranj.2019.91929]
- [35] Shahgholian M, Azadfallah P, Fathi-Ashtiani A, Khodadadi M. [Design of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) computerized version: Theoretical Fundamental, Developing and Psychometrics Characteristics (Persian)]. *Clinical Psychology Studies*. 2012; 2(4):110-34. [Link]
- [36] Kopp B, Lange F, Steinke A. The Reliability of the Wisconsin Card Sorting Test in Clinical Practice. *Assessment*. 2021; 28(1):248-63. [DOI:10.1177/1073191119866257] [PMID]
- [37] Oster G. Auditory beats in the brain. *Scientific American*. 1973; 229(4):94-102. [DOI:10.1038/scientificamerican1073-94] [PMID]
- [38] Scott BH, Malone BJ, Semple MN. Representation of dynamic interaural phase difference in auditory cortex of awake rhesus macaques. *Journal of Neurophysiology*. 2009 Apr;101(4):1781-99. [DOI:10.1152/jn.00678.2007] [PMID]
- [39] Wang D, Xu M, Zhang Y, Xiao J. Preliminary study on haptic-stimulation based brainwave entrainment. Paper presented at: 2013 World Haptics Conference (WHC). 14-17 April 2013; Daejeon, Korea (South). [DOI:10.1109/WHC.2013.6548470]
- [40] Cantor DS, Evans JR. *Clinical neurotherapy: Application of techniques for treatment*. Amsterdam: Elsevier Science; 2013. [Link]
- [41] Hajós M, Boasso A, Hempel E, Spokayte M, Konisky A, Seshagiri CV, et al. Safety, tolerability and efficacy of 40Hz sensory stimulation for Alzheimer's disease. *medRxiv*. 2023. [Link]
- [42] Chan D, Suk HJ, Jackson BL, Milman NP, Stark D, Klerman EB, et al. Gamma frequency sensory stimulation in mild probable Alzheimer's dementia patients: Results of feasibility and pilot studies. *Plos One*. 2022; 17(12):e0278412. [DOI:10.1371/journal.pone.0278412] [PMID]
- [43] Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, Rudenko A, Gao F, Gillingham TZ, et al. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*. 2016; 540(7632):230-5. [DOI:10.1038/nature20587] [PMID]
- [44] Paulson AL, Zhang L, Prichard AM, Singer AC. 40 Hz sensory stimulation enhances CA3-CA1 coordination and prospective coding during navigation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2025; 122(17):e2419364122. [DOI:10.1101/2024.10.23.619408]
- [45] Barzegar Behrooz A, Aghanoori MR, Nazari M, Latifi-Navid H, Vosoughian F, Anjomani M, et al. 40 Hz light preserves synaptic plasticity and mitochondrial function in Alzheimer's disease model. *Scientific Reports*. 2024; 14(1):26949. [DOI:10.1038/s41598-024-78528-7] [PMID]
- [46] Henney MA, Carstensen M, Thorning-Schmidt M, Kubińska M, Grønberg MG, Nguyen M, et al. Brain stimulation with 40 Hz heterochromatic flicker extended beyond red, green, and blue. *Scientific Reports*. 2024; 14(1):2147. [DOI:10.1038/s41598-024-52679-z] [PMID]
- [47] Liu Y, Tang C, Wei K, Liu D, Tang K, Chen M, et al. Transcranial alternating current stimulation combined with sound stimulation improves the cognitive function of patients with Alzheimer's disease: A case report and literature review. *Frontiers in Neurology*. 2022; 13:962684. [DOI:10.3389/fneur.2022.962684] [PMID]
- [48] Jung H, Lee Y, Lee SH, Sohn JH. Auditory or audiovisual stimulation ameliorates cognitive impairment and neuropathology in ApoE4 Knock-In Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(2):938. [DOI:10.3390/ijms24020938] [PMID]
- [49] Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1988; 54(6):1063-70. [DOI:10.1037/0022-3514.54.6.1063] [PMID]
- [50] Sherer M, Maddux JE, Mercandante B, Prentice-dunn S, Jacobs B, Rogers RW. The Self-efficacy Scale: Construction and validation. *Psychological Reports*. 1982; 51(2):663-671. [DOI:10.2466/pr0.1982.51.2.663]
- [51] Pierce GR, Sarason IG, Sarason BR. General and relationship-based perceptions of social support: Are two constructs better than one? *Journal of Personality and Social Psychology*. 1991; 61(6):1028-39. [DOI:10.1037/0022-3514.61.6.1028] [PMID]