

اثربخشی تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی بر عملکرد شناختی
در سالمندان مبتلا به آلزایمر

Effectiveness of Transcranial direct current stimulation (TDCS) over the prefrontal cortex on cognitive function in the elderly with Alzheimer

Seyed Abolfazl Mousavi

Department of Psychology and Counseling, Azad University, North Tehran Branch, Tehran, Iran.

Dr. Jamshid Jarareh*

Assistant Professor, Department of Educational Sciences and psychology, Shahid Rajaei University, Tehran, Iran.
ja.jarareh@yahoo.com

Dr. Ali Reza Mohammadiarya

Assistant Professor, Department of Preschool Education, Social Determinants of Health Research Center, University of Social Welfare & Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

سید ابوالفضل موسوی

گروه روانشناسی و مشاوره، دانشگاه آزاد واحد تهران شمال، تهران، ایران.

دکتر جمشید جراره (نویسنده مسئول)

استادیار، گروه علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید رجایی، تهران، ایران.

دکتر علیرضا محمدی آریا

استادیار، گروه آموزشی پیش از دبستان، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران.

Abstract

The purpose of this study was to investigate the effect of Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex on cognitive function in the elderly with Alzheimer's. The research method was semi-experimental with a pretest-posttest design with a control group. The statistical population of this study consisted of all elderly patients with Alzheimer's who were referred to Tehran neurology clinics. Among them, 22 patients entered the study by the convenience sampling method and were randomly assigned to the experimental group and the control group. The experimental group received 14 sessions of TDCS over the prefrontal cortex, whereas those in the control group received no intervention. The Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) was used for data collection. The data were analyzed by multivariate analysis of covariance. The results showed that TDCS over the prefrontal cortex had a significant effect on cognitive function (attention/orientation, memory, language, verbal fluency, and visuospatial ability) in elderly patients with Alzheimer's ($p < 0.05$). According to the present study, TDCS over the prefrontal cortex can be considered as a way to improve cognitive function in the elderly with Alzheimer's.

Keywords: Transcranial Direct Current Stimulation, Alzheimer, Cognitive function, Prefrontal Cortex, Elderly.

چکیده

هدف پژوهش حاضر بررسی اثربخشی تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی بر عملکرد شناختی در سالمندان مبتلا به آلزایمر بود. روش پژوهش، نیمه‌آزمایشی از نوع پیش‌آزمون-پس‌آزمون با گروه کنترل بود. جامعه آماری این پژوهش را سالمندان مبتلا به آلزایمر مراجعه‌کننده به کلینیک‌های نورولوژی شهر تهران تشکیل دادند. از میان آنها ۲۲ نفر به روش نمونه‌گیری در دسترس وارد پژوهش شدند و به طور تصادفی در گروه آزمایش و گروه کنترل اختصاص یافتند. گروه آزمایش ۱۴ جلسه تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی دریافت کردند؛ در حالی که افراد گروه کنترل هیچ مداخله‌ای دریافت نکردند. به منظور گردآوری داده‌ها از نسخه تجدیدنظر شده آزمون شناختی آدن بروک (ACE-R) استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل کوواریانس چندمتغیری تجزیه و تحلیل شدند. نتایج نشان داد که تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی تأثیر معناداری بر عملکرد شناختی (توجه و جهت‌یابی، حافظه، زبان، سیالی کلامی و توانایی دیداری-فضایی) در سالمندان مبتلا به آلزایمر داشته است ($p < 0.05$). بر اساس پژوهش حاضر، می‌توان تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی را بعنوان روشی جهت بهبود عملکرد شناختی در سالمندان مبتلا به آلزایمر در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز، آلزایمر، عملکرد

شناختی، قشر پیش‌پیشانی، سالمند

با افزایش سن و آغاز سالمندی افراد به تدریج برخی از کارکردهای فیزیولوژیک، شناختی و اجتماعی خود را از دست می‌دهند. هرچند که ممکن است این کاهش در وضعیت عملکردی سبب وابستگی سالمند نشود، ولی بر آسیب‌پذیری این گروه جمعیتی اثرات زیادی دارد (چیانگ^۱ و همکاران، ۲۰۱۰). اختلالات شناختی از جمله مشکلات شایع دوران سالمندی است که حدود ۳۵ درصد سالمندان، درجات مختلف آن را نشان می‌دهند و آلزایمر به عنوان مرحله پیش‌رونده این اختلال تلقی می‌شود (کواس، داویدسون، مجیلا و رودنی^۲، ۲۰۲۰). آلزایمر عبارت است از تخریب پیش‌رونده و از بین‌برنده مغز که به‌طور جدی کارکردهای شناختی و فرایندهای مغزی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در زمینه‌ای از هشیاری کامل و بسته به نوع و شدت عامل آن بروز می‌کند (آقا جانی، طاهری فرد، علیزاده، ۱۳۹۷؛ نجاتی، ۱۳۹۸). آلزایمر به صورت مجموعه‌ای از اختلالات در شناخت، حافظه، زبان، تغییرات روانشناختی و روانپزشکی و مختل شدن فعالیت‌های روزمره تظاهر می‌یابد (آلت و بروزوی^۳، ۲۰۰۹). عملکردهایی که تحت تأثیر این اختلال قرار می‌گیرند عبارتند از هوش، سیالی کلامی، حل مسئله، یادآوری، یادگیری، موقعیت‌سنجی، ادراک، توجه، قضاوت، تمرکز و توانایی‌های اجتماعی.

عملکرد شناختی به طور کلی به مجموعه‌ای از مهارت‌های لازم برای فعالیت مستقل و هدفمند، شامل بسیاری از عملکردهای عصب‌شناختی سطح بالاتر، مانند حافظه کاری، کنترل مهاری، سازماندهی و برنامه‌ریزی مجدد گفته می‌شود که برای سازگاری موفقیت‌آمیز حیاتی هستند، زیرا آن‌ها رفتارهای معطوف به هدف و ظرفیت مدیریت محرک‌های چندگانه و یا اجرای درخواست‌ها را تسهیل می‌کنند (بیرامی و همکاران، ۱۳۹۵). کنش‌های اجرایی به ساختار پیچیده شناختی اشاره دارد که جریانی کنترل‌کننده و عهده‌دار مسئولیت برنامه‌ریزی، گردآوری، هماهنگ‌کردن، مرتب‌کردن و نظارت بر سایر فعالیت‌های شناختی است. این کنش‌ها شامل مفاهیمی از قبیل بازداری، حافظه کاری و توجه می‌شود و در رابطه مستقیم با لوب قدامی مغز است (نجاتی، ۱۳۹۸). پیشرفت و بهبود کارکردهای شناختی با توسعه قشر پیش‌پیشانی و ادغام آن با مراکز انگیزه و احساسات در قشر زیرین مغز در ارتباط است (زلازو، کارلسون و کسک^۴، ۲۰۰۸؛ ولکو^۵ و همکاران، ۲۰۰۹؛ مایان، هوگندورن، سویت، و کونویت^۶، ۲۰۱۱؛ مولر^۷ و همکاران، ۲۰۱۱). در آلزایمر تحلیل‌رفتگی در لوب پیشانی به خصوص قشر پیش‌پیشانی با شدت بیشتری به وجود می‌آید؛ علاوه بر این انجام مهارت‌های شناختی که مستلزم توجه، دقت و مهار محرک است، با سرعت کمتر و همراه با خطاهای فراوان بروز می‌کند (لیو^۸ و همکاران، ۲۰۱۷). به این دلیل که کورتکس پیش‌پیشانی محل کارکردهای شناختی است، متعاقباً افت کارکردهای شناختی نیز پیش‌بینی می‌شود (بوکنر^۹ و همکاران، ۲۰۰۴). اختلال در عملکردهای شناختی دربرگیرنده درجاماندگی، توجه، نقص در شروع و ناتوانی در مهار از عوارض شایع شناختی در سالمندان دارای نشانگان آلزایمر است (ناکانو^{۱۰} و همکاران، ۲۰۰۸؛ نیس^{۱۱} و همکاران، ۲۰۰۰).

از جمله درمان‌هایی که می‌تواند در بهبود عملکرد شناختی موثر باشد، تحریک الکتریکی مغز با جریان مستقیم (TDCS^{۱۲}) است. از مزیت‌های این درمان می‌توان به ساده بودن روش درمان، عدم ایجاد عوارض جانبی، مدت زمان کم، هزینه پایین و به عنوان یک درمان غیردارویی و دور از عوارض داروهای شیمیایی اشاره کرد (وستوود^{۱۳} و همکاران، ۲۰۱۸). تحریک فرامجمه‌ای مغز برای کنترل تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی با انتقال مقدار کمی جریان از طریق یک الکترود بر روی پوست سر استفاده می‌شود. تحریک آند با نزدیک کردن پتانسیل استراحت به پتانسیل آستانه، فعالیت قشر را افزایش می‌دهد درحالی که تحریک کاتد با جدا کردن پتانسیل استراحت از پتانسیل آستانه، تحریک‌پذیری را مهار می‌کند (نجاتی، ۱۳۹۸). این روش تحریک غیرتهاجمی مغز با استفاده از جریان ضعیف الکتریکی بر جمجمه،

1 Chiang

2 Cuevas, Davidson, Mejilla & Rodney

3 Ault & Brzuzy

4 Zelazo, Carlson & Kesk

5 Volkow

6 Maayan, Hoogendoorn, Sweat & Convit

7 Mueller

8 Liu, Rau, Gallagher & Rajji

9 Buckner

10 Nakano

11 Nebes

12 Transcranial direct current stimulation

13 Westwood

تغییرات موقتی در تحریک‌پذیری مناطق قشری ایجاد می‌کند (هوین لای^۱، ۲۰۲۰). کاربرد روش تحریک فراجمجه‌ای مغز بر ناحیه قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی چپ، فعالیت پاراسمپاتیک را افزایش و فعالیت سمپاتیک را کاهش می‌دهد و منجر به بهبود عملکرد شناختی می‌شود (احمدی زاده و رضایی، ۱۳۹۹). از آنجا که کنترل فعالیت مغز بر عملکردهای مغز و به ویژه حافظه، برنامه‌ریزی، توجه و پردازش اطلاعات تأثیر می‌گذارد؛ استفاده بالینی از قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی برای اختلالات سیستم عصبی مرکزی و بهبود وضعیت شناختی توسط پژوهشگران تحت بررسی است. قرار دادن آند بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی سمت چپ و کاتد در ناحیه راست این قشر، رایج‌ترین پروتکل تحریک فراجمجه‌ای مغز برای بهبود حافظه فعال، عملکرد شناختی و وضعیت ذهنی است (هوین لای، ۲۰۲۰).

نتایج مطالعات نشان‌دهنده نقش درمانی مثبت و امیدوارکننده استفاده از تحریک غیرتهاجمی مغز در اختلالات عملکرد حافظه و حفظ عملکرد شناختی مربوط به آلزایمر است. همچنین، تحریک غیرتهاجمی مغز می‌تواند بر برگشت عملکرد شناختی متناسب با سن و سطح آلزایمر موثر باشد (آندره^۲ و همکاران، ۲۰۱۶). همچنین می‌تواند باعث بهبود فرایندهای شناختی و تقویت وضعیت شناختی در سالمندان دارای مشکلات نقص در عملکرد شناختی و زیر مقیاس‌هایی مانند توجه، حافظه، زبان و کنترل‌مهارتی نیز بشود (نیچه و پالاس^۳، ۲۰۱۱). مطالعات تحریک فراجمجه‌ای مغز بر ناحیه پیش‌پیشانی در نمونه‌های سالمند دارای آلزایمر (بنوسی^۴ و همکاران، ۲۰۲۰) و اختلالات خفیف شناختی (پلیسیاری و مینیوسی^۵، ۲۰۱۸) مثبت و موثر گزارش شده است. پژوهش‌های ایم^۶ و همکاران (۲۰۱۹) و لیو و همکاران (۲۰۱۷) نشان‌دادند که تحریک فراجمجه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی منجر به بهبود عملکردهای شناختی و حافظه می‌شود. سیلو^۷ و همکاران (۲۰۲۰) در یک پژوهش مرور سیستماتیک با مقایسه ۴۱ پژوهش با موضوع اثر تحریک فراجمجه‌ای مغز در قشر پیشانی در افراد با اختلالات نورولوژی بیان کردند این درمان باعث افزایش توانایی سرعت پردازش، حافظه کاری و عملکردهای شناختی در بیماران دارای آلزایمر می‌شود. وانگ^۸ و همکاران (۲۰۲۰) نیز ضمن پژوهشی بیان کردند که تحریک فراجمجه‌ای مغز در ناحیه قشر خلفی جانبی پیش‌پیشانی در سالمندان مبتلا به آلزایمر موجب بهبود عملکرد شناختی در آزمون‌های وضعیت شناختی و درجه بندی زوال عقل می‌شود. همچنین ایناگاوا^۹ و همکاران (۲۰۲۰)، کروز گنزالس^{۱۰} و همکاران (۲۰۱۸)، دونوکر، برونونی، باکن و وواندرهاسلت^{۱۱} (۲۰۱۶)، هسو، کو، زانتو و گزالی^{۱۲} (۲۰۱۵) و مینزر^{۱۳} و همکاران (۲۰۱۵) نیز بیان کردند، تحریک فراجمجه‌ای مغز منجر به بهبود حوزه‌های شناختی خاص و کارکردهای اجرایی در بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف و آلزایمر می‌شود. با این حال یافته‌های کلاوس و هارتویگسن^{۱۴} (۲۰۲۰) نشان دادند تحریک فراجمجه‌ای مغز اثری در بهبود زبان و تسلط کلامی و نامگذاری تصویر ندارد. وستوود و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه‌ای با تحریک آندی فراجمجه‌ای مغز در ناحیه قشر خلفی جانبی پیش‌پیشانی بر روی حافظه فعال و وظایف روانشناختی کلامی افراد سالم به این نتیجه رسیدند که این درمان در شرایط اجرا شده اثرگذار نیست. ایشیکورو^{۱۵} و همکاران (۲۰۱۸) و سارکیس، کار و کمپرودون^{۱۶} (۲۰۱۴) نیز در مطالعه خود بیان کردند که تحریک فراجمجه‌ای مغز در ناحیه پیشانی بر عملکردهای شناختی اثرات پایداری ندارد.

مراقبت از بیماران مبتلا به آلزایمر نیازمند صرف وقت و هزینه زیادی است که سبب ایجاد مشکلات عدیده برای بیمار و خانواده وی می‌گردد، این درحالی است که تشخیص و درمان این بیماری در مراحل اولیه می‌تواند با کند نمودن سرعت پیشرفت بیماری، به تعویق

1 Ho-yin Lai

2 André

3 Nitsche & Paulus

4 Benussi

5 Pellicciari & Miniussi

6 Im

7 Ciullo

8 Wang

9 Inagawa

10 Cruz Gonzalez

11 Dedoncker, Brunoni, Baeken & Vanderhasselt

12 Hsu, Ku, Zanto, & Gazzaley

13 Meinzer

14 Klaus & Hartwigsen

15 Ishikuro

16 Sarkis, Kaur, & Camprodon

انداختن کاهش اختلال عملکرد فردی، کاهش هزینه‌های درمان، باعث کاهش فشار و بار بیماری بر روی اطرافیان و در نهایت منجر به تأخیر انداختن زمان پذیرش در سراهای سالمندی شود (لامبرت^۱ و همکاران، ۲۰۱۴). از سویی، در زمینه تحریک فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی و اثربخشی آن بر روی سالمندان مبتلا به آلزایمر در ایران پژوهش‌های بسیار محدودی به چشم می‌خورد. با توجه به اهمیت دوره سالمندی، بیماری آلزایمر و توجه روزافزون به کنترل این بیماری در سطح جهان، به نظر می‌رسد عوامل روانشناختی و درمان‌های نوروساینس نقش مهمی در پیشگیری و درمان این بیماری دارد. شاید یکی از دلایل آن این است که اغلب افراد دچار نشانگان زوال عقل به دنبال درمان‌های پزشکی و دارویی می‌روند و کمتر تحت مداخلات نوین و غیرتهاجمی عصب‌روانشناختی قرار می‌گیرند. بنابراین با توجه به ادبیات پژوهشی، پژوهش حاضر این موضوع را مورد بررسی قرار می‌دهد که آیا تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی می‌تواند عملکرد شناختی و زیرمؤلفه‌های آن از جمله حافظه، زبان، سیالی کلامی و توانایی دیداری-فضایی در سالمندان مبتلا به آلزایمر را بهبود بخشد؟

روش

پژوهش حاضر مطالعه‌ای نیمه‌آزمایشی از نوع پیش‌آزمون-پس‌آزمون با گروه کنترل است. جامعه آماری بیماران سالمند مبتلا به آلزایمر در محدوده سنی ۶۰ تا ۷۴ سال بودند که به سه کلینیک خصوصی واقع در شمال و غرب شهر تهران (کلینیک موفقیت، آرامش و پیشرو) مراجعه کرده بودند. تعداد ۲۲ نفر به صورت در دسترس و با در نظر گرفتن ملاک‌های ورود بعد از انجام مصاحبه‌ای کوتاه و جلب رضایت آنها برای شرکت در آزمون انتخاب شدند. این افراد به صورت تصادفی به دو گروه آزمایش (۱۱ نفر) و گواه (۱۱ نفر) اختصاص داده شدند. پس از پایان درمان، پس‌آزمون بر روی هر دو گروه انجام شد. افراد گروه گواه درمانی دریافت نکردند و پیگیری صرفاً به روش تماس تلفنی و احوال‌پرسی جهت کنترل سوگیری صورت پذیرفت.

معیارهای ورود عبارت بودند از: تشخیص آلزایمر توسط روانپزشک؛ تمایل شرکت‌کنندگان و رضایت کتبی؛ مصرف داروی ممانتین، گالانتامین و یا دونزپول (ایکسا)، عدم ابتلا به صرع، مشکلات بینایی، شنوایی و ناتوانی‌های شدید جسمانی، داشتن یک همراه یا مراقب، عدم ابتلا به سایر بیماری‌های جسمانی و روانی (از جمله سابقه ضربه مغزی، افسردگی شدید، اضطراب و ناراحتی‌های قلبی و داشتن فاز فعال در اختلالات روانپریشی مانند اسکیزوفرنی و اختلالات دوقطبی) و سن ۶۰ تا ۷۴ سال. معیارهای خروج نیز شامل انصراف از پژوهش، غیبت بیش از دو جلسه، شرکت همزمان در جلسات درمانی عصب‌فیزیولوژی دیگر و عدم تکمیل کامل پرسشنامه بود.

افرادی که در گروه آزمایش قرار گرفتند در ۱۴ جلسه تحریک فراجمجمه‌ای مغز به صورت جلسه‌های ۲۰ دقیقه‌ای در طول ۷ هفته شرکت کردند. تحریک در منطقه پیش‌پیشانی مغز (تحریک آنودی در ناحیه f3 واقع در پیشانی چپ، تحریک کاتودی در ناحیه f4 واقع در پیشانی راست) مطابق با سیستم ۲۰-۱۰ انجام شد. این تحریک، توسط یک جفت الکترود اسفنجی با اندازه ۳/۷ سانتیمتر آغشته به محلول آب و سدیم با جریان الکتریکی ۲ میلی‌آمپر با ۳۰ ثانیه صعود به بالا و پایین به مدت ۲۰ دقیقه، انجام شد. در طی تحریک سالمندان روی صندلی نشسته و تکلیف خاصی انجام نمی‌دادند.

ابزار سنجش

آزمون شناختی آدن بروک نسخه تجدید نظر شده (ACE-R²): آزمایش شناختی آدن بروک برای تشخیص دمانس در مراحل اولیه ابتلا توسط ماتورانات^۳ و همکاران (۲۰۰۰) ساخته شده است که قادر به تشخیص افتراقی بین انواع دمانس است (ماتورانات، ۲۰۰۰؛ بیر^۴ و همکاران، ۲۰۰۴). در واقع مبنای این آزمایش همان معاینه مختصر وضعیت روانی (MMSE⁵) است. این آزمایش دارای ۵ خرده آزمون است که هر یک از خرده آزمون‌ها یک عملکرد شناختی را مورد ارزیابی قرار می‌دهند. حداکثر نمره در این آزمون ۱۰۰ نمره است که به ترتیب به موارد زیر اختصاص می‌یابد: زبان (۲۶ نمره)، توجه/جهت‌یابی (۱۸ نمره)، حافظه (۲۶ نمره)، روان و سلیس بودن (۱۴

1 Lambert

2 The Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)

3 Mathuranath

4 Bier

5 The Mini-Mental State Exam (MMSE)

نمره) و توانایی دیداری_فضایی (۱۶ نمره). نسخه فارسی پرسشنامه آدن بروک در سال ۲۰۰۹ بر اساس فرهنگ ایرانی هنجاریابی شد. ضریب آلفای کرونباخ کل آزمودنی‌ها ۰/۸۴، برای گروه هنجار ۰/۹۷، برای گروه نقص شناختی ۰/۸۴ و برای گروه آلزایمر برابر با ۰/۹۳ به دست آمد که نشان‌دهنده پایایی بالای این آزمون محسوب می‌شود (پور اعتماد، گنجوی، محسنیان، خطیبی و زارعی، ۱۳۸۷).

یافته‌ها

میانگین سن و سابقه بیماری آلزایمر در گروه آزمایش به ترتیب برابر با ۶۷.۵۱ و ۸.۱ سال و در گروه کنترل به ترتیب برابر با ۶۹.۴۸ و ۷.۶ سال بود. جدول ۱ میانگین و انحراف معیار گروه‌های آزمایش و کنترل را در خرده‌مؤلفه‌های توجه و جهت‌یابی، حافظه، زبان، سیالی کلامی و توانایی دیداری_فضایی در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون نشان می‌دهد.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیر عملکرد شناختی و مؤلفه‌های آن

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار
پیش‌آزمون توجه و جهت‌یابی	آزمایش	۱۳	۱.۴۸
	کنترل	۱۳.۵۴	۱.۳۶
پس‌آزمون توجه و جهت‌یابی	آزمایش	۱۴.۲۷	۱.۶۷
	کنترل	۱۳.۲۷	۱.۶۱
پیش‌آزمون حافظه	آزمایش	۱۵.۹۰	۳.۰۴
	کنترل	۱۹.۰۹	۲.۰۷
پس‌آزمون حافظه	آزمایش	۱۷.۰۹	۳.۱۱
	کنترل	۱۸.۶۳	۲.۴۶
پیش‌آزمون سیالی کلامی	آزمایش	۱۰.۷۲	۲.۵۳
	کنترل	۱۱.۶۳	۱.۱۲
پس‌آزمون سیالی کلامی	آزمایش	۱۰.۱۸	۱.۰۷
	کنترل	۱۲	۰.۸۹
پیش‌آزمون زبان	آزمایش	۱۶.۵۴	۴.۲۵
	کنترل	۱۹.۰۹	۲.۱۶
پس‌آزمون زبان	آزمایش	۱۸.۸۱	۴.۶۴
	کنترل	۱۹	۲.۰۹
پیش‌آزمون توانایی دیداری_فضایی	آزمایش	۱۰.۹۰	۲.۷۷
	کنترل	۱۰.۷۲	۲.۹۰
پس‌آزمون توانایی دیداری_فضایی	آزمایش	۱۲.۸۱	۳.۱۸
	کنترل	۱۰.۷۲	۲.۹۰
پیش‌آزمون عملکرد شناختی	آزمایش	۶۷.۰۹	۸.۵۱
	کنترل	۷۴.۰۹	۷.۲۴
پس‌آزمون عملکرد شناختی	آزمایش	۷۳.۱۸	۱۰.۴۵
	کنترل	۷۴.۵۴	۶.۴۰

جدول ۱ بیانگر افزایش میانگین نمرات پس‌آزمون در متغیر عملکرد شناختی و مؤلفه‌های توجه و جهت‌یابی، حافظه، زبان، سیالی کلامی و توانایی دیداری_فضایی گروه آزمایش نسبت به کنترل است.

با توجه به سطح معناداری در آزمون ام‌باکس (بزرگتر از ۰.۰۵)، پیش شرط آزمون تحلیل واریانس ترکیبی، یعنی برابری کوواریانس‌ها برقرار شده است. در جدول ۲ نتایج آزمون لون آورده شده است. با توجه به جدول ۲، مقادیر سطوح معناداری آزمون لون از مقدار بحرانی ۰.۰۵ بزرگتر گزارش شده است و می‌توان استنباط نمود که تفاوت معناداری بین واریانس‌ها مشاهده نشده است.

جدول ۲. آزمون لون

منبع	نوع محاسبه	درجه آزادی ۱	درجه آزادی ۲	سطح معناداری
پیش‌آزمون	براساس معیار میانگین‌ها	۱	۲۰	۰.۵۱
پس‌آزمون				۰.۱۴

در ادامه نتایج مربوط به آزمون لاندای ویلکز بر عملکرد شناختی در جدول ۳ ارائه شده است. با توجه به جدول ۳، مقدار آزمون لاندای ویلکز و سطح معناداری آن که از مقدار بحرانی ۰.۰۵ کوچکتر است و همچنین مقدار مجذور اتا و توان آماری می‌توان چنین استنباط نمود که تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز، اثرگذار بوده و باعث بهبود عملکرد شناختی گردیده است.

جدول ۳. آزمون لاندای ویلکز بر عملکرد شناختی

مقدار آزمون	سطح معناداری	مجذور اتا	توان آماری
۰.۲۵	۰.۰۰۰۱	۰.۹۰	۰.۹۵

در ادامه نتایج مربوط به آزمون تقابل درون‌آزمودنی‌ها و درون‌گروهی‌ها ارائه شده است (جدول ۴). با توجه به جدول ۴ و سطح معناداری بدست آمده از آن در مقیاس عملکرد شناختی و خرده‌مقیاس‌های حافظه، زبان، سیالی کلامی، توجه و جهت‌یابی و توانایی دیداری-فضایی، دو گروه با یکدیگر دارای تفاوت معناداری هستند.

جدول ۴. آزمون تقابل درون‌آزمودنی‌ها و درون‌گروهی‌ها

مقیاس	منبع	میانگین مجزورات	DF	مقدار F	سطح
عملکرد شناختی	درون‌آزمودنی (گروه آزمایش)	۱۱۷.۸۱	۱	۴.۴۹	۰.۰۳
	درون‌گروهی (گروه کنترل)	۸۷.۳۶	۱	۳.۳۳	۰.۰۴
حافظه	درون‌آزمودنی (گروه آزمایش)	۱۰.۴۵	۱	۷.۶۵	۰.۰۱
	درون‌گروهی (گروه کنترل)	۷.۳۶	۱	۴.۳۳	۰.۰۳
سیالی کلامی	درون‌آزمودنی (گروه آزمایش)	۷.۰۹	۱	۱۰.۰۴	۰.۰۱
	درون‌گروهی (گروه کنترل)	۲.۷۳	۱	۶.۰۴	۰.۰۲
زبان	درون‌آزمودنی (گروه آزمایش)	۱۳.۰۹	۱	۷.۶۸	۰.۰۰۱
	درون‌گروهی (گروه کنترل)	۱۵.۳۶	۱	۷.۹۷	۰.۰۰۱
توجه و جهت‌یابی	درون‌آزمودنی (گروه آزمایش)	۱۱.۶۳	۱	۸.۶۷	۰.۰۰۲
	درون‌گروهی (گروه کنترل)	۵.۱۸	۱	۳.۶۲	۰.۰۳
توانایی دیداری فضایی	درون‌آزمودنی (گروه آزمایش)	۱۱.۶۳	۱	۴.۴۰	۰.۰۳
	درون‌گروهی (گروه کنترل)	۶.۵۴	۱	۳.۶۲	۰.۰۳

بحث و نتیجه‌گیری

هدف اصلی پژوهش حاضر بررسی اثربخشی تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی بر عملکرد شناختی در سالمندان مبتلا به آلزایمر بود. یافته‌های به دست آمده در پژوهش حاضر نشان‌دهنده تفاوت معنادار گروه آزمایش و کنترل در متغیر عملکرد شناختی و مولفه‌های آن شامل توجه و جهت‌یابی، حافظه، زبان، سیالی کلامی و توانایی دیداری-فضایی است. بنابراین می‌توان

نتیجه گرفت تحریک الکتریکی فراجمه‌ای مغز باعث بهبود ارتقاء عملکرد شناختی در سالمندان مبتلا به آلزایمر گردیده است. این نتایج با یافته‌های سیلو و همکاران (۲۰۲۰)، وانگ و همکاران (۲۰۲۰)، ایناگوا و همکاران (۲۰۲۰)، ایم و همکاران (۲۰۱۹)، کروز گنزالس و همکاران (۲۰۱۸)، لیو و همکاران (۲۰۱۷)، ددونکر و همکاران (۲۰۱۶)، هسو و همکاران (۲۰۱۵) و مینزر و همکاران (۲۰۱۵) همسو بود.

این نتایج با یافته‌های پژوهش‌های کلاوس و هارتویگسن (۲۰۲۰)، وستوود و همکاران (۲۰۱۸)، ایشیکورو و همکاران (۲۰۱۸)، سارکیس و همکاران (۲۰۱۴) ناهمسو بود. تفاوت‌ها ممکن است به تغییرات پارامترهای خاص مطالعه از جمله موارد زیر باشد: (۱) مدت تحریک (۲) محل قرارگیری الکترود (۳) نوع بیمار و آسیب‌شناختی (۴) تعداد جلسات (۵) شدت جریان (۶) زمان‌بندی تحریک (۷) عدم تایید اثر طولانی‌مدت، زیرا اکثر مطالعات فقط تغییرات را پس از درمان منفرد و بلافاصله بعد از تحریک بررسی می‌کردند. اگرچه تحریک از طریق ناحیه قشر پیش‌پیشانی اعمال شده است، اما پیش‌بینی توزیع جریانی که به قشر می‌رسد دشوار است. از طرفی، جهت‌گیری میدان الکتریکی ارتباط مستقیمی با ویژگی‌های هندسی قشر دارد (داس و همکاران، ۲۰۱۹). این پارامترها ممکن است تعدیل‌کننده‌های مهمی باشند، اما احتمالاً کافی نیستند و نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد.

در تحلیل شیوه کلی اثر این روش درمانی باید بیان کرد که رسوبات آمیلوئید پاتولوژیک^۱ منجر به برهم خوردن تعادل بین تقویت طولانی‌مدت^۲ (LTP) و رکود طولانی‌مدت^۳ (LTD) سلول‌های عصبی و انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌شود. از نظر تئوری، تحریک فراجمه‌ای مغز از طریق LTP و LTD بر انعطاف‌پذیری سیناپسی درازمدت تأثیر می‌گذارد و در نتیجه می‌تواند توانایی شناختی را در ناحیه پیش‌پیشانی بهبود بخشد (پارک^۴ و همکاران، ۲۰۱۹). از طرفی مهمترین هدف تحریک فراجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی، تعدیل فعالیت عصبی در این منطقه از مغز در یک مسیر وابسته به قطبیت نورونی است (داس^۵ و همکاران، ۲۰۱۹). در طی تحریک، جریان بین الکترودها به مغز می‌رود و مغز را به گونه‌ای تنظیم می‌کند که منطقه زیر آند دچار دپلاریزاسیون^۶ و در نتیجه تحریک شود، در حالی که ناحیه زیر کاند دچار هایپرپولاریزاسیون^۷ و مهار می‌شود (ناجی و همکاران، ۱۳۹۹). مکانیسم تغییر احتمالاً چندعاملی است. تحریک فراجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی ممکن است اثربخشی ذخیره شناختی را افزایش دهد که هنوز در آلزایمر خفیف و متوسط فعال است (سیلو و همکاران، ۲۰۲۰). این اثربخشی، می‌تواند شامل تأثیرات تحریک فراجمه‌ای مغز بر روی طیف گسترده‌ای از انتقال-دهنده‌های عصبی از جمله استیل‌کولین و دوپامین باشد، که هر دو در عملکرد و رفتار شناختی نقش دارند (کدر^۸ و همکاران، ۲۰۱۴). بنابراین اثرات مختلف تحریک فراجمه‌ای در ناحیه پیش‌پیشانی مغز به علت دارا بودن اثر جمعی، می‌تواند تأثیر قابل توجهی در بهبود شاخص‌های توجه، کنترل مهاری و حافظه فعال بگذارد که باید در آینده به طور سیستماتیک مورد مطالعه قرارگیرد (نیچه و پالاس، ۲۰۱۱؛ لاورنس^۹، ۲۰۱۸).

در تبیین اثر تحریک الکتریکی فراجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی بر عملکرد شناختی باید گفت که با توجه به اهمیت و نقش ناحیه پیش‌پیشانی بر اعمال شناختی به نظر می‌رسد تحریک این منطقه، ظرفیت بسیاری در بالا بردن عملکردهای شناختی داشته باشد؛ یعنی ممکن است تحریک قشر پیش‌پیشانی باعث افزایش کارکردهای شناختی و تحریک‌پذیری کورتکسی در شبکه‌های مربوط به کارکردهای شناختی شود؛ زیرا این ناحیه با کارکردها و واکنش‌های شناختی درگیر است که خود موجب بهبود عملکرد در شاخص‌هایی مثل حافظه، برنامه‌ریزی رفتار مبتنی بر هدف، بازداری از پاسخ و کنترل مهاری در سالمندان مبتلا به آلزایمر شود (بنوسی و همکاران، ۲۰۲۰). در عین حال ممکن است شبکه‌های کورتکسی که در انواع دیگر تکالیف شناختی درگیر هستند نیز به سبب جریان ثابت الکتریکی ناحیه پیش‌پیشانی و غلظت یونی، موجب تحریک شدن مناطق دیگر شود. از طرفی، مکانیسم‌های آنژیوژنیک^{۱۰}

1 pathological amyloid deposits
 2 Long-term potentiation
 3 long-term depression
 4 Park
 5 Das
 6 Depolarization
 7 Hyperpolarization
 8 Khedr
 9 Lawrence
 10 Angiogenic mechanisms

اثربخشی تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی بر عملکرد شناختی در سالمندان مبتلا به آلزایمر
Effectiveness of Transcranial direct current stimulation (TDCS) over the prefrontal cortex on cognitive function in...

(تحریک رگزیایی^۱ در بافت‌ها و اندام‌های کم‌خون مغز) ممکن است زمینه‌ساز پیشرفت‌های شناختی ناشی از تحریک فراجمجمه‌ای مغز در سالمندان مبتلا به آلزایمر باشد. مورد دیگر که می‌توان به آن اشاره کرد، نقش تحریک الکتریکی در افزایش رهاسازی دوپامین در قشر پیش‌پیشانی است که در بهبود حافظه موثر است و می‌تواند منجر به پایداری فعالیت نورونی در این ناحیه و فرایندهای حافظه‌ی کاری شود (پلیسیاری و مینیوسی، ۲۰۱۸). علاوه بر این، در مطالعات مختلف مشخص شده است تحریک قشر پیش‌پیشانی در شبکه عصبی درگیر در پردازش خلق و هیجان مثبت و منفی نقش دارد و می‌تواند منجر به تغییراتی در خلق شود که می‌تواند به طور غیرمستقیم بر عملکرد شناختی سالمندان دارای آلزایمر اثر بگذارد (ایم و همکاران، ۲۰۱۹). یک فرض می‌تواند این باشد که تحریک الکتریکی مغز باعث تقویت تحریک‌پذیری در قشر پیش‌پیشانی می‌شود که شاید ناشی از افزایش سطح گلوتامات باشد. این آمینو اسید ارتباط بسیاری با حافظه و پاسخ به محرک، تکامل مغز، انعطاف‌پذیری سیناپسی و یادگیری دارد (وانگ و همکاران، ۲۰۱۹). همچنین نتایج نشان می‌دهد که تحریک قشر پیش‌پیشانی به احتمال زیاد برای هر دو جریان واجی و معنایی بسیار مهم است. شواهد مطالعات نشان می‌دهد که نقص سیالیت کلامی و تسلط معنایی در آلزایمر عمدتاً نتیجه اختلال عملکرد لوب پیشانی است که تحریک فراجمجمه‌ای مغز می‌تواند به بهبود آن کمک کند (پریرا^۲ و همکاران، ۲۰۱۳) مطالعاتی که تحریک فراجمجمه‌ای مغز را با fMRI ترکیب کردند، نشان داد که تحریک در قشر پیشانی در حین انجام وظایف مختلف، سطح کلمات (مانند نام‌گذاری و یادگیری فعل) را بهبود می‌بخشد و فعالیت مغز را کاهش می‌دهد (متر^۳، ۲۰۲۰). در واقع تحریک الکتریکی و القای فعالیت بیشتر در قشر پیش‌پیشانی باعث می‌شود ارتباط شبکه زبانی تعدیل شود و با ارتقای بهره‌وری پردازش، عملکرد زبانی را بهبود بخشد (السنر^۴، ۲۰۲۰). بنابراین تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای مغز در ناحیه پیش‌پیشانی موجب آثار بهبود تحریکی می‌شود که سطوح گلوتامات، آمینو اسید مرتبط با حافظه کاری، بازشناسی حافظه، یادگیری محرک-پاسخ را در قشر پیش‌پیشانی افزایش می‌دهد و موجب بهبود عملکرد شناختی می‌شود (ایم و همکاران، ۲۰۱۹)

در نهایت تحریک فراجمجمه‌ای مغز به عنوان یک روش غیردارویی موثر، می‌تواند موجب بهبود عملکرد شناختی به طور کلی و زیر مؤلفه‌های آن از جمله توجه و جهت‌یابی، زبان، توجه، جهت‌یابی، حافظه، سیالی کلامی و توانایی دیداری-فضایی در سالمندان مبتلا به آلزایمر شود. به دلیل عدم درمان مشخص برای آلزایمر، استراتژی‌های تقویت‌کننده عصبی با هدف فعال کردن عملکردهای شناختی مربوطه و منابع مغزی در مراحل اولیه روند بیماری آلزایمر از اهمیت بالایی برخوردار هستند (کدر و همکاران، ۲۰۱۴). چنین استراتژی‌هایی در ناحیه پیش‌پیشانی می‌توانند به ما کمک کنند تا با کاهش عملکرد شناختی مقابله کرده و از پیشرفت یا کندی پیشرفت در اختلالات شناختی سالمندان مبتلا به آلزایمر، جلوگیری کنیم (وانگ و همکاران، ۲۰۱۹). این بررسی با محدودیت‌هایی نیز روبه‌رو بوده است که مهمترین آن‌ها محل الکتروگذاری و ولتاژ، در دسترس بودن نمونه‌ها، دامنه سنی محدود سالمندان، نداشتن گروه شم و عدم مقایسه پژوهش بر روی مردان و زنان بود. پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده، محدودیت‌ها برطرف گردد. نتایج این پژوهش می‌تواند توسط مشاوران، روانشناسان و متخصصان علوم اعصاب که به نحوی با آموزش، درمان و توانبخشی شناختی در سالمندان مبتلا به آلزایمر و یا در معرض اختلالات حافظه سروکار دارند، استفاده شود.

منابع

احمدی زاده، م.، رضایی، م. (۱۳۹۹). اثربخشی تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجمه‌ای مغز (tDCS) بر افسردگی، اضطراب و نشخوار فکری بیماران مبتلا به اختلال استرس پس از ضربه (PTSD). *مجله طب نظامی*، ۲۲ (۳)، ۲۶۴-۲۷۲.

آقاجانی، س.، طاهری فرد، م.، علیزاده گورادل، ج. (۱۳۹۷). اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم فراجمجمه‌ای (TDCS) بر بهبود کارکردهای شناختی و حل مسأله در دانش‌آموزان. *روان‌شناسی مدرسه*، ۷ (۴)، ۳۸-۲۰.

1 Angiogenesis

2 Pereira

3 Functional magnetic resonance imaging or functional

4 Matar

5 Elsner

- بیرامی، م.، موحدی، ی.، سپهوند، ر.، محمدزادگان، ر.، قاسم بکلو، ی.، وکیلی، س. (۱۳۹۵). مقایسه کارکردهای اجرایی و دشواری در نظم بخشی هیجانی در معناتدان با صفات شخصیت مرزی بالا و پایین. *ارمغان دانش*، ۲۱(۴)، ۳۸۲-۳۹۵.
- پوراعتماد، ح.، گنجوی، آ.، محسنیان، م.، خطیبی، آ.، زارعی، م. (۱۳۹۳). معاینه‌ی شناختی ادن بروک (با تجدید نظر، نسخه فارسی). تهران: انتشارات مهرسا.
- جوانمرد، غ. (۱۳۹۹). تعیین اثر ترکیبی توانبخشی شناختی رایانه‌یاری و tDCS قشر پره فرونتال بر کارکردهای اجرایی و حافظه‌کاری در نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱. *فصلنامه علمی - پژوهشی عصب روانشناسی*، ۶(۳)، ۷۱-۹۲.
- مسلمی، ب.، آزموده، م.، طباطبایی، م.، علیوندی وفا، م. (۱۳۹۸). تأثیر تحریک الکتریکی مغزی بر ناحیه پیش‌پیشانی پشتی-جانبی: مروری بر نقش آن در عملکردهای شناختی. *مجله علوم اعصاب شفای خاتم*، ۸(۱)، ۱۲۹-۱۴۴.
- ناجی، ا.، رحیمیان بوگر، ا.، حسنی طباطبائی، س. (۲۰۲۰). مقایسه اثربخشی طرحواره‌درمانی و تحریک فراجمجمه‌ای مغز با جریان الکتریکی بر ولع مصرف مواد غذایی. *روان‌شناسی بالینی*، ۱۲(۲)، ۹-۱۸.
- نجاتی، و. (۱۳۹۸). کارکردهای شناختی-اجرایی قطعه پیشانی مغز در سالمندان. *علوم رفتاری*، ۴(۱)، ۵۹-۶۴.
- André, S., Heinrich, S., Kayser, F., Menzler, K., Kesselring, J., Khader, P. H., ... & Mylius, V. (2016). At-home tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex improves visual short-term memory in mild vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 185-190.
- Ault, A., & Brzuzy, S. (2009). Removing gender identity disorder from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: A call for action. *Social Work*, 54(2), 187.
- Avey, J. B., Luthans, F., & Jensen, S. M. (2009). Psychological capital: A positive resource for combating employee stress and turnover. *Human Resource Management*, 48(5), 677-693.
- Benussi, A., Dell'Era, V., Cosseddu, M., Cantoni, V., Cotelli, M. S., Cotelli, M., ... & Borroni, B. (2020). Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Alzheimer's & Dementia: Translational. Research & Clinical Interventions*, 6(1), e12033.
- Bier, J. C., Ventura, M., Donckels, V., Van Eyll, E., Claes, T., Slama, H., . . . Pandolfo, M. (2004). Is the Addenbrooke's Cognitive Examination effective to detect frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, 251(4), 428-431.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... & Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7709-7717.
- Chiang, K. J., Chu, H., Chang, H. J., Chung, M. H., Chen, C. H., Chiou, H. Y., & Chou, K. R. (2010). The effects of reminiscence therapy on psychological well-being, depression, and loneliness among the institutionalized aged. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A Journal of the Psychiatry of Late Life and Allied Sciences*, 25(4), 380-388.
- Cieslik, E. C., Zilles, K., Caspers, S., Roski, C., Kellermann, T. S., Jakobs, O., ... & Eickhoff, S. B. (2013). Is there "one" DLPFC in cognitive action control. Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation. *Cerebral Cortex*, 23(11), 2677-2689.
- Ciullo, V., Spalletta, G., Caltagirone, C., Banaj, N., Vecchio, D., Piras, F., & Piras, F. (2020). Transcranial Direct Current Stimulation and Cognition in Neuropsychiatric Disorders: Systematic Review of the Evidence and Future Directions. *The Neuroscientist*, 9, 107.
- Cruz Gonzalez, P., Fong, K. N., Chung, R. C., Ting, K. H., Law, L. L., & Brown, T. (2018). Can transcranial direct-current stimulation alone or combined with cognitive training be used as a clinical intervention to improve cognitive functioning in persons with mild cognitive impairment and dementia. A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 416.
- Cuevas, P. E. G., Davidson, P. M., Mejilla, J. L., & Rodney, T. W. (2020). Reminiscence therapy for older adults with Alzheimer's disease: A literature review. *International Journal of Mental Health Nursing*, 29(3), 364-371
- Das, N., Spence, J. S., Aslan, S., Vanneste, S., Mudar, R., Rackley, A., ... & Chapman, S. B. (2019). Cognitive training and transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: A randomized pilot trial. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 307.
- De Sousa, A. V. C., Grittner, U., Rujescu, D., Külzow, N., & Flöel, A. (2020). Impact of 3-Day Combined Anodal Transcranial Direct Current Stimulation-Visuospatial Training on Object-Location Memory in Healthy Older Adults and Patients with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-22.
- Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M. A. (2016). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters. *Brain Stimulation*, 9(4), 501-517.
- Dudas, R. B., Berrios, G. E., & Hodges, J. R. (2005). The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(3), 218-226.

Effectiveness of Transcranial direct current stimulation (TDCS) over the prefrontal cortex on cognitive function in...

- Elsner, B., Kugler, J., & Mehrholz, J. (2020). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia after stroke: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 17(1), 1-11.
- Ho-yin Lai, F. (2020). Application of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance attention, visuo-motor coordination and executive function in older adults with mild cognitive impairment: Neuropsychology/Neuropsychological correlates of physiologic markers of cognitive decline/Dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 16(6), 36-49.
- Hsu, W. Y., Ku, Y., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 36(8), 2348-2359.
- Im, J. J., Jeong, H., Bikson, M., Woods, A. J., Unal, G., Oh, J. K., ... & Chung, Y. A. (2019). Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 12(5), 1222-1228.
- Inagawa, T., Yokoi, Y., Yamada, Y., Miyagawa, N., Otsuka, T., Yasuma, N., ... & Nakagome, K. (2020). Effects of multisession transcranial direct current stimulation as an augmentation to cognitive tasks in patients with neurocognitive disorders in Japan: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*, 10(12), 37-45.
- Ishikuro, K., Dougu, N., Nukui, T., Yamamoto, M., Nakatsuji, Y., Kuroda, S., ... & Nishijo, H. (2018). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the frontal polar area on motor and executive functions in Parkinson's disease; a pilot study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 231.
- Ke, Y., Wang, N., Du, J., Kong, L., Liu, S., Xu, M., ... & Ming, D. (2019). The effects of transcranial direct current stimulation (tdcs) on working memory training in healthy young adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 19.
- Khedr, E. M., Gamal, N. F. E., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., ... & Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 275.
- Klaus, J., & Hartwigsen, G. (2020). Failure to improve verbal fluency with transcranial direct current stimulation. *Neuroscience*, 449, 123-133.
- Lambert, M. A., Bickel, H., Prince, M., Fratiglioni, L., Von Strauss, E., Frydecka, D., ... Reynish, E. (2014). Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *European Journal of Neurology*, 21(4), 563-569.
- Larner, A. (2005). An audit of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) in clinical practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(6), 593-594.
- Lawrence, B. J., Gasson, N., Johnson, A. R., Booth, L., & Loftus, A. M. (2018). Cognitive training and transcranial direct current stimulation for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinson's Disease*, 1, 1-12.
- Liu, C. S., Rau, A., Gallagher, D., Rajji, T. K., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2017). Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 7(5), 317-329.
- Maayan, L., Hoogendoorn, C., Sweat, V., & Convit, A. (2011). Disinhibited eating in obese adolescents is associated with orbitofrontal volume reductions and executive dysfunction. *Obesity*, 19(7), 1382-1387.
- Matar, T. L. (2019). An in vitro mathematical model for Alzheimer's disease. *In Mathematical Modelling in Biomedicine*, 1(1), 87-100.
- Mathuranath, P., Nestor, P., Berrios, G., Rakowicz, W., & Hodges, J. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55(11), 1613-1620.
- Meinzer, M., Lindenbergh, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, 11(9), 1032-1040.
- Mueller, K., Sacher, J., Arelin, K., Holiga, Š., Kratzsch, J., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2012). Overweight and obesity are associated with neuronal injury in the human cerebellum and hippocampus in young adults: a combined MRI, serum marker and gene expression study. *Translational Psychiatry*, 2(12), 200-217.
- Nakano, Y., Baba, H., Maeshima, H., Kitajima, A., Sakai, Y., Baba, K., ... Arai, H. (2008). Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *Journal of Affective Disorders*, 111(1), 46-51.
- Nebes, R. D., Butters, M. A., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Zmuda, M. D., Houck, P. R., & Reynolds, C. F. (2000). Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychological Medicine*, 30(3), 679-691.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation—update 2011. *Restorative neurology and neuroscience*, 29(6), 463-492.
- Park, J., Oh, Y., Chung, K., Kim, K. J., Kim, C. O., & Park, J. Y. (2019). Effect of home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a study protocol for a randomized, double-blind, cross-over study. *Trials*, 20(1), 1-9.
- Pellicciari, M. C., & Miniussi, C. (2018). Transcranial direct current stimulation in neurodegenerative disorders. *The Journal of ECT*, 34(3), 193-202.

- Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Martí, M. J., Sala-Llonch, R., Compta, Y., ... & Tolosa, E. (2013). Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, 6(1), 16-24.
- Sarkis, R. A., Kaur, N., & Camprodon, J. A. (2014). Transcranial direct current stimulation (tDCS): modulation of executive function in health and disease. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 1(2), 74-85.
- Suarez-García, D., Grisales-Cárdenas, J. S., Zimmerman, M., & Cardona, J. F. (2020). Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 11, 1615.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Goldstein, R. Z., Alia-Klein, N., . . . Ma, Y. (2009). Inverse association between BMI and prefrontal metabolic activity in healthy adults. *Obesity*, 17(1), 60-65.
- Wang, C. S. M., Cheng, K. S., Tang, C. H., Hou, N. T., Chien, P. F., & Huang, Y. C. (2020). 314-Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Cognitive Function in Alzheimer's Dementia. *International Psychogeriatrics*, 32(S1), 72-72.
- Westwood, S. J., Criaud, M., Lam, S. L., Lukito, S., Wallace-Hanlon, S., Kowalczyk, O. S., ... & Rubia, K. (2020). Transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with cognitive training in adolescent boys with ADHD: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *MedRxiv*, 12(7), 202.
- Yan, R. B., Zhang, X. L., Li, Y. H., Hou, J. M., Chen, H., & Liu, H. L. (2020). Effect of transcranial direct-current stimulation on cognitive function in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*, 15(6), 233.
- Zelazo, P. D., Carlson, S. M., & Kesek, A. (2008). The development of executive function in childhood. In C. A. Nelson & M. Luciana (Eds.), *Developmental cognitive neuroscience. Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (p. 553–574). MIT Press.