



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής Ευθύμιος Δαρδιώτης

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*Η χρήση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού
ερεθισμού στην αντιμετώπιση της άνοιας: Βιβλιογραφική
Ανασκόπηση*

~

*The use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of
dementia: A Review*

Αλοΐζου Αθηνά-Μαρία
Ειδικευόμενη Νευρολογίας, St. Josef Klinikum Bochum, Ruhr Universität Bochum
Υποψ. Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Υπό Ευθυμίου Δαρδιώτη

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων
για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Τίτλου Ειδίκευσης
«Νευροαποκατάσταση»

Λάρισα, 2021

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

ΑΛΟΪΖΟΥ ΑΘΗΝΑ-ΜΑΡΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ
ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Ευθύμιος Δαρδιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ευθύμιος Δαρδιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.
2. Γρηγόριος Νάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Λογοθεραπείας Π.Ι.
3. Μάρκος Σγάντζος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας-Ιστορίας της Ιατρικής Π.Θ.

Αναπληρωματικό μέλος:

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of dementia: A Review

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή, κο. Ευθύμιο Δαρδιώτη, για τη διαρκή του στήριξη στα επιστημονικά συγγραφικά μου πονήματα, και τον κο. Βασίλειο Σιώκα, για τη συνεχή παροχή συμβουλών και καθοδήγησης.

Αλοΐζου Αθηνά-Μαρία

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Γεννήθηκα στην Αθήνα στις 28 Ιουλίου του 1995. Το 2013 εισήχθηκα μέσω πανελληνίων εξετάσεων στην Ιατρική Σχολή της Λάρισας, από την οποία αποφοίτησα το 2019, με βαθμό πτυχίου 8,21. Κατά τη διάρκεια των σπουδών μου συνεργάστηκα ερευνητικά με την Κλινική Νευρολογίας και το Εργαστήριο Νευρογενετικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, συγγράφοντας και δημοσιεύοντας πολυάριθμες εργασίες. Από τον Ιούνιο του 2020, έως τον Ιούλιο του 2021, εργάστηκα ως ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Ιστιαίας, στο Περιφερικό Ιατρείο Κρυονερίτη, ενώ από τον Οκτώβριο του 2021 είμαι ειδικευόμενη Νευρολογίας στο St. Josef Klinikum Bochum, μέλος του Ruhr Universität Bochum στη Γερμανία. Παράλληλα, από το εαρινό εξάμηνο του 2020, είμαι υποψήφια διδάκτωρ του Τμήματος Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, και φοιτήτρια του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών «Νευροαποκατάσταση». Μιλώ τέσσερις γλώσσες, ελληνικά ως μητρική, αγγλικά σε βαθμό Proficiency, και γερμανικά και γαλλικά σε επίπεδο C1.

Περίληψη

Η άνοια αποτελεί μία βαριά κατάπτωση των νοητικών λειτουργιών, που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Υπάρχουν ποικίλες διαταραχές που εμπίπτουν στο φάσμα των ανοιών, κυρίως η Νόσος Αλτσχάιμερ (ΝΑ), η αγγειακή άνοια (ΑΑ), η άνοια σωματίων Lewy-Λούι (ΑΣΛ), και η μετωποκροταφική άνοια (ΜΚΑ). Ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (ΕΔΜΕ) είναι μία ασφαλής και μη επεμβατική μορφή εγκεφαλικής διέγερσης, που εκμεταλλεύεται το ηλεκτρικό πεδίο ενός μαγνητικού πηνίου, και θεωρείται αποτελεσματική στην αντιμετώπιση πολυάριθμων νευροψυχιατρικών νοσημάτων. Σε αυτή την ανασκόπηση, πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στην βάση δεδομένων PubMed και στις βιβλιογραφικές αναφορές των σχετικών άρθρων, για την εύρεση των διαθέσιμων μελετών σχετικά με τη χρήση του ΕΔΜΕ στην αντιμετώπιση των προαναφερθέντων τύπων άνοιας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλειοψηφία των μελετών έχει εστιάσει στη ΝΑ, όπου ο ΕΔΜΕ είχε θετική επίδραση στις νοητικές λειτουργίες. Όσον αφορά τους υπόλοιπους τύπους, η έρευνα βρίσκεται ακόμα σε πολύ πρώιμα στάδια, και μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες δεν έχουν ακόμα διεξαχθεί.

Λέξεις-κλειδιά: ΕΔΜΕ, άνοια, Νόσος Αλτσχάιμερ, μαγνητικός ερεθισμός, μη φαρμακευτικές θεραπείες.

Abstract

Dementia is a debilitating impairment of cognitive functions that affects millions of people worldwide. There are several diseases belonging to the dementia spectrum, mainly Alzheimer's disease (AD), vascular dementia (VD), Lewy body dementia (LBD) and frontotemporal dementia (FTD). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a safe, non-invasive form of brain stimulation that utilizes the electrical field created by a magnetic coil, and that has been considered efficacious for the treatment of various neuropsychiatric disorders. In this review, a systematic search in the PubMed database and the reference lists of the relevant articles, for the available studies involving rTMS in the treatment of these dementia types, was performed. The results show that the majority of studies have involved AD and shown beneficial effects. In addition, rTMS has shown potential in mild cognitive impairment as well. Regarding the remaining dementias, research is still at preliminary phases, and large, randomized studies are currently lacking.

Keywords: rTMS; dementia; Alzheimer's disease; magnetic stimulation; non-pharmacological treatments.

Πίνακας Περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....

1.1 Η Άνοια.....	9
1.2 Βασικές Αρχές του Διακρανιακού Μαγνητικού Ερεθισμού (ΔΜΕ).....	11
1.3 Στόχος και μέθοδος ανασκόπησης.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΝΟΣΟΣ ΑΛΤΣΧΑΙΜΕΡ.....	12
2.1 Διέγερση του Ραχιοπλευρικού Προμετωπιαίου Φλοιού.....	13
2.2 Συνδυασμός ΕΔΜΕ Υψηλής Συχνότητας και Γνωστικής Εξάσκησης.....	19
2.3 Άλλες Περιοχές/Πρωτόκολλα.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗ ΑΝΟΙΑ.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΟΙΑ.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΝΟΙΑ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΑ LEWY.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	46
Βιβλιογραφία.....	46

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η Άνοια

Η άνοια αποτελεί ένα σοβαρό υγειονομικό ζήτημα παγκοσμίως, φέροντας ένα τεράστιο κοινωνικό και οικονομικό κόστος, δεδομένου πως επηρεάζει ένα μεγάλο τμήμα ενός κατά τα άλλα υγιούς πληθυσμού, που σταδιακά καθίσταται αδύναμο να αυτοεξυπηρετηθεί. Υπάρχουν αρκετοί τύποι άνοιας ή/και νόσοι που μπορούν να προκαλέσουν άνοια, όπως η Νόσος Αλτσχάιμερ (ΝΑ), η αγγειακή άνοια (ΑΑ), η άνοια σωματίων Lewy-Λούι (ΑΣΛ), και η μετωποκροταφική άνοια (ΜΚΑ). Οι φαρμακευτικές θεραπείες για αυτές τις νόσους έχουν κατά το μάλλον ή ήττον αποδειχθεί αναποτελεσματικές όσον αφορά την αναχαίτιση της πορείας της νόσου και τη βελτίωση των συμπτωμάτων, και επομένως, άλλες μη φαρμακολογικές θεραπευτικές επιλογές εξερευνώνται πλέον.

Η Νόσος Αλτσχάιμερ είναι ο συχνότερος τύπος άνοιας στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Σχεδόν 5% των ατόμων κάτω των 65 πλήττεται από ΝΑ, με αυτό το ποσοστό να αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας, αγγίζοντας το 40 με 50% σε αυτούς άνω των 85. Θεωρείται μία εκ των νευροεκφυλιστικών νόσων, με τη γνωστική έκπτωση, κυρίως στους τομείς της μνήμης και του προσανατολισμού, και τις διαταραχές συμπεριφοράς να συγκαταλέγονται ανάμεσα στα συχνότερα συμπτώματά της (1). Πληθώρα γενετικών (2, 3) και περιβαλλοντικών παραγόντων (4) έχουν συσχετιστεί με την παθογένεσή της, χωρίς ωστόσο να ταυτοποιείται μια οριστική γενεσιουργός αιτία. Τα βασικότερα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της είναι οι εξωκυττάριες πλάκες β-αμυλοειδούς, γνωστές και ως γεροντικές πλάκες, και οι νευροϊνιδιακοί θύσανοι, σχηματιζόμενοι από υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη ταυ (4).

Μέχρι σήμερα, οι αναστολείς (ακετυλο-)χολινεστεράσης αποτελούν την κύρια θεραπευτική επιλογή, αλλά η αποτελεσματικότητά τους στη μετρίαση των συμπτωμάτων και την καθυστέρηση της πορείας της νόσου είναι περιορισμένη (5). Αναλογιζόμενοι την τάση του παγκόσμιου πληθυσμού να γηράσκει σταδιακά, όσο αυξάνεται το προσδόκιμο επιβίωσης χάρη στην πρόοδο της επιστήμης, αναμένεται ότι η ΝΑ θα επηρεάσει πολλά περισσότερα εκατομμύρια ανθρώπων στο μέλλον, φέροντας ένα αληθινά δυσβάσταχτο φορτίο ασθένειας. Καθίσταται συνεπώς αναγκαίο να βρεθούν θεραπείες που είναι όντως αποτελεσματικές στο να καθυστερούν ή και να αναστρέφουν την πορεία της νόσου, αφού τα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν βοηθούν ουσιαστικά, ενώ μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η γνωστική εξάσκηση, κερδίζουν όλο και περισσότερο έδαφος (6). Μάλιστα, μία μετανάλυση έχει αναφέρει ότι μη παρεμβατικές τεχνικές παρουσίασαν μία στατιστικά σημαντική θετική επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες (1), και αποτελούν μία πολλά υποσχόμενη εναλλακτική.

Η δεύτερη συχνότερη άνοια στον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι η αγγειακή άνοια, η οποία παρουσιάζει σημαντικό βαθμό επικάλυψη με τη ΝΑ σε πολλούς ασθενείς. Προκύπτει από την προοδευτική συσσώρευση ισχαιμικών, υποξαιμικών, ή αιμορραγικών εγκεφαλικών βλαβών, ως αποτέλεσμα καρδιαγγειακών διαταραχών, ή διαταραχών της εγκεφαλικής αγγείωσης (7). Η ΝΑ και η ΑΑ έχουν αρκετούς κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Ωστόσο, μπορούν να διακριθούν κλινικά λόγω του ότι στην ΑΑ, η επιτελική δυσλειτουργία είναι συνήθως το πρώτο σύμπτωμα, και η γνωστική επίδοση του ατόμου παρουσιάζει έντονη διακύμανση και συχνά επιδεινώνεται απότομα, αντί να μειώνεται σταδιακά, όπως συμβαίνει συνήθως στη ΝΑ. Οι διαταραχές προσωπικότητας και διάθεσης είναι επίσης σοβαρότερες στην ΑΑ. Και στην ΑΑ παρατηρούνται ελλείμματα στο χολινεργικό σύστημα, γεγονός το οποίο πιθανόν να εξηγεί την μερική αποτελεσματικότητα των αναστολέων χολινεστεράσης και σε αυτή τη νόσο (7, 8).

Η άνοια σωματίων Lewy (ΑΣΛ) θεωρείται η δεύτερη συχνότερη νευροεκφυλιστική άνοια, και περιλαμβάνει την άνοια με σωματία Lewy (ΑμΣΛ) και την άνοια της Νόσου Πάρκινσον (ΑΝΠ) (9). Όπως υποδηλώνει και το όνομά της, χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από συσσώρευση πρωτεΐνης εν είδει σωματίων Lewy, και στα συμπτώματά της, εκτός από τη γνωστική κατάπτωση, συγκαταλέγονται ο παρκινσονισμός, σοβαρές ψυχολογικές διαταραχές και διαταραχές συμπεριφοράς, ζωνρές και υποτροπιάζουσες ψευδαισθήσεις, και η σοβαρή ευαισθησία στα αντιψυχωσικά φάρμακα (10). Καμία νοσοτροποποιητική θεραπεία δεν είναι διαθέσιμη και για αυτή τη νόσο, και περιορισμοί όσον αφορά την αντιμετώπιση των συμπεριφορικών/ψυχολογικών συμπτωμάτων έχουν πλέον κατευθύνει το επιστημονικό ενδιαφέρον σε μη παρεμβατικές μεθόδους. Η μελλοντική τους ανάπτυξη αναμένεται να επιφέρει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των εν λόγω ανοιών (9).

Η μετωποκροταφική άνοια αποτελεί έναν συχνό τύπο άνοιας σε άτομα κάτω των 65 ετών, και συνήθως οδηγεί στον θάνατο εντός μίας δεκαετίας από τη διάγνωση. Χαρακτηρίζεται από νευροεκφύλιση στους μετωπιαίους ή/και τους κροταφικούς λοβούς, δημιουργώντας διάφορα πρότυπα ατροφίας του εγκεφαλικού ιστού. Ταυτόχρονα οδηγεί στην εμφάνιση μιας ευρείας ποικιλίας συμπτωμάτων, όπως διαταραχές συμπεριφοράς, προσωπικότητας, γλώσσας, και επιτελικών λειτουργιών (11). Οι κύριοι αναγνωρισμένοι υπότυποι είναι ο συμπεριφορικός τύπος (στΜΚΑ), που χαρακτηρίζεται από άρση αναστολών, ψυχαναγκαστική συμπεριφορά, και γλωσσικές και επιτελικές διαταραχές, και η πρωτοπαθής προϊούσα αφασία (ΠΠΑ), ένα σύνδρομο που κυρίως επηρεάζει τις γλωσσικές ικανότητες. Επιπλέον, η ΠΠΑ περιλαμβάνει τρεις αναγνωρισμένους υπότυπους: τη μη-ρέουσα/αγραμματική ΠΠΑ (μραΠΠΑ), τη σημασιακή ΠΠΑ (σΠΠΑ), και τη λογοπενική ΠΠΑ (λΠΠΑ) (12). Τα συμπεριφορικά και ψυχιατρικά

συμπτώματα της νόσου αντιμετωπίζονται συνήθως με τη χορήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors-SSRIs) και άτυπων αντιψυχωσικών, αλλά δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία για τα άλλα γνωστικά ελλείμματα (11).

1.2 Βασικές αρχές του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού (ΔΜΕ)

Η ομάδα του Μπάρκερ και συνεργατών εισήγαγαν τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό (ΔΜΕ) σαν μια μη επεμβατική τεχνική ερεθισμού του εγκεφάλου το 1985 (13). Στον ΔΜΕ, ένα συμμάτινο μαγνητικό πηνίο τοποθετείται πάνω από το κρανίο και παράγει έναν μαγνητικό πεδίο και έναν παλμό υψηλής εντάσεως, που διαπερνάει το κρανίο και μπορεί να διεγείρει τους νευρώνες (14). Ο ερεθισμός αυτός διαφοροποιείται σύμφωνα με τις τεχνικές παραμέτρους του πηνίου και του εκάστοτε πρωτοκόλλου (15). Τα μονά ή ζευγαρωτά ερεθίσματα (ΔΜΕ μονού ή ζευγαρωτού παλμού) συνήθως χρησιμοποιούνται σε μελέτες φυσιολογίας, ενώ μια σειρά από επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα (επαναλαμβανόμενος ΔΜΕ, ΕΔΜΕ) μπορεί να επάγει αλλαγές με διάρκεια στον εγκέφαλο. Έτσι, ο ΕΔΜΕ έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε ποικίλα θεραπευτικά πρωτόκολλα, και δοκιμάζεται πλέον και σε νευρολογικές νόσους που καταλείπουν γνωστικά ελλείμματα, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση (16).

Ο ΕΔΜΕ επάγει αλλαγές πέραν της περιόδου εφαρμογής του, και επηρεάζει τη νευρωνική κυκλοφορία αίματος, τον μεταβολισμό και την ευερεθιστότητα της ερεθιζόμενης περιοχής, καθώς και άλλων περιοχών που συνδέονται με την εστία του ερεθισμού (17-19). Οι επιδράσεις του μπορεί να είναι είτε διεγερτικές είτε ανασταλτικές, ανάλογα με τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου, όπως η συχνότητα, η διάρκεια, και η ένταση. Η βασική κατηγοριοποίηση γίνεται σύμφωνα με τη συχνότητα, και διακρίνονται δύο κύριοι τύποι ΕΔΜΕ: ο ΕΔΜΕ χαμηλής συχνότητας (ΧΣ-ΕΔΜΕ), με συχνότητα ≤ 1 Hz, και ο ΕΔΜΕ υψηλής συχνότητας (ΥΣ-ΕΔΜΕ), με συχνότητα > 1 Hz, συνήθως > 5 Hz. Ο ΧΣ-ΕΔΜΕ έχει κατασταλτική επίδραση, ενώ ο ΥΣ-ΕΔΜΕ διεγερτική (14). Οι απώτερες αλλαγές που παρατηρούνται μετά τον ΕΔΜΕ θεωρείται πως είναι το αποτέλεσμα μεταβολών στις συνάψεις, σύμφωνα με τις αρχές της μακροπρόθεσμης ενίσχυσης (long-term potentiation) και της μακροπρόθεσμης καταστολής (long-term depression) (14, 19). Ο ΕΔΜΕ φαίνεται να επηρεάζει την ισορροπία μεταξύ τους, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, όπως η μνήμη (20). Παράλληλα, προωθεί τη συναπτική και νευρωνική πλαστικότητα (21, 22), και έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες (23), γεγονός που καθίσταται εξαιρετικά σημαντικό δεδομένης της συμμετοχής του οξειδωτικού στρες στη νευροεκφύλιση (24).

Πέραν της συχνότητας, σημαντική παράμετρος στα πρωτόκολλα αποτελεί και η ένταση. Το κινητικό «κατώφλι» (ΚΚ, motor threshold) ορίζεται ως η ελάχιστη ένταση που πρέπει να έχει

ο ΔΜΕ για να εκλύσει ένα κινητικό προκλητικό δυναμικό (motor evoked potential) τουλάχιστον 50μV επί των πυραμιδικών νευρώνων στο 50% 5-10 διαδοχικών δοκιμών, όπως καταγράφεται με ηλεκτρομυογράφημα (14). Είναι ενδεικτικό της ευερεθιστότητας των φλοιονωτιαίων δεματίων, και βάσει αυτού καθορίζεται η ένταση στα διάφορα πρωτόκολλα, ως ποσοστό του ΚΚ, π.χ. 120% του ΚΚ. Η παράμετρος αυτή είναι σημαντική, καθώς έχει διαπιστωθεί πως ακόμα και σε πρωτόκολλα ΥΣ-ΕΔΜΕ, εάν η ένταση είναι χαμηλότερη του ΚΚ, μπορεί αντί για αύξηση της φλοιικής ευερεθιστότητας, να προκύψει μείωση, όπως υπαγορεύεται από ερεθισμό με ένταση μικρότερη του ΚΚ (14, 25).

1.3 Στόχος και Μέθοδος Ανασκόπησης

Ο στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να συγκεντρώσει και να παρουσιάσει τη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με την θεραπευτική εφαρμογή του ΕΔΜΕ στους συχνότερους τύπους άνοιας, και να αποδείξει πώς η επιστημονική κοινότητα θα πρέπει να συμβάλει στο μέλλον με μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση. Τέλος, θα παρουσιαστούν και οι εξελισσόμενες μελέτες πάνω στο θέμα, εν αναμονή των αποτελεσμάτων τους.

Η αρχική έρευνα πραγματοποιήθηκε στην βάση επιστημονικών δημοσιεύσεων PubMed, με τη χρήση των λέξεων-κλειδιά “rTMS” ή “repetitive transcranial magnetic stimulation” και “dementia” (τελευταία αναζήτηση: 19 Δεκεμβρίου 2021). Τα 390 αποτελέσματα ταξινομήθηκαν αρχικά μέσω τίτλου και έπειτα μέσω σύνοψης. Όσα κρίθηκαν σχετικά, δηλαδή ήταν πρωτότυπες δημοσιεύσεις μελετών ή αναφορές περιστατικών πάνω στη χρήση του ΕΔΜΕ σε ασθενείς με άνοια ή και ήπια γνωστική διαταραχή, διερευνώντας τη γνωστική απόδοσή τους, μελετήθηκαν σε πλήρες κείμενο για την εξαγωγή πληροφοριών για το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε, και τα αποτελέσματα. Παράλληλα, οι διαθέσιμες ανασκοπήσεις-μεταanalύσεις διερευνήθηκαν, όπως και οι λίστες αναφορών των άρθρων που συγκεντρώθηκαν, για τυχόν δημοσιεύσεις που δεν εμφανίστηκαν με την αρχική αναζήτηση. Έτσι, προέκυψαν 29 έρευνες για τη ΝΑ, 8 για την ήπια νοητική διαταραχή και το γήρας, 6 για την ΜΚΑ, μια αμιγώς για την ΑΑ και μία για την ΑμΣΛ.

Για την εύρεση των μελετών που διεξάγονται ακόμα χωρίς να έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματα τους, χρησιμοποιήθηκε ο ιστότοπος clinicaltrials.gov, (τελευταία αναζήτηση 21 Δεκεμβρίου 2021), με όμοιες λέξεις κλειδιά. Σαράντα αποτελέσματα προέκυψαν, και αφού αφαιρέθηκαν μία έρευνα για τη χρήση διακρανιακού άμεσου ερεθισμού, και όσες είχαν δημοσιεύσει αποτελέσματα, παρέμειναν 29, οι οποίες θα παρουσιαστούν.

2. ΝΟΣΟΣ ΑΛΤΣΧΑΪΜΕΡ

Ο ΕΔΜΕ στα πλαίσια της άνοιας έχει πρωτίστως διερευνηθεί στη ΝΑ, καθώς θεωρείται πως ενισχύει την συναπτική πλαστικότητα, γεγονός που είναι υψίστης σημασίας στη διατήρηση των νοητικών λειτουργιών. Τα πρωτόκολλα που έχουν χρησιμοποιηθεί αφορούν κυρίως τον ραδιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό (ΡΠΠΜΦ) και περιοχές που συνδέονται με συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες, όπως η γλώσσα, η μνήμη, και η προσοχή. Επιπρόσθετα, οι μελέτες χαρακτηρίζονται ως “online” ή “offline” ανάλογα με το αν ο ερεθισμός εφαρμοζόταν κατά τη διάρκεια της γνωστικής δοκιμασίας (online) ή όχι (offline), με τις “online” να αποδίδουν φαινομενικά καλύτερα αποτελέσματα (1). Στην παρούσα ανασκόπηση, οι σχετικές έρευνες έχουν διαχωριστεί σε αυτές που εστίασαν στον ΡΠΠΜΦ, αυτές που συνδύασαν τον ΕΔΜΕ με γνωστική εξάσκηση (cognitive training), και αυτές που εφάρμοσαν ΕΔΜΕ σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Οι έρευνες για τον ΡΠΠΜΦ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1, ενώ αυτές του συνδυασμού με γνωστική εξάσκηση, στον Πίνακα 2.

2.1 Διέγερση του Ραδιοπλευρικού Προμετωπιαίου Φλοιού

Πίνακας 1. Χρήση του ΕΔΜΕ στον ΡΠΠΜΦ στη νόσο Αλτσχάιμερ.

Συγγραφέας, έτος	Πρωτόκολλο	Αποτελέσματα
Cotelli και συν., 2006	ΥΣ (20Hz), αμφοτερόπλευρα	Βελτίωση στην κατονομασία πράξεων
Cotelli και συν., 2008	ΥΣ (20Hz), αμφοτερόπλευρα	Βελτίωση στην κατονομασία πράξεων για ηπιότερη νοητική έκπτωση, βελτίωση στην κατονομασία γενικότερα για μέτρια-σοβαρή νοητική έκπτωση
Cotelli και συν., 2011	ΥΣ (20Hz), αριστερό ημισφαίριο	Βελτίωση ακουστικής κατανόησης προτάσεων, διατηρήθηκε για 2 μήνες
Haffen και συν., 2012	ΥΣ (10Hz), αριστερό ημισφαίριο	Βελτίωση απόδοσης σε νευροψυχολογικά τεστ και στην καθημερινή λειτουργικότητα
Ahmed και συν., 2012	ΥΣ (20Hz)/ ΧΣ (1Hz), αμφοτερόπλευρα	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών και διάθεσης για την ΥΣ, διατηρήθηκε για 3

		μήνες
Rutherford και συν., 2015	ΥΣ (20Hz), αμφοτερόπλευρα	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών και συμπεριφοράς, βελτίωση σύνδεσης λέξης-εικόνας
Wu και συν., 2015	ΥΣ (20Hz), αριστερό ημισφαίριο	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών και συμπεριφοράς
Turrizziani και συν., 2019	ΧΣ (1Hz), δεξιό ημισφαίριο	Βελτίωση επεισοδιακής μνήμης
Li και συν., 2021	ΥΣ (20Hz), αριστερό ημισφαίριο	Μικρή αλλά σημαντική βελτίωση γνωστικών λειτουργιών
Mayer και συν., 2021	ΥΣ (10Hz), αριστερό ημισφαίριο	Βελτίωση σημασιακής μνήμης και μείωση άγχους

Αρκετές έρευνες μελέτησαν τον ΡΠΠΜΦ για την αξιολόγηση κυρίως της γλώσσας στη ΝΑ. Πρώτη η ομάδα του Cotelli και συν. (2006) εξέτασε την επίδραση του ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 90% του ΚΚ) πάνω από τον δεξιό και τον αριστερό ΡΠΠΜΦ στην κατονομασία εικόνας (picture naming) κατά τη διάρκεια της διέγερσης (online) (26). Συμπεριέλαβαν 15 ανομικούς ασθενείς με ΝΑ, και πραγματοποίησαν 3 ομάδες από ασκήσεις κατονομασίας: μία όσο διέγειραν την αριστερή πλευρά, μία τη δεξιά, και μία με εικονική διέγερση, δηλαδή με το πηνίο τοποθετημένο έτσι ώστε να μην δημιουργείται επίδραση στον εγκέφαλο, για στάθμιση/έλεγχο των αποτελεσμάτων. Ανέφεραν ότι η κατονομασία δράσεων/ρημάτων βελτιώθηκε σημαντικά κατά τη διέγερση και των δύο πλευρών, κάτι το οποίο δεν φάνηκε για την κατονομασία αντικειμένων/ουσιαστικών. Επίσης ισχυρίστηκαν ότι, σε σύγκριση με μελέτες σε φυσιολογικούς νοητικά ανθρώπους που έδειξαν βελτίωση στα αποτελέσματα μόνο στη διέγερση της αριστερής πλευράς, αυτή η αμφοτερόπλευρη θετική επίδραση στη ΝΑ πιθανότατα αντικατοπτρίζει αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που επιστρατεύουν δίκτυα στο δεξιό ημισφαίριο για να υποστηρίξουν την κατονομασία και άλλες νοητικές λειτουργίες. Η ίδια ομάδα δύο έτη αργότερα (2008), δημοσίευσε μία ακόμα online μελέτη με ΥΣ-ΕΔΜΕ πάνω από τον ΡΠΠΜΦ, με τις ίδιες βασικές παραμέτρους, για την κατονομασία, εξετάζοντας 24 ασθενείς με ΝΑ και ποικίλες βαθμίδες νοητικής έκπτωσης (27). Ανέφεραν βελτίωση στην κατονομασία δράσεων/ρημάτων αλλά όχι αντικειμένων/ουσιαστικών μετά από διέγερση και των δύο ημισφαιρίων στους ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση, ενώ αντίθετα, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση, παρατηρήθηκε βελτίωση και στους δύο τύπους κατονομασίας. Το 2011, οι ίδιοι ερευνητές

θέλησαν να εξερευνήσουν τη συμμετοχή αυτής της φλοιικής περιοχής στις γλωσσικές επιδόσεις και εξέτασαν 10 ασθενείς με ΝΑ, διαιρεμένους σε δύο ομάδες: μία που θα λάμβανε ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 100% του ΚΚ) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ για 4 εβδομάδες, 5 μέρες την εβδομάδα, και μία που θα λάμβανε εικονική διέγερση για τις δύο πρώτες εβδομάδες, και αληθινή διέγερση για τις επόμενες δύο (28). Εξέτασαν τους ασθενείς (“offline”) στις 2 εβδομάδες, στις 4 εβδομάδες, και έπειτα στις 12 εβδομάδες μετά την έναρξη του πρωτοκόλλου, οπότε και η τελευταία αξιολόγηση έλαβε χώρα 2 μήνες μετά το πέρας των διεγερτικών συνεδριών. Στις 2 εβδομάδες υπήρξε σημαντική βελτίωση στην κατανόηση προτάσεων για τους ασθενείς που έλαβαν τη διέγερση, η οποία διατηρήθηκε κατά την τελική αξιολόγηση των ασθενών. Οι υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες δεν παρουσίασαν κάποια διαφορά, σε αντίθεση με τις προηγούμενες έρευνές τους, γεγονός που οι ερευνητές απέδωσαν στον διαφορετικό σχεδιασμό των πρωτοκόλλων (online, offline). Ακόμα, συγκρίνοντας τις δύο ομάδες, φάνηκε ότι οι 2 επιπλέον εβδομάδες διέγερσης δεν οδήγησαν σε περαιτέρω βελτίωση. Φυσικά, η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων αυτών των αρχικών ερευνών μειώνεται λόγω του ότι όλες έχουν δημοσιευθεί από την ίδια ομάδα ερευνητών. Ένα έτος αργότερα, το 2012, οι Haffen και συνεργάτες περιέγραψαν την περίπτωση ενός 75χρονου ασθενή με ΝΑ, υπό αγωγή για τη νόσο και αντικαταθλιπτικά, ο οποίος έλαβε 2 εβδομάδες (10 συνεδρίες) ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 100% του ΚΚ) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ (29). Κατά την αξιολόγησή του έναν μήνα μετά το πέρας των συνεδριών, παρουσίασε βελτίωση στην πλειοψηφία των νευροψυχολογικών τεστ που του χορηγήθηκαν, και ιδιαίτερα στους τομείς της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών και της επεισοδιακής μνήμης, ενώ το οικογενειακό του περιβάλλον ανέφερε σημαντική βελτίωση και στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Επισημαίνεται ότι δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ή νέα καταθλιπτικά επεισόδια.

Η ομάδα του Rutherford και συν. (2015) διεξήγαγε μία πιλοτική μελέτη δύο σταδίων σε ασθενείς με ΝΑ που βρίσκονταν είτε σε πρώιμο, είτε σε προχωρημένο στάδιο της νόσου (30). Το πρώτο στάδιο ήταν μία διπλή τυφλή μελέτη (μελέτη στην οποία τόσο ο συμμετέχων όσο και ο ερευνητής δεν γνωρίζουν εάν ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία, ή το είδος της) διασταυρούμενης μετάβασης σε 9 ασθενείς, που έλαβαν 13 συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 90-100% του ΚΚ ηρεμίας) στους ΡΠΠΜΦ αμφοτερόπλευρα, μέσα σε 4 εβδομάδες. Το δεύτερο στάδιο περιλάμβανε «δέσμες» δυο εβδομάδων με 10 συνεδρίες κάθε 3 μήνες, εν είδει διατήρησης, για 6 ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει το πρώτο στάδιο (ελάχιστη παρακολούθηση 10 μήνες, μέγιστη 19 μήνες). Οι κλίμακες Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Alzheimer’s Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS–Cog) και Revised Memory and Behavior Checklist (RMBC) χρησιμοποιήθηκαν για τη γνωστική αξιολόγηση των ασθενών κατά την

έναρξη, 4 εβδομάδες μετά το πέρας του πρώτου σταδίου, και κατά τις επακόλουθες συνεδρίες. Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ του ΕΔΜΕ εμφανίστηκε στις κλίμακες ADAS-Cog και RMBC, και αυτό αποδόθηκε εν μέρει σε μεθοδολογικές αστοχίες της μελέτης, όπως προβλήματα κατά τον προγραμματισμό των αξιολογήσεων. Παράλληλα, γνωστικές ασκήσεις με τη χρήση υπολογιστή εξετάστηκαν και σε μια υποομάδα ασθενών, όπου όσοι έλαβαν γνωστική εξάσκηση απέδωσαν καλύτερα, με τα σκορ στις ασκήσεις συσχέτισης λέξης-εικόνας να πλησιάζουν τη στατιστική σημαντικότητα. Τέλος, ασθενείς σε πρώιμο στάδιο της ΝΑ έδειξαν να ανταποκρίνονται καλύτερα στον ΕΔΜΕ διότι όταν μελετήθηκαν μόνο οι δικές τους αποδόσεις, η βελτίωση στην κλίμακα MoCA πλησίασε το επίπεδο της σημαντικότητας. Στατιστικά σημαντική ήταν η βελτίωση και κατά τις συνεδρίες διατήρησης, για αυτή τη μερίδα των ασθενών.

Οι Wu και συνεργάτες (2015) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 80% του ΚΚ) επί του αριστερού ΡΠΠΜΦ στα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα της ΝΑ (31). Αυτή η διπλή τυφλή μελέτη συμπεριέλαβε 54 ασθενείς, που έλαβαν συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ ή εικονική διέγερση 5 ημέρες την εβδομάδα για 4 εβδομάδες, μαζί με την αντιψυχωτική αγωγή τους, και 26 ασθενείς σε κάθε ομάδα ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Ως μέσα αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκαν οι κλίμακες Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD), ADAS-Cog και Treatment Emergent Symptom Scale (TESS), πριν την έναρξη των συνεδριών και μετά τις 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν τις συνεδρίες αληθινού ΕΔΜΕ είχαν σημαντικά καλύτερα (μειωμένα) BEHAVE-AD σκορ, ιδιαίτερα σε 5 από τις 7 υποκατηγορίες της κλίμακας (διαταραχές δραστηριότητας, ημερήσιος ρυθμός, επιθετικότητα, διαταραχές συναισθήματος, άγχη και φοβίες). Παράλληλα εμφάνισαν βελτίωση και στα σκορ ADAS-Cog, σε όλους τους εξεταζόμενους τομείς, κυρίως σε γλώσσα, πράξη, μνήμη, και προσοχή. Όσον αφορά τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, ένα υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν πραγματικές συνεδρίες εμφάνισε βελτίωση (73.1% έναντι 41.7%). Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας είναι ιδιαίτερα σημαντικά, λόγω του καλού σχεδιασμού της, και του γεγονότος ότι συμπεριέλαβε μεγαλύτερο αριθμό από ασθενείς, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες έρευνες του πεδίου.

Δύο ακόμα μελέτες δημοσιεύθηκαν πρόσφατα. Στην πρώτη, η ομάδα των Li και συν. (2021) συμπεριέλαβε στη μελέτη της συνολικά 75 ασθενείς με ΝΑ και MMSE σκορ από 10 ως 26, αποκλείοντας δηλαδή ασθενείς με βαρύτερη νόσο (32). Οι 38 έλαβαν εικονική διέγερση, ενώ οι 37 ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 100% του ΚΚ ηρεμίας) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ, για 5 ημέρες την εβδομάδα επί 6 εβδομάδες. Αξιολογήθηκαν πριν και μετά το τέλος της παρέμβασης, με τις κλίμακες MMSE και ADAS-Cog, και διαπιστώθηκε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική

βελτίωση μετά την παρέμβαση. Η δεύτερη μελέτη ήταν μία ανοικτή μελέτη (συμμετέχοντες και αξιολογητές γνωρίζουν τη θεραπεία που λαμβάνει ο εκάστοτε συμμετέχων) χωρίς ομάδα ελέγχου, που συμπεριέλαβε 12 ασθενείς με ΝΑ που υπεβλήθησαν σε 10 συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 110% του ΚΚ) μέσα σε 5 μέρες, στον αριστερό ΡΠΠΜΦ, και αξιολογήθηκαν πριν, και έναν μήνα μετά τη λήξη τους, με τις κλίμακες MMSE και Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), καθώς και με κλίμακες άγχους, κατάθλιψης, και ποιότητας ζωής, π.χ. QoL in Alzheimer's Disease scale (QoL-AD), και Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (33). Μολονότι η παρέμβαση δεν παρήγαγε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αναφορικά με τη συνολική νοητική απόδοση, φάνηκε ότι βελτίωσε σημαντικά τη σημασιακή μνήμη, και το άγχος.

Είναι εμφανές μέχρι στιγμής ότι ο ΥΣ-ΕΔΜΕ αποτελεί τη μέθοδο επιλογής για πρωτόκολλα στη ΝΑ, ενώ οι έρευνες πάνω στον ΧΣ-ΕΔΜΕ απουσιάζουν, δεδομένου ότι θεωρείται πως δεν θα έχει θετική επίδραση στους ασθενείς αυτούς. Μάλιστα, παλαιότερα δεδομένα δείχνουν ότι ο ΧΣ-ΕΔΜΕ μπορεί να οδηγήσει και σε επιδείνωση (34). Για να επαληθεύσουν αυτή τη θεώρηση, οι Ahmed και συν. (2012) μελέτησαν 45 ασθενείς με ήπια ως και σοβαρή ΝΑ, και τους διαίρεσαν σε τρεις ομάδες (35). Η πρώτη ομάδα έλαβε ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 100% του ΚΚ) στον ΡΠΠΜΦ αμφοτερόπλευρα, η δεύτερη έλαβε ΧΣ-ΕΔΜΕ (1 Hz, ένταση 100% του ΚΚ), και η τρίτη έλαβε εικονική διέγερση, ως ομάδα ελέγχου. Διεγείρονταν διαδοχικά ο δεξιός και ο αριστερός ΡΠΠΜΦ σε μία συνεδρία τη μέρα, για πέντε μέρες. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες Mini Mental State Examination (MMSE), Instrumental Daily Living Activity (IADL) scale, και Geriatric Depression Scale (GDS), πριν και μετά το πρωτόκολλο, καθώς και έναν και τρεις μήνες μετά. Σε όλα τα χρονικά σημεία αξιολόγησης, οι ασθενείς που είχαν λάβει ΥΣ-ΕΔΜΕ είχαν καλύτερα σκορ από τις άλλες δύο ομάδες, μολονότι δεν υπήρχαν διαφορές στη συνολική τους απόδοση στην αρχή της μελέτης. Δεδομένου ότι η βελτίωση διατηρήθηκε και κατά τον επανέλεγχο στους 3 μήνες, είναι πιθανό ο ΕΔΜΕ να επηρεάζει μακροπρόθεσμα τις νοητικές λειτουργίες. Ωστόσο, μόνο ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας ΝΑ ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ενώ οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο δεν εμφάνισαν βελτίωση μετά από καμία από τις παρεμβάσεις.

Με βάση τα ήδη υπάρχοντα αποτελέσματα, ο ρόλος του δεξιού ΡΠΠΜΦ πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Ο αριστερός ΡΠΠΜΦ έχει αποτελέσει το επίκεντρο στις προαναφερθείσες μελέτες, που είτε διέγειραν και τα δύο ημισφαίρια, ή μόνο το αριστερό. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συμμετοχή του δεξιού ΡΠΠΜΦ παρατηρείται σε άτομα με μνημονικά ελλείμματα (36), αλλά παραμένει άγνωστο επί του παρόντος εάν η επίδρασή του αντικατοπτρίζει αποτελεσματικούς εξισορροπητικούς μηχανισμούς (37), ή μηχανισμούς με αρνητική επίδραση στη μνήμη και τη νόηση (38). Προς αυτή την κατεύθυνση, οι Turriziani και

συν. (2012) διεξήγαγαν μία μελέτη με 100 υγιείς νεαρούς συμμετέχοντες, και 8 ασθενείς με ΗΝΔ (39). Διενέργησαν δοκιμασίες προφορικής και μη προφορικής αναγνώρισης (επεισοδιακή μνήμη) σε τέσσερα πειραματικά σετ. Ο ΕΔΜΕ χορηγήθηκε πριν τη δοκιμασία αναγνώρισης, είτε ως ΧΣ-ΕΔΜΕ (1 Hz, ένταση 90% του ΚΚ), είτε με τη μορφή διαλείπουσας διέγερσης θήτα έκρηξης (intermittent theta burst stimulation, τρεις παλμοί των 50 Hz, ένταση 80% του ενεργού ΚΚ), είτε ως εικονική διέγερση. Στο πρώτο πειραματικό σετ, 20 συμμετέχοντες έλαβαν ΧΣ-ΕΔΜΕ ή εικονική διέγερση στον αριστερό ΡΠΠΜΦ, και 20 αντίστοιχα στον δεξιό, και συμμετείχαν σε δοκιμασία μη προφορικής αναγνώρισης. Στο δεύτερο σετ ακολουθήθηκε ο ίδιος σχεδιασμός, με 40 διαφορετικούς συμμετέχοντες, αλλά χρησιμοποιήθηκε δοκιμασία προφορικής αναγνώρισης. Στο τρίτο, 10 συμμετέχοντες έλαβαν ΥΣ-ΕΔΜΕ στον αριστερό ΡΠΠΜΦ, και έπειτα στον δεξιό, και δοκιμάστηκαν με μη προφορική αναγνώριση. Τέλος, στο τέταρτο σετ, οι ασθενείς με ΗΝΔ έλαβαν ΥΣ-ΕΔΜΕ στον αριστερό και τον δεξιό ΡΠΠΜΦ, και εικονική διέγερση, όλα σε διαφορετικές συνεδρίες, ενώ δοκιμάστηκαν και αυτοί σε μη προφορική αναγνώριση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο ΧΣ-ΕΔΜΕ στον δεξιό και όχι τον αριστερό βελτίωσε σημαντικά την απόδοση στα τεστ, σε σύγκριση με το εικονική διέγερση, και στα δύο είδη αναγνώρισης, ενώ ο ΥΣ-ΕΔΜΕ στον δεξιό ΡΠΠΜΦ μείωσε σημαντικά την απόδοση. Παράλληλα, ο ΥΣ-ΕΔΜΕ στον αριστερό ΡΠΠΜΦ δεν βελτίωσε τα σκορ για τους υγιείς συμμετέχοντες. Όσον αφορά τους ασθενείς με ΗΝΔ, και οι οκτώ εμφάνισαν βελτίωση στη μη προφορική αναγνώριση μετά από τον ΧΣ-ΕΔΜΕ στον δεξιό ΡΠΠΜΦ, αλλά όχι τον αριστερό, όμοια με το πρώτο πείραμα στους υγιείς. Ουσιαστικά, αυτή η μελέτη υπέδειξε ότι η ενεργοποίηση του δεξιού ΡΠΠΜΦ, παρόμοια με τη διέγερσή του μέσω πρωτοκόλλων ΥΣ-ΕΔΜΕ, επηρεάζει αρνητικά τις μνημονικές διεργασίες. Αυτό ενισχύεται περαιτέρω από το γεγονός ότι η ανασταλτική επίδραση του ΧΣ-ΕΔΜΕ στον δεξιό ΡΠΠΜΦ οδήγησε σε βελτίωση της απόδοσης στα τεστ.

Η ίδια επιστημονική ομάδα διερεύνησε και την επίδραση του ΧΣ-ΕΔΜΕ στον δεξιό ΡΠΠΜΦ σε ασθενείς με ΝΑ (40). Διενήργησαν δύο πειράματα: στο πρώτο, 24 ασθενείς με ήπια ΝΑ έλαβαν ΧΣ-ΕΔΜΕ (1 Hz, ένταση 90% του ΚΚ) ή εικονική διέγερση στο ένα ημισφαίριο, πριν τη διενέργεια δοκιμασίας μη προφορικής αναγνώρισης, και δύο εβδομάδες αργότερα, η διαδικασία επαναλήφθηκε για το άλλο ημισφαίριο. Στο δεύτερο πείραμα, 12 ασθενείς με ΝΑ έλαβαν είτε ΧΣ-ΕΔΜΕ στο δεξιό ΡΠΠΜΦ είτε διέγερση για δύο εβδομάδες, και έπειτα αξιολογήθηκαν κατά το πέρασ των δύο εβδομάδων, και δύο εβδομάδες μετά. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι στο πρώτο πείραμα, η διέγερση του δεξιού ΡΠΠΜΦ με ΧΣ-ΕΔΜΕ οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της απόδοσης, ενώ καμία διαφορά δεν σημειώθηκε μεταξύ αληθινού και εικονικού ΕΔΜΕ για τον αριστερό ΡΠΠΜΦ. Στο δεύτερο πείραμα, ο ΧΣ-ΕΔΜΕ φάνηκε να

βελτιώνει την απόδοση μετά το πέρας των δύο εβδομάδων, και αυτή η βελτίωση είχε διατηρηθεί μετά από ακόμα δύο εβδομάδες.

Συνολικά, τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι ο ΥΣ-ΕΔΜΕ κυρίως στον αριστερό ΡΠΠΜΦ έχει θετική επίδραση στη γλώσσα και τις υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες, ακόμα και σε ασθενείς σε πιο προχωρημένα στάδια. Παράλληλα τονίζουν το γεγονός ότι ο εγκέφαλος επιστρατεύει διάφορους μηχανισμούς για να αντισταθμίσει τις διαταραγμένες λειτουργίες, τους οποίους επηρεάζει ο ΕΔΜΕ. Μια θεωρία που επιχειρεί να εξηγήσει αυτή την επίδραση βασίζεται στη δράση της ντοπαμίνης, αφού μελέτες έχουν δείξει ότι ο ΥΣ-ΕΔΜΕ στον ΡΠΠΜΦ ενισχύει την παραγωγή ντοπαμίνης σε περιοχές όπως ο κερκοφόρος πυρήνας (41). Επιπρόσθετα, η επίδραση του ΕΔΜΕ σε αυτή την περιοχή φαίνεται να διατηρείται με το πέρας του χρόνου, μολονότι αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί πλήρως στις διάφορες μελέτες. Ωστόσο, ιδιαίτερα σημαντικά θεωρούνται ευρήματα μελετών που αποδεικνύουν ότι ο ΕΔΜΕ στον προμετωπιαίο φλοιό αναστέλλει άλλες διαδικασίες που μπορεί να συμμετέχουν στη μνήμη (42), ενώ ο ρόλος του δεξιού ΡΠΠΜΦ ακόμα δεν έχει αποσαφηνιστεί. Επομένως, οι επιδράσεις του ΕΔΜΕ πρέπει να μελετηθούν ως προς όλες τις νοητικές λειτουργίες, για να εξασφαλιστεί ότι δεν επιδεινώνει ενδεχομένως άλλα συμπτώματα/εκφάνσεις της νόσου, και για να προσδιοριστούν οι βέλτιστες παράμετροι και οι στόχοι της διέγερσης.

2.2 Συνδυασμός ΕΔΜΕ Υψηλής Συχνότητας και Γνωστικής Εξάσκησης

Μερικές ακόμη έρευνες με «offline» σχεδιασμό έχουν μελετήσει τις συνδυαστικές επιδράσεις του ΕΔΜΕ και της γνωστικής εξάσκησης, ενώ αρκετές από αυτές έχουν συμπεριλάβει και τη διέγερση του ΡΠΠΜΦ. Οι έρευνες αυτές χρησιμοποίησαν στην πλειοψηφία τους τη προσχεδιασμένη δομή του πρωτοκόλλου NeuroAD™, το οποίο συνδυάζει διέγερση μέσω ΕΔΜΕ σε 6 περιοχές του εγκεφάλου, με τη σύστοιχη γνωστική εξάσκηση, όπως θα περιγραφεί πιο κάτω.

Πίνακας 2. ΕΔΜΕ σε έξι περιοχές ενδιαφέροντος, συνδυασμένος με την αντίστοιχη γνωστική εξάσκηση στη ΝΑ.

Συγγραφέας, έτος	Πρωτόκολλο	Αποτελέσματα
Bentwich και συν., 2011	ΥΣ (10 Hz)	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών, διατηρήθηκε κατά την περίοδο συντήρησης
Rabey και συν., 2013	ΥΣ (10 Hz)	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών, διατηρήθηκε κατά την περίοδο συντήρησης
Brem και συν., 2013	ΥΣ (20 Hz)	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών

Lee και συν., 2016	ΥΣ (10 Hz)	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών, καλύτερα αποτελέσματα σε ηπιότερη νοητική έκπτωση
Rabey και συν., 2016	ΥΣ (10 Hz)	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών, διατηρήθηκε κατά την περίοδο συντήρησης
Nguyen και συν., 2017	ΥΣ (10 Hz)	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών, διατηρήθηκε στους 6 μήνες για ασθενείς με καλύτερα σκορ κατά την έναρξη
Sabbagh και συν., 2020	ΥΣ (10 Hz)	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών, διατηρήθηκε κατά την περίοδο συντήρησης ιδιαίτερα για ασθενείς με καλύτερα σκορ κατά την έναρξη
Brem και συν., 2020	ΥΣ (10 Hz)	Βελτίωση γνωστικών λειτουργιών, διατηρήθηκε κατά την περίοδο συντήρησης, χωρίς διαφορές ανάμεσα στις ομάδες που έλαβαν αληθινή ή εικονική γνωστική εξάσκηση

Πρώτη η ομάδα του Bentwich και συν. (2011) επιχείρησε να αξιολογήσει τον συνδυασμό ΕΔΜΕ και γνωστικής εξάσκησης σε 8 ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαρύτητας ΝΑ (αναλύθηκαν τα δεδομένα από 7 εξ αυτών λόγω μίας απόσυρσης από τη μελέτη) (43). Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 90% του ΚΚ) και συμμετείχαν παράλληλα σε γνωστική εξάσκηση για 6 εβδομάδες, 5 μέρες την εβδομάδα, ενώ μετά υπεβλήθησαν σε συνεδρίες «διατήρησης» (2 μέρες/εβδομάδα) για 3 μήνες. Ο ΕΔΜΕ εφαρμόστηκε σε 6 εγκεφαλικές περιοχές που εντοπίστηκαν με ακρίβεια μέσω μαγνητικής τομογραφίας σε κάθε ασθενή, που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες γνωστικές λειτουργίες: η αριστερή κατώτερη κεντρική έλικα, γνωστή και ως περιοχή του Broca, και η αριστερή ανώτερη κροταφική έλικα, γνωστή και ως περιοχή του Wernicke, για τη γλώσσα, ο αριστερός και ο δεξιός ΡΠΠΜΦ για την κρίση, τις επιτελικές λειτουργίες, και τη μακροπρόθεσμη μνήμη, και η αριστερή και δεξιά κροταφική φλοιική περιοχή σωματοαισθητικής συσχέτισης για τον χωρικό προσανατολισμό και την «πράξη». Για την αξιολόγηση χρησιμοποίησαν μια πληθώρα κλιμάκων, όπως η ADAS-Cog, η Clinical Global Impression of Change (CGIC), το MMSE τεστ και η κλίμακα Hamilton Depression Scale (HAL-D) για την κατάθλιψη, εξετάζοντας τους ασθενείς μετά το πέρας των 6 εβδομάδων και μετά από 4,5 μήνες από την έναρξη. Τα σκορ στις κλίμακες ADAS-Cog και CGIC παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση και στις δύο εκτιμήσεις, ενώ και στις

υπόλοιπες κλίμακες προέκυψε βελτίωση, η οποία ωστόσο δεν πλησίασε το κατώφλι της στατιστικής σημαντικότητας. Δυο έτη αργότερα, η ίδια ομάδα διεξήγαγε μια διπλή τυφλή μελέτη με 15 ασθενείς με ΝΑ (5). Επτά εξ αυτών υπεβλήθησαν σε ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 90%-110% του ΚΚ ανάλογα με την περιοχή) και έλαβαν την αντίστοιχη γνωστική εξάσκηση για 6 εβδομάδες, 5 ημέρες την εβδομάδα. Ακολούθησαν δύο εβδομαδιαίες συνεδρίες για 3 μήνες. Οι υπόλοιποι οκτώ ασθενείς υποβλήθηκαν σε εικονική διέγερση. Μετά τις 6 εβδομάδες, τα σκορ στην κλίμακα ADAS-Cog βελτιώθηκαν σημαντικά για την ομάδα που έλαβε την αληθινή διέγερση, σε σύγκριση με την εικονική, και παρέμειναν βελτιωμένα και μετά τους 4,5 μήνες, ενώ τα σκορ της ομάδας που δεν έλαβε επιδεινώθηκαν. Τα σκορ στην κλίμακα CGIC επίσης παρουσίασαν σημαντική βελτίωση. Επισημαίνεται ότι και στις δύο αυτές μελέτες, οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για τη νόσο τους, κυρίως αναστολείς χολινεστεράσης. Αυτό υποδηλώνει ότι ο ΕΔΜΕ μπορεί να έχει επιβοηθητικές επιδράσεις με τα φαρμακευτικά σκευάσματα. Τέλος, η ομάδα δημοσίευσε ακόμα μία μελέτη πάνω στα κοινά οφέλη του ΕΔΜΕ με τη γνωστική εξάσκηση, περιλαμβάνοντας 30 ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας ΝΑ που υπεβλήθησαν στο ίδιο πρωτόκολλο των 6 εβδομάδων με τις προηγούμενες μελέτες, με τη διαφορά ότι οι ασθενείς έλαβαν τη γνωστική εξάσκηση κατά την εφαρμογή του ΕΔΜΕ (online σχεδίαση) (44). Μαζί με τις ανωτέρω κλίμακες, ποικίλα τεστ για τις επιμέρους λειτουργίες διενεργήθηκαν στους ασθενείς. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι τα σκορ των κλιμάκων ADAS-Cog και MMSE βελτιώθηκαν σημαντικά μετά το πρωτόκολλο, ενώ το 80% των ασθενών έδειξε βελτίωση με την παρέμβαση. Πέντε από τους ασθενείς κλήθηκαν για μια δεύτερη εφαρμογή διεγέρσεων, περίπου 10 μήνες μετά το πέρας της πρώτης, για την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων του ΕΔΜΕ. Μετά την επανάληψη, τα σκορ ήταν παρόμοια ή πιο βελτιωμένα, επιβεβαιώνοντας ότι οι ασθενείς δεν επιδεινώθηκαν κατά τους μήνες που μεσολάβησαν. Φυσικά, τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών προέρχονται από την ίδια ερευνητική ομάδα, επομένως πρέπει να αξιολογηθούν με ιδιαίτερη προσοχή.

Την πεποίθηση ότι ο συνδυασμός ΕΔΜΕ και γνωστικής εξάσκησης είναι ωφέλιμος στη ΝΑ ενίσχυσε και μια ανακοίνωση από τους Brem και συν. (2013) (45). Αναφέρεται σε μία μελέτη με ασθενείς με ΝΑ (δεν αναγράφεται ο αριθμός τους) που υπεβλήθησαν σε ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 120% του ΚΚ) στις 6 προαναφερθείσες περιοχές, 3 σε κάθε συνεδρία, επιλεγμένες τυχαία, μαζί με την αντίστοιχη γνωστική εξάσκηση, ή σε εικονικό ΕΔΜΕ. Το πρωτόκολλο διήρκεσε 6 εβδομάδες. Μέσα στον πρώτο μήνα, όσοι ασθενείς έλαβαν αληθινό ΕΔΜΕ επέδειξαν σημαντική βελτίωση στα σκορ τους στην κλίμακα ADAS-Cog σε σύγκριση με την εικονική διέγερση, και βελτίωση στις κλίμακες MMSE και CGIC που δεν άγγιξε ωστόσο το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας. Η ίδια ομάδα δημοσίευσε το 2020 τα αποτελέσματα μίας μελέτης σε 34 ασθενείς με ΝΑ που τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν είτε σε εικονική

διέγερση είτε σε ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 80% του ενεργού ΚΚ) στις 6 προαναφερθείσες περιοχές, και αληθινή ή εικονική γνωστική εξάσκηση σε υπολογιστή, σε 30 ημερήσιες συνεδρίες (46). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με την κλίμακα ADAS-Cog πριν, μία βδομάδα μετά, και 4-6 εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Παράλληλα, εκτιμήθηκαν ως προς την ύπαρξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας στην αρχή και με τις κλίμακες GDS και Clinical Dementia Rating scale (CDR), ενώ η κλίμακα Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) χρησιμοποιήθηκε επιπρόσθετα στο τέλος της παρέμβασης. Συνολικά, αμέσως μετά το πέρας των συνεδριών, οι ασθενείς στην ομάδα «αληθινός ΕΔΜΕ/αληθινή εξάσκηση» εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση στα σκορ της κλίμακας ADAS-Cog σε σύγκριση με τις ομάδες «αληθινός ΕΔΜΕ/εικονική εξάσκηση» και «εικονικός ΕΔΜΕ/εικονική εξάσκηση». Η ομάδα «αληθινός ΕΔΜΕ/αληθινή εξάσκηση» συνέχισε να βελτιώνεται και κατά την περίοδο παρακολούθησης, ενώ η σύγκριση μεταξύ των ομάδων «αληθινός ΕΔΜΕ/αληθινή εξάσκηση» και «αληθινός ΕΔΜΕ/εικονική εξάσκηση» δεν εμφάνισε σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, δείχνοντας ότι η απουσία της γνωστικής εξάσκησης δεν επηρέασε τη βελτίωση των ασθενών. Κατά τη σύγκριση της ομάδας «αληθινός ΕΔΜΕ/αληθινή εξάσκηση» και του συνδυασμού όλων των ομάδων με εικονικά στοιχεία, η διαφορά στην κλίμακα ADAS-CGIC άγγιξε επίσης το επίπεδο της σημαντικότητας, δείχνοντας τη θετική επίδραση του ΕΔΜΕ στη γνωστική εξάσκηση.

Όμοια, οι Lee και συν. (2016) διαχώρισαν 27 ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαρύτητας ΝΑ σε μία ομάδα 18 ασθενών που υπεβλήθησαν σε αληθινό ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 90-110% του ΚΚ) και σε μία 8 ασθενών (μετά από μία αποχώρηση) που έλαβε εικονική διέγερση (47). Το πρωτόκολλο ήταν όμοιο με τις προαναφερθείσες έρευνες πάνω στις έξι περιοχές με την αντίστοιχη γνωστική εξάσκηση για 6 εβδομάδες, και η κλινική αξιολόγηση βασίστηκε στις ίδιες κλίμακες, στην αρχή και το τέλος του πρωτοκόλλου. Τα σκορ της κλίμακας ADAS-Cog βελτιώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν την αληθινή παρέμβαση, ενώ μικρότερη βελτίωση προέκυψε και για τις κλίμακες MMSE και CGIC. Η επίδραση της παρέμβασης ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με ήπια ΝΑ, ειδικότερα στους τομείς της γλώσσας και της μνήμης. Οι Nguyen και συν. (2017) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα από 10 ασθενείς με ΝΑ που έλαβαν 5 συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 100% του ΚΚ ηρεμίας) στις προαναφερθείσες περιοχές για 5 εβδομάδες (48). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν πριν και αμέσως μετά την παρέμβαση, καθώς και 6 μήνες μετά, με τις κλίμακες MMSE και ADAS-Cog, και άλλες κλίμακες που αφορούν την επιβάρυνση του φροντιστή, την απάθεια, την κινητική δραστηριότητα, και την ανεξαρτησία του ασθενή. Θέτοντας ως στόχο να βελτιώσουν την βραχυπρόθεσμη μνήμη, μία λειτουργία στενά συνυφασμένη με τον ΡΠΠΜΦ, οι ερευνητές χορήγησαν επιπρόσθετη διέγερση και εξάσκηση σε αυτή την περιοχή σε κάθε συνεδρία, είτε στο αριστερό είτε στο δεξιό ημισφαίριο. Αμέσως μετά την παρέμβαση, τα σκορ της κλίμακας ADAS-Cog είχαν βελτιωθεί σημαντικά, ωστόσο κατά την

αξιολόγηση στους έξι μήνες, μόνο οι ασθενείς με τις μέγιστες βελτιώσεις κατά το πέρας των συνεδριών (βελτίωση >13% στα σκορ της κλίμακας ADAS-Cog) είχαν διατηρήσει τα βελτιωμένα τους σκορ. Τέλος, τα σκορ για την απάθεια και την ανεξαρτησία βρέθηκαν σημαντικά βελτιωμένα σε όλες τις αξιολογήσεις. Βέβαια τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να επεξηγηθούν με προσοχή, δεδομένης της απουσίας ομάδας ελέγχου και άρα της πιθανότητας η αναφερόμενη βελτίωση να οφείλεται σε φαινόμενο placebo (εμφάνιση θετικής επίδρασης παρά τη λήψη σκευασμάτων χωρίς φαρμακευτική επίδραση ή εικονικών παρεμβάσεων), ή σε φαινόμενο μάθησης λόγω επανάληψης των δοκιμασιών.

Για να επιβεβαιώσουν το όφελος της προσθήκης του ΕΔΜΕ στη γνωστική εξάσκηση, οι Zhang και συν. (2019) ανέλυσαν δεδομένα από ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαρύτητας ΝΑ, διαχωρισμένους σε μία ομάδα 15 ασθενών, που έλαβε ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 100% του ΚΚ), και μία 13 ασθενών, που έλαβε εικονική διέγερση, στον αριστερό ΡΠΠΜΦ και τον αριστερό πλάγιο κροταφικό φλοιό, κάθε μέρα για 4 εβδομάδες (49). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν πριν, μετά, και έναν μήνα μετά τις συνεδρίες, με τις κλίμακες ADAS-Cog, MMSE, Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III), ADL, και Neuropsychiatric Inventory (NPI). Οι ασθενείς που έλαβαν ΥΣ-ΕΔΜΕ εμφάνισαν βελτιωμένα νοητικά και νευροψυχολογικά σκορ τόσο αμέσως μετά, όσο και έναν μήνα μετά, σε σύγκριση με την εικονική διέγερση. Αντιθέτως, όσοι δεν έλαβαν αληθινό ΕΔΜΕ, είχαν σχετικά σταθερά σκορ πριν και μετά την παρέμβαση, ή βελτιωμένα σε σημαντικά λιγότερους τομείς, λαμβάνοντας μόνο γνωστική εξάσκηση.

Τέλος, οι Sabbagh και συν. (2020) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής, κλινικής δοκιμής φάσης ΙΙΙ, που αφορούσε τον συνδυασμό ΕΔΜΕ με γνωστική εξάσκηση (50). Μελέτησαν έναν αρκετά μεγάλο αριθμό ασθενών με ήπια έως μετρίου βαρύτητας ΝΑ: 59 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αληθινό ΕΔΜΕ (όμοιες παράμετροι με τις προαναφερθείσες μελέτες), και 59 ασθενείς έλαβαν εικονική διέγερση. Μετά την παρέμβαση, οι ασθενείς που είχαν καλύτερα σκορ κατά την έναρξη (ADAS-Cog<30) παρουσίασαν σημαντική βελτίωση με την εφαρμογή αληθινού ΕΔΜΕ σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό ή είχαν σκορ >30. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αληθινό ΕΔΜΕ διατήρησαν τα βελτιωμένα αποτελέσματα τους και στους τρεις μήνες, ενώ όσοι έλαβαν εικονική διέγερση επέστρεψαν στα σκορ που είχαν πριν την έναρξη των παρεμβάσεων. Παράλληλα, τα σκορ της κλίμακας CGIC παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην ομάδα του αληθινού ΕΔΜΕ κατά την αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε στους 3 μήνες. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι μόνο 16% όσων έλαβαν αληθινό ΕΔΜΕ παρουσίασαν επιδείνωση στα σκορ της κλίμακας CGIC, σε σύγκριση με 41,8% στην ομάδα της εικονικής διέγερσης, ενώ μόνο 11% όσων είχαν σκορ της

κλίμακας ADAS-Cog <30 κατά την έναρξη επιδεινώθηκαν, σε σύγκριση με 40% για την ίδια υπο-ομάδα για όσους έλαβαν εικονική διέγερση.

Συνοπτικά, προκύπτει ότι ο συγκεκριμένος συνδυασμός ΕΔΜΕ με γνωστική εξάσκηση είναι αποτελεσματικός, αφού όλες οι διαθέσιμες μελέτες ανέφεραν θετικές επιδράσεις στην απόδοση ασθενών με ΝΑ, οι οποίες φαίνεται να διατηρούνται και σε βάθος χρόνου. Αποτελεί άρα, ενδεχομένως, μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος, κατά την οποία οι περιοχές του εγκεφάλου που αντιστοιχούν στις επηρεασμένες νοητικές λειτουργίες των ασθενών, διεγείρονται με ΥΣ-ΕΔΜΕ όσο αυτοί λαμβάνουν την αντίστοιχη γνωστική εξάσκηση. Επιπλέον, μπορεί να συνοδεύσει την φαρμακευτική αγωγή, οδηγώντας πιθανά σε ακόμα μεγαλύτερη βελτίωση. Αρκετές έρευνες συνέκριναν τον βαθμό βελτίωσης που παρατηρήθηκε με την παρέμβαση τους, με τον βαθμό βελτίωσης (με τις ίδιες κλίμακες) που περιγράφεται στις έρευνες αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών σκευασμάτων, του ΕΔΜΕ, και της γνωστικής εξάσκησης ξεχωριστά, και ανέφεραν ότι ο συνδυασμός τους ήταν πιο αποτελεσματικός. Ανεξάρτητα αυτών, περισσότερες έρευνες, ιδανικά τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, και με ομάδα ελέγχου, χρειάζονται προκειμένου να διαλευκανθούν καλύτερα οι επιδράσεις του ΕΔΜΕ και να ταυτοποιηθούν επακριβώς οι βέλτιστες παράμετροι που εξασφαλίζουν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα.

Παράλληλα, το συγκεκριμένο πρωτόκολλο πρέπει να συγκριθεί άμεσα με απλούστερα πρωτόκολλα προκειμένου να αποδειχθεί η υπεροχή του, δεδομένου ότι μελέτες που συμπεριέλαβαν μόνο τον ΡΠΠΜΦ κατέληξαν σε εξίσου ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε μία τέτοια μελέτη που πραγματοποιήθηκε, συγκρίθηκε ο ΥΣ-ΕΔΜΕ (5 Hz, ένταση 100% του ΚΚ) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ με τις έξι περιοχές που αναφέρθηκαν πιο πάνω, για 3 εβδομάδες (51). Δέκα ασθενείς με ΝΑ υπεβλήθησαν σε ΕΔΜΕ στον ΡΠΠΜΦ, και 9 στις έξι περιοχές, και εκτιμήθηκαν πριν, αμέσως μετά, και έναν μήνα μετά τις συνεδρίες με τις κλίμακες ADAS-Cog, MMSE, CGI, καθώς και άλλες που αφορούν συμπεριφορικά και καταθλιπτικά συμπτώματα. Και στις δύο ομάδες σημειώθηκε βελτίωση αμέσως μετά την παρέμβαση και κατά την παρακολούθηση της πορείας τους, ενώ δεν εντοπίστηκαν διαφορές στις επιμέρους κλίμακες. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές υποστήριζαν ότι η θετική επίδραση που παρατηρήθηκε με το πιο περίπλοκο πρωτόκολλο οφείλεται στη διέγερση του ΡΠΠΜΦ, που συμβάλλει σημαντικά στην συνδεσιμότητα των δικτύων του εγκεφάλου. Ωστόσο, η έρευνα αυτή δεν συμπεριέλαβε τη γνωστική εξάσκηση που συνδυάζεται συνήθως με τη διέγερση των έξι περιοχών, η σημασία της οποίας δεν θα πρέπει να υποτιμάται (6). Αναγνωρίζοντας την πολυπλοκότητα του πρωτοκόλλου NeuroAD™ και τα στοιχεία που δείχνουν ότι μόνο η διέγερση του ΡΠΠΜΦ αρκεί για να παράγει τα επιθυμητά αποτελέσματα, οι Bagattini και συν. (2020) διερεύνησαν περαιτέρω τον συνδυασμό του ΕΔΜΕ στις έξι περιοχές με τη γνωστική εξάσκηση, καθώς και τον ΕΔΜΕ στον

αριστερό ΡΠΠΜΦ μόνο (52). Διεξήγαγαν μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, όπου 27 ασθενείς με αμνησιακή ήπια νοητική διαταραχή (ΗΝΔ) ή με ήπια έως μετρίου βαρύτητας ΝΑ έλαβαν γνωστική εξάσκηση αμέσως μετά από συνεδρία ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 100% του ΚΚ ηρεμίας) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ, και 23 ασθενείς έλαβαν την ίδια γνωστική εξάσκηση μετά από εικονικό ΕΔΜΕ. Το λογισμικό RehaCom χρησιμοποιήθηκε για τη γνωστική εξάσκηση σε υπολογιστή, εστιάζοντας στην μνήμη συσχέτισης προσώπου-ονόματος. Οι συνεδρίες πραγματοποιούνταν 5 ημέρες την εβδομάδα για 4 εβδομάδες, και οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στην αρχή, και μετά από 4 και 12 εβδομάδες, με τις κλίμακες MMSE και GDS, και άλλες δοκιμασίες ειδικές για συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες, όπως η μνήμη, η γλώσσα, η προσοχή, η χωρική αντίληψη και η πράξη. Η γνωστική εξάσκηση βελτίωσε σημαντικά την απόδοση των ασθενών στη δοκιμασία συσχέτισης προσώπου-ονόματος, ενώ ο ΕΔΜΕ παρείχε σημαντικά επιπρόσθετα οφέλη στην μνήμη συσχέτισης, με τη βελτίωση αυτή να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ηπιότερη νόσο και περισσότερα χρόνια εκπαίδευσης. Οι ασθενείς που έλαβαν αληθινό ΕΔΜΕ παρουσίασαν ακόμα πιο βελτιωμένη οπτικοχωρική αντίληψη, για την οποία δεν διενεργήθηκε γνωστική εξάσκηση, από αυτούς που έλαβαν εικονική διέγερση, η οποία διατηρήθηκε κατά την εκτίμησή τους στις 12 εβδομάδες. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει ότι ο ΕΔΜΕ μπορεί να αποτελεί ένα εξαιρετικό πρόσθετο στη γνωστική εξάσκηση. Ωστόσο, δεδομένου ότι και οι δύο ομάδες έλαβαν γνωστική εξάσκηση, δεν παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες για την ανεξάρτητη αποτελεσματικότητα του ΕΔΜΕ, όπως οι έρευνες που παρατέθηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Επομένως, περισσότερες έρευνες που θα συγκρίνουν τα διάφορα πρωτόκολλα ΕΔΜΕ, καθώς και την αλληλεπίδρασή του με τη γνωστική εξάσκηση είναι απαραίτητο να διεξαχθούν.

2.3 Άλλες περιοχές/πρωτόκολλα

Οι Koch και συν. (2018) παρακολούθησαν ασθενείς με προδρομική ΝΑ ώστε να ερευνήσουν την επίδραση της διέγερσης του προσφηνοειδούς λόβιου. Αποτελεί μία περιοχή του βρεγματικού λοβού που θεωρείται ότι εμπλέκεται στα μνημονικά ελλείμματα στα αρχικά στάδια της ΝΑ, λόγω δυσλειτουργίας στη σύνδεση μεγάλων νευρωνικών δικτύων (53). Σε αυτή τη διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης, επτά ασθενείς υπεβλήθησαν σε ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 100% του ΚΚ ηρεμίας) στο προσφηνοειδές λόβιο αμφοτερόπλευρα, σε 10 ημερήσιες συνεδρίες μέσα σε δύο εβδομάδες, και άλλοι επτά ασθενείς έλαβαν εικονική διέγερση. Μετά τις δύο εβδομάδες, οι ασθενείς μετέβησαν στην αντίθετη ομάδα. Σημειωτέων, η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε βιοδείκτες για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της προδρομικής ΝΑ, και έναν συνδυασμό ΕΔΜΕ και ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος για να σκιαγραφήσει τις νευροφυσιολογικές επιδράσεις της διέγερσης. Η αξιολόγηση των νοητικών λειτουργιών

πραγματοποιήθηκε με την κλίμακα Alzheimer's Disease Cooperative Study Preclinical Alzheimer Cognitive Composite, πριν και μετά κάθε πρωτόκολλο δύο εβδομάδων. Η μελέτη επεσήμανε ότι η διέγερση βελτίωσε σημαντικά την επεισοδιακή μνήμη, ενώ διαφορές στις υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες δεν παρατηρήθηκαν ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν κανονικό ΕΔΜΕ ή εικονική διέγερση. Όσον αφορά τις νευροφυσιολογικές μετρήσεις, ο ΕΔΜΕ φάνηκε να ενισχύει τις λειτουργικές διασυνδέσεις μεταξύ του προσφηνοειδούς λόβιου και των μέσων μετωπιαίων περιοχών. Αυξημένη δραστηριότητα στο προσφηνοειδές λόβιο έχει συσχετιστεί με τη μνημονική ανάκληση, ενώ μειωμένη δραστηριότητα παρατηρείται κατά την κωδικοποίηση αναμνήσεων. Αυτή η φυσιολογική «αναστροφή κωδικοποίησης/ ανάκλησης» φαίνεται ότι δεν είναι ιδιαίτερα αποδοτική σε ηλικιωμένα άτομα με εναπόθεση αμυλοειδούς στο ΚΝΣ (54). Επομένως, η ενίσχυση της λειτουργίας του προσφηνοειδούς λόβιου μέσω του ΥΣ-ΕΔΜΕ αναμενόμενα οδήγησε στη βελτίωση της μνημονικής ικανότητας που παρατηρήθηκε στη μελέτη.

Η ομάδα της Avirame και συν. (2016) μελέτησε τον εν τω βάθει ΕΔΜΕ (ETB-ΕΔΜΕ), μία μέθοδο που χρησιμοποιεί έναν ιδιαίτερο τύπο πηνίου (τύπου H) που καταλήγει σε βαθύτερες φλοιικές περιοχές, σε μία προσπάθεια να διεγερθεί ο προμετωπιαίος φλοιός (ΠΜΦ) ασθενών με ΝΑ (55). Έντεκα ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας ΝΑ έλαβαν 20 συνεδρίες ETB-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 100-120% του ΚΚ) στον ΠΜΦ αμφοτερόπλευρα, και αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες Mindstreams (MS) και ACE πριν και μετά το πρωτόκολλο. Βελτίωση παρουσιάστηκε στο 60% των ασθενών για τα σκορ MS και στο 77% για τα σκορ ACE, με τη βελτίωση να πλησιάζει την στατιστική σημαντικότητα. Κατά την ανεξάρτητη ανάλυση έξι ασθενών με βαρύτερη νόσο, η βελτίωση έφτασε το επίπεδο της σημαντικότητας. Επιπρόσθετα, σημαντική βελτίωση παρουσίασαν οι οπτικοχωρικές ικανότητες, με την προσοχή και τις επιτελικές λειτουργίες να προσεγγίζουν παρομοίως τη στατιστική σημαντικότητα. Πρόσφατα, οι Leocani και συν. (2021) αξιολόγησαν τις επιδράσεις του πηνίου τύπου H2, που στοχεύει ευρύτερα τον μετωποβρεγματικό φλοιό αμφοτερόπλευρα (56). Κατά τη μελέτη, είκοσι οκτώ ασθενείς με ΝΑ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ΥΣ-ETB-ΕΔΜΕ (10Hz, ένταση 120% του ΚΚ ηρεμίας), ή εικονική διέγερση, 3 συνεδρίες ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες, και μετά μία συνεδρία διατήρησης ανά εβδομάδα για άλλες τέσσερις εβδομάδες. Αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες ADAS-Cog, MMSE, BDI-II (Beck Depression Inventory scale-II), και CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) στην αρχή, στις 4, στις 8, και στις 16 εβδομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν τη διέγερση εμφάνισαν, σε σύγκριση με την αρχική αξιολόγηση, βελτιωμένα σκορ ADAS-Cog στις 4 και 8 εβδομάδες αλλά όχι στις 16, δύο μήνες δηλαδή αφότου είχαν ολοκληρωθεί οι συνεδρίες διατήρησης. Οι υπόλοιπες κλίμακες δεν εμφάνισαν σημαντικές αλλαγές.

Η ομάδα της Anderkova και συν. (2015) πραγματοποίησαν μία ενδιαφέρουσα μελέτη για την επίδραση της ατροφίας του εγκεφάλου στην αποδοτικότητα του ΕΔΜΕ (57). Επιστράτευσαν 20 ασθενείς με ήπια ΝΑ και πραγματοποίησαν 3 συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ (10Hz, ένταση 90% του ΚΚ ηρεμίας): μία στη δεξιά κατώτερη μετωπιαία έλικα (ΚΜΕ), μία στη δεξιά ανώτερη κροταφική έλικα (ΑΚΕ), και μια με εικονική διέγερση, σε τυχαία σειρά, με παύση τουλάχιστον μίας μέρας μετά τη μετάβαση από το ένα είδος στο άλλο. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με τα τεστ Trail Making Test (TMT), Stroop Test (ST), Complex Visual Scene Encoding Task (CVSET) και την κλίμακα MMSE πριν και μετά από κάθε συνεδρία. Σημαντική βελτίωση παρουσιάστηκε στο λεκτικό τμήμα του ST μετά από τον ΕΔΜΕ και στις δύο περιοχές, με τη διέγερση της ΚΜΕ να οδηγεί και σε βελτίωση της απόδοσης στο TMT. Αυτό αποδεικνύει ουσιαστικά καλύτερη δυνατότητα προσοχής και αυξημένη ψυχοκινητική ταχύτητα. Όσον αφορά την ατροφία, οι ασθενείς εμφάνισαν χαρακτηριστικά πρότυπα ατροφίας, και ένα συγκεκριμένο πρότυπο ατροφίας της φαιάς ουσίας συσχετίστηκε με μειωμένη αποτελεσματικότητα του ΕΔΜΕ στο λεκτικό τμήμα του ST. Αυτό φανερώνει ότι πολλές παράμετροι ενδέχεται να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του ΕΔΜΕ και την απόκριση των ασθενών σε αυτόν. Παρόμοιες έρευνες συμβάλλουν στην ταξινόμηση των ασθενών και τον εντοπισμό αυτών που θα επωφεληθούν περισσότερο από την παρέμβαση.

Οι Zhao και συν. (2017) τυχαιοποίησαν 30 ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαρύτητας ΝΑ: 17 ασθενείς έλαβαν ΥΣ-ΕΔΜΕ (20Hz, η ένταση δεν προσδιορίστηκε) σε 3 εγκεφαλικές περιοχές (βρεγματικά P3/P4, κροταφικά T5/T6 και σε μία τρίτη περιοχή που δεν προσδιορίστηκε) ή εικονική διέγερση, σε ημερήσιες συνεδρίες για 6 εβδομάδες (58). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες MoCA, ADAS-Cog, MMSE και το τεστ World Health Organization University of California-Los Angeles, Auditory Verbal Learning Test (WHOUCLA AVLT), πριν, αμέσως μετά, και έξι εβδομάδες μετά το πρωτόκολλο. Τα σκορ στα ADAS-Cog, MMSE και WHO-UCLA AVLT βελτιώθηκαν σημαντικά 6 εβδομάδες μετά την παρέμβαση, ενώ τα σκορ MoCA βελτιώθηκαν σημαντικά για τους ασθενείς με ήπια νόσο. Παράλληλα, όταν οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο συγκρίθηκαν μεμονωμένα, τα ADAS-Cog σκορ τους δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ αυτών που έλαβαν αληθινή ή εικονική διέγερση.

Δύο ερευνητικές ομάδες δημοσίευσαν πρόσφατα τα αποτελέσματά τους σχετικά με τη διέγερση του αριστερού βρεγματικού φλοιού στη ΝΑ. Οι Jia και συν. (2021) μελέτησαν τη συγκεκριμένη φλοιική περιοχή, διότι εμφανίζει τις ισχυρότερες συνδέσεις με τον ιππόκαμπο (59). Τυχαιοποίησαν 69 ασθενείς σε δύο ομάδες, μία που έλαβε ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 100-110% του ΚΚ), και μία εικονική διέγερση, σε ημερήσιες συνεδρίες δύο εβδομάδων. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες MMSE, PVLΤ, και CDR πριν και μετά την παρέμβαση. Όσοι έλαβαν τη διέγερση εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στα σκορ PVLΤ σε σύγκριση με

την εικονική διέγερση. Σε σύγκριση με τα αρχικά σκορ, και οι 2 ομάδες εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στο PVLT, η οποία ήταν μεγαλύτερη για την ομάδα της αληθινής διέγερσης, όπου καταγράφηκε σημαντική βελτίωση και στα σκορ MMSE. Η βελτίωση της ομάδας εικονικής διέγερσης ενδεχομένως να οφείλεται σε ένα φαινόμενο placebo, ή στη συνεχιζόμενη λήψη σκευασμάτων ενίσχυσης της νοητικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου. Ομοίως, η ομάδα του Hanoglu και συν. (2021) υπέβαλε 15 ασθενείς με ΝΑ σε 10 συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz) του αριστερού βρεγματικού φλοιού μέσα σε δύο εβδομάδες, και τους αξιολόγησε με κλίμακες και δοκιμασίες όπως τις MMSE, GDS, και Boston Naming Test (60), πριν και μετά το πρωτόκολλο. Μολονότι δεν παρατηρήθηκαν μεγάλες αλλαγές στη γενικότερη απόδοση, στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε στην οπτικοχωρική μνήμη. Παράλληλα, μέτρησαν τα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα BDNF (brain-derived neurotrophic factor) και αντιοξειδωτικών παραγόντων, και τα ανίχνευσαν αυξημένα μετά τη διέγερση.

Τέλος, πρόσφατα δημοσιεύθηκε η αθροιστική εμπειρία δώδεκα χρόνων χρήσης ΥΣ-ΕΔΜΕ (10-15 Hz, ένταση 90% του ΚΚ) σε ασθενείς με ΝΑ ή ήπια νοητική διαταραχή (ΗΝΔ) (περισσότερες έρευνες για την ΗΝΔ θα παρουσιαστούν παρακάτω) σε ένα κέντρο των ΗΠΑ (61). Εβδομήντα τέσσερις ασθενείς με ΝΑ ή ΗΝΔ αξιολογήθηκαν πριν και μετά από τουλάχιστον έξι συνεδρίες ΕΔΜΕ μέσα σε ένα έτος, στοχεύοντας περιοχές όπως οι έλικες Wernicke και Broca, ο αριστερός και δεξιός κροταφικός φλοιός, και ο αριστερός και δεξιός ΡΙΠΠΜΦ. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, δηλαδή ασθενείς της βάσης δεδομένων National Alzheimer's Coordinating Center, οι ασθενείς που έλαβαν συνεδρίες ΕΔΜΕ είχαν καλύτερες επιδόσεις αναφορικά με τις δοκιμασίες COWAT animal score και Boston 30-item naming test. Αυτή η έρευνα μολονότι δεν παρέχει επί τούτου πληροφορίες για έναν συγκεκριμένο τύπο ΕΔΜΕ, αναδεικνύει συνολικά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του, μιας και από τους συνολικά 253 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΕΔΜΕ επί κάποιας ένδειξης, 11 εμφάνισαν κάποια παρενέργεια, αλλά κανείς δεν διέκοψε εξαιτίας της.

3. ΗΠΙΑ ΝΟΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΚΑΙ ΓΗΡΑΣ

Ορισμένες μελέτες έχουν συμπεριλάβει ασθενείς με ήπια νοητική διαταραχή (ΗΝΔ). Σε αυτή τη διαταραχή, τα άτομα παρουσιάζουν διαταραχή μνήμης είτε υποκειμενική είτε αντικειμενική, αλλά όχι σε βαθμό που να διαταράσσει τις καθημερινές τους δραστηριότητες ή να πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια για άνοια. Ωστόσο, ένα διόλου ευκαταφρόνητο ποσοστό ασθενών με ΗΝΔ αναπτύσσουν στην πορεία άνοια, και κυρίως ΝΑ (62). Συνεπώς, μελέτες σε αυτή την ομάδα ασθενών έχουν ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου πως στοιχειοθετούνται νοητικά ελλείμματα, και η νόσος συχνά αποτελεί ένα προστάδιο της άνοιας. Δύο σχετικές μελέτες παρουσιάστηκαν στις προηγούμενες ενότητες.

Η πρώτη αναφορά προήρθε από την ομάδα του Cotelli και συν. (2012), που περιέγραψαν έναν 81-χρονο ασθενή με αμνησιακή ΗΝΔ που υπεβλήθη σε ΥΣ-ΕΔΜΕ (20Hz, ένταση 100% του ΚΚ) (63). Αρχικά πραγματοποιήθηκαν 2 συνεδρίες online τύπου για να καθοριστεί η περιοχή που θα διεγείροταν μετέπειτα. Διαπίστωσαν ότι μόνο η διέγερση του αριστερού κατώτερου βρεγματικού λοβού (ΚΒΛ) βελτίωνε την ακρίβεια στη διενέργεια της δοκιμασίας συσχέτισης προσώπου-ονόματος (ΔΣΠΟ, Face-Name Association Test). Επομένως, ο ασθενής έλαβε 10 συνεδρίες στην περιοχή αυτή μέσα σε δύο εβδομάδες. Με το πέρας αυτών των 2 εβδομάδων, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην απόδοση κατά τη ΔΣΠΟ, και αυτή η βελτίωση της μνημονικής ικανότητας διατηρήθηκε κατά την αξιολόγηση του ασθενούς μετά από 24 εβδομάδες. Η ομάδα της Eliasova και συν. (2014) τυχαιοποίησαν 10 ασθενείς με αμνησιακή ΗΝΔ/ΝΑ σε δύο ομάδες: μία έλαβε αληθινό ΥΣ-ΕΔΜΕ (10Hz, ένταση 90% του ΚΚ) στην δεξιά ΚΜΕ, και μία έλαβε εικονική διέγερση (64). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με τα τεστ TMT-A και -B, που ελέγχουν την ταχύτητα οπτικοχωρικής επεξεργασίας και την ικανότητα νοητικής ευελιξίας αντίστοιχα, ST, και CVSET, πριν και μετά τη διέγερση. Ο ΕΔΜΕ βελτίωσε σημαντικά την απόδοση και στα δύο σκέλη του TMT, υποδηλώνοντας καλύτερη προσοχή και ψυχοκινητική ταχύτητα. Η ομάδα της Drumond Marra και συν. (2015) διεξήγαγε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη, συμπεριλαμβάνοντας 34 ηλικιωμένους ασθενείς με ΗΝΔ, που είτε υπεβλήθησαν σε 10 συνεδρίες ενεργού ΥΣ-ΕΔΜΕ (10Hz, ένταση 110% του ΚΚ) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ (15 ασθενείς), είτε στην αντίστοιχο εικονική διέγερση (19 ασθενείς) (65). Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στην αρχή, αμέσως μετά την παρέμβαση, και έναν μήνα μετά. Βελτίωση στην καθημερινή μνήμη, όπως αυτή αξιολογήθηκε με το τεστ Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT), παρατηρήθηκε στην ομάδα του ενεργού ΕΔΜΕ, η οποία διατηρήθηκε και μετά το πέρας του ενός μηνός.

Η ομάδα των Gy και συν. (2021) επιχείρησε να αναδείξει τη συνέργεια του ΕΔΜΕ και της γνωστικής διέγερσης (cognitive stimulation), μια σειρά από τεχνικές και στρατηγικές με στόχο τη νοητική ενδυνάμωση, στα πλαίσια της ΗΝΔ (66). Τυχαιοποίησαν 11 ασθενείς με ΗΝΔ που έλαβαν ΥΣ-ΕΔΜΕ (5 Hz, ένταση 100% του ΚΚ) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ, και 11 εικονική διέγερση. Στην πρώτη φάση της έρευνας, οι ασθενείς έλαβαν 30 συνεδρίες μέσα σε 10 εβδομάδες, μαζί με γνωστική διέγερση. Μετά από έναν μήνα χωρίς κάποια παρέμβαση, προχώρησαν στη δεύτερη φάση, όπου οι ασθενείς άλλαξαν ομάδες αληθινής και εικονικής διέγερσης, και επανέλαβαν διασταυρούμενα την πρώτη φάση. Αξιολογήθηκαν στην αρχή και στο τέλος των φάσεων, με πληθώρα κλιμάκων, όπως MMSE, MoCA, GDS, και NEUROPSI Brief Neuropsychological Test Battery. Διαφορές στα MoCA σκορ μεταξύ των δύο ομάδων ανιχνεύθηκαν κατά την έναρξη της δεύτερης φάσης. Τα επιμέρους σκορ των ομάδων φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αρχής-τέλους της δεύτερης φάσης, για

αυτούς που έλαβαν στην πρώτη φάση εικονική διέγερση, και μεταξύ τέλους πρώτης και αρχής-τέλους δεύτερης, για όσους έλαβαν τη διέγερση στην πρώτη φάση. Οι δοκιμασίες μνήμης και προσοχής εμφάνισαν διαφορές μεταξύ αρχής και τέλους για τις ομάδες, στις φάσεις που η εκάστοτε έλαβε την αληθινή διέγερση. Συνοπτικά, φάνηκε ότι ο συνδυασμός γνωστικής διέγερσης και ΕΔΜΕ μπορεί να βελτιώσει πολλαπλά νοητικά πεδία στην ΗΝΔ.

Οι Padala και συν. (2018) μελέτησαν την επίδραση του ΥΣ-ΕΔΜΕ (10Hz, ένταση 120% του ΚΚ) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ από 9 ασθενείς με ΗΝΔ, για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά του στην απάθεια, μία σημαντική νευροσυμπεριφορική συνιστώσα από πολλές νευροεκφυλιστικές παθήσεις (67). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να υποβληθούν είτε σε αληθινό ΕΔΜΕ είτε σε εικονική διέγερση για 10 συνεδρίες σε 2 εβδομάδες, και μετά από έναν μήνα μετέβησαν στην αντίθετη ομάδα. Η απάθεια, οι επιτελικές λειτουργίες και η νόηση αξιολογήθηκαν στην αρχή, μετά τις παρεμβάσεις, και μετά την παύση του ενός μήνα. Σημαντική βελτίωση παρουσιάστηκε σε όλους αυτούς τους τομείς μετά τη διέγερση με αληθινό ΕΔΜΕ, υποδηλώνοντας ότι ο ΕΔΜΕ μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο στη διαχείριση της απάθειας, μιας κατάστασης εγγενώς δύσκολης να αντιμετωπιστεί φαρμακευτικά (68).

Σε μία προσπάθεια να κατανοηθούν οι μηχανισμοί της αποτελεσματικότητας του ΕΔΜΕ, και οι επιδράσεις του στις νευρωνικές διασυνδέσεις, οι Cui και συν. (2019) συμπεριέλαβαν 25 ασθενείς με ΗΝΔ (21 ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο) στην διπλή τυφλή τους μελέτη, με ομάδα ελέγχου (69). Ως στόχο της διέγερσης έθεσαν τον δεξιό ΡΠΠΜΦ. Αποτελεί μέρος του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας/αυτόματης λειτουργίας (ΔΠΛ, default mode network), μίας συστάδας λειτουργικώς συνδεδεμένων περιοχών του εγκεφάλου, που φαίνεται να παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα λειτουργίας κατά τη διάρκεια διαδικασιών που απαιτούν προσοχή και συγκέντρωση, και που πιθανότητα αντικατοπτρίζουν την ενδογενή οργάνωση του εγκεφάλου (70). Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς είτε υπεβλήθησαν σε ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 90% του ΚΚ ηρεμίας) ή σε εικονική διέγερση για δύο εβδομάδες (5 ημέρες ανά εβδομάδα), και αξιολογήθηκαν αμέσως μετά, καθώς και δύο μήνες μετά την ολοκλήρωσή του, με τις κλίμακες MMSE, ACE-III, GDS, μεταξύ άλλων δοκιμασιών για συγκεκριμένους νοητικούς τομείς. Φάνηκε ότι ο αληθινός ερεθισμός βελτίωσε την άμεση και καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση, και η βελτίωση διατηρήθηκε και στην αξιολόγηση μετά από δύο μήνες. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκε και fMRI (functional magnetic resonance imaging, λειτουργική μαγνητική τομογραφία) για να εκτιμηθεί η δραστηριότητα μεταξύ περιοχών του ΔΠΛ, και βρέθηκε ότι οι ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας στην αρχή, ανταποκρίθηκαν καλύτερα στην παρέμβαση.

Τέλος, δύο μελέτες συμπεριέλαβαν ηλικιωμένα άτομα, η μία υγιή και η άλλη άτομα με μνημονικά ελλείμματα. Το φυσιολογικό γήρας επισύρει μια σειρά από παθολογικές αλλοιώσεις

που ομοιάζουν με ΝΑ, όπως η δυσλειτουργία του ενδοπλασματικού δικτύου (71), και επομένως, η επίδραση του ΕΔΜΕ σε ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζει κάποιο ενδιαφέρον και ως προς τη μελέτη της άνοιας.

Οι Kim και συν. (2012) μελέτησαν έναν υγιή γηράσκοντα πληθυσμό καθώς, βάσει του συλλογισμού τους, οι δράσεις του ΕΔΜΕ δεν είχαν μελετηθεί σε τέτοια άτομα (72). Άτομα με συμπαρομαρτούντα νοσήματα έχουν συμπεριληφθεί συχνότερα στις μελέτες της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, μολονότι το φυσιολογικό γήρας έχει και αυτό συσχετιστεί με λανθασμένες διαδικασίες επιλογής, μεγαλύτερα ελλείμματα προσοχής μετά από έκθεση σε ερεθίσματα που δεν σχετίζονται με την εκάστοτε πράξη, και άλλες διαταραχές των νοητικών λειτουργιών (73). Επομένως, οι ερευνητές τοποθέτησαν 8 ηλικιωμένους στην ομάδα που έλαβε ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz) στο αριστερό ΡΠΠΜΦ για 5 συνεχόμενες ημέρες, και άλλους 8 στην ομάδα της εικονικής διέγερσης. Χρησιμοποίησαν το ST για να αξιολογήσουν την προσοχή και τον έλεγχο των πολλαπλών ερεθισμάτων, μία μέρα πριν και μετά την παρέμβαση. Αυτοί που υπεβλήθησαν σε αληθινό ΕΔΜΕ εμφάνισαν βελτίωση στη διενέργεια της δοκιμασίας, δείχνοντας ότι ο ΕΔΜΕ μπορεί να έχει θετικές επιδράσεις ακόμη και στο φυσιολογικό γήρας (72). Οι Solé-Padullés και συν. (2006) μελέτησαν 40 άτομα άνω των 50, που ανέφεραν μνημονικές δυσκολίες αλλά είχαν μνημονική απόδοση στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα, μη πληρώντας κριτήρια διάγνωσης άνοιας (74). Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ΥΣ-ΕΔΜΕ (10Hz, ένταση 80% του ΚΚ) στον δεξιό και αριστερό ΡΠΠΜΦ, και σε μία ομάδα εικονικής διέγερσης, ενώ αξιολογήθηκαν με το FNAT τεστ σε offline σχεδιασμό. Μόνο όσοι έλαβαν αληθινό ΕΔΜΕ εμφάνισαν στατιστικά σημαντική πρόοδο στη μνήμη συσχέτισης. Περαιτέρω ανάλυση με fMRI ανέδειξε την συμμετοχή συμπληρωματικών περιοχών του δεξιού προμετωπιαίου και του οπίσθιου εγκεφαλικού φλοιού και των δύο ημισφαιρίων, φανερώντας ότι ο ΕΔΜΕ ενίσχυσε την ενεργοποίηση αυτών των συμπληρωματικών περιοχών για να διευκολύνει τις μνημονικές λειτουργίες.

Συνολικά, οι έρευνες αυτές τεκμηριώνουν ότι ο ΕΔΜΕ μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμος και αποτελεσματικός στη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών ακόμη και για υγιή άτομα ή για άτομα με ήπιες δυσκολίες. Επιπλέον μελέτες σε άτομα με ΗΝΔ/μνημονικά ελλείμματα και σε ομάδες ελέγχου με τη χρήση πρωτοκόλλων ΕΔΜΕ, θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποσαφηνίσουν εάν ο ΕΔΜΕ σαν πρόωμη παρέμβαση δύναται να προλάβει ή να καθυστερήσει μία πλήρη άνοια.

4. ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗ ΑΝΟΙΑ

Η μετωποκροταφική άνοια (ΜΚΑ), όπως προαναφέρθηκε, φέρει δυο βασικούς υπότυπους, τον συμπεριφορικό τύπο (ΣΜΚΑ) και την πρωτοπαθή προϊούσα αφασία (ΠΠΑ), η οποία με τη σειρά

της ταξινομείται σε τρεις αναγνωρισμένους υπότυπους, τη μη ρέουσα-αγραμματική (non-fluent/agrammatic) ΠΠΑ (ΜΡΑΠΠΑ), τη σημασιακή (semantic variant) ΠΠΑ (ΣΠΠΑ), και τη λογοπενική (logopenic variant) ΠΠΑ (ΛΠΠΑ) (12, 75). Αποτελεσματική θεραπεία δεν διατίθεται για τη συγκεκριμένη μορφή άνοιας.

Οι Finocchiaro και συν. (2006) πρώτοι δημοσίευσαν τη χρήση ΥΣ-ΕΔΜΕ (20Hz, ένταση 90% του ΚΚ) σε έναν 60χρονο ασθενή με ΠΠΑ, με ατροφία σε αμφοτέρους μετωποκροταφικούς λοβούς, εντονότερη αριστερά (76). Ο ασθενής υπεβλήθη σε δύο συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ πάνω από τον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό και σε μία συνεδρία εικονικής διέγερσης, και αξιολογήθηκε με πολυάριθμα μνημονικά και γλωσσικά τεστ πριν και μετά τις συνεδρίες. Φάνηκε ότι η παραγωγή ρημάτων ενισχύθηκε σημαντικά με την αληθινή διέγερση. Παρομοίως, η ομάδα του Trebbastoni δημοσίευσε άλλο ένα περιστατικό ασθενούς με ΠΠΑ που εμφάνιζε φωνολογικά λάθη, ελαττωματική ανάκληση λέξεων και επανάληψη προτάσεων, μαζί με ατροφία γύρω από την σχισμή του Sylvius, στον οποίο εφαρμόστηκε εν τω βάθει ΥΣ-ΕΔΜΕ (20Hz, ένταση 100% του ΚΚΗ) και εικονική διέγερση στον αριστερό ΡΠΠΜΦ (77). Έλαβε 10 συνεδρίες ΕΔΜΕ μέσα σε δύο εβδομάδες και αντίστοιχα δέκα εικονικές συνεδρίες, και αξιολογήθηκε πριν και μετά τις συνεδρίες με μια ποικιλία από δοκιμασίες που αφορούσαν τις λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού, της γλώσσας, και της οπτικοχωρικής αντίληψης. Στατιστικά σημαντική βελτίωση μετά τη διέγερση παρατηρήθηκε στον τομέα της γλώσσας. Αυτά τα δύο περιστατικά φανερώνουν ότι στην ΠΠΑ, ο ΕΔΜΕ φαίνεται να βελτιώνει επιλεκτικά τη γλώσσα, που αποτελεί τη λειτουργία που πλήττεται περισσότερο στην ΠΠΑ.

Οι Antczak και συν. (2018) διεξήγαγαν μια πιλοτική μελέτη πάνω στη χρήση του ΥΣ-ΕΔΜΕ στην ΜΚΑ (11). Εννέα ασθενείς με ΣΜΚΑ, ένας με ΜΡΑΠΠΑ και ένας με προϊούσα ΜΡΑΠΠΑ υπεβλήθησαν σε 10 συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 90% του ΚΚ ηρεμίας) στον ΡΠΠΜΦ αμφοτερόπλευρα, και αξιολογήθηκαν γνωστικά και συμπεριφορικά πριν και μετά τη θεραπεία με τις κλίμακες CGIS, HDRS 21 αντικειμένων, GDS, Frontal Assessment Battery (FAB), και MoCA. Μετά την παρέμβαση, τα συνολικά MoCA σκορ, οι οπτικοχωρικές δεξιότητες, και τα επιμέρους σκορ του Stroop Test (χρόνος ανάγνωσης, αριθμός λαθών) βελτιώθηκαν. Επιπρόσθετα, δύο από τους τρεις ασθενείς που εκδήλωναν παράλληλα ήπια κατάθλιψη φάνηκαν να εμφανίζουν φυσιολογικά ψυχομετρικά σκορ μετά, ενώ η σοβαρή κατάθλιψη ενός ακόμα ασθενούς εν τέλει χαρακτηρίστηκε ως ήπια. Ομοίως, οι Margolis και συν. (2019) συνέκριναν τον ΕΔΜΕ στον αριστερό και στον δεξιό ΡΠΠΜΦ, υποβάλλοντας 8 ασθενείς με ήπια ή μεσαίας βαρύτητας ΜΚΑ σε 2 συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ (20 Hz, ένταση 90% του ΚΚ), όπου κάθε φορά λάμβαναν πρώτα εικονική διέγερση, και μετά αληθινή διέγερση είτε στον αριστερό, είτε στον δεξιό ΡΠΠΜΦ (78). Ταυτόχρονα με τη διέγερση, οι ασθενείς εκτελούσαν και γλωσσικές δοκιμασίες (online σχεδίαση), ενώ αξιολογήθηκαν με την κλίμακα

MoCA πριν και αμέσως μετά τις συνεδρίες. Συνολικά, η διέγερση του αριστερού ΡΠΠΜΦ εμφάνισε στατιστικά σημαντικά βελτίωση σε ορισμένες δοκιμασίες, ενώ η διέγερση του δεξιού δεν είχε καμία επίδραση. Ωστόσο, βελτίωση στα MoCA σκορ παρατηρήθηκε και στις 2 διεγέρσεις.

Πρόσφατα, η ομάδα της Pytel και συν. (2021) δημοσίευσε τα αποτελέσματα της διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης μελέτης διασταυρούμενης μετάβασης που συμπεριέλαβε 20 ασθενείς με ΠΠΑ, 14 με ΜΡΑΠΠΑ και 6 με ΣΜΚΑ (79). Σε αυτή τη μελέτη, ο στόχος της διέγερσης επιλέχθηκε ανάλογα με τον ασθενή, και η αξιολόγηση συμπεριέλαβε ποικίλες γλωσσικές δοκιμασίες, την κλίμακα ACE-III, Caregiver's και Patient's clinical impression of change (0-10), πριν και μετά το πέρας των συνεδριών (δύο μήνες). Ωστόσο, δεν ήταν διαθέσιμες περισσότερες λεπτομέρειες για το πρωτόκολλο. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι η παρέμβαση βελτίωσε σημαντικά την αυτόματη παραγωγή λόγου, τις γλωσσικές και νοητικές αποδόσεις, τα σκορ απάθειας και κατάθλιψης, καθώς και την επιβάρυνση των φροντιστών.

Σε αυτό το σημείο είναι χρήσιμο να αναφερθεί ότι έχει δημοσιευθεί μία μεγαλύτερη, τυχαιοποιημένη έρευνα για τη χρήση ενός διαφορετικού μέσου εγκεφαλικής διέγερσης, του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού (80). Συμμετείχαν πενήντα πέντε ασθενείς και 15 προσυμπτωματικά άτομα σε συνδυασμό με την ομάδα εικονικού ελέγχου, και ως στόχος της διέγερσης τέθηκε ο αριστερός προμετωπιαίος φλοιός. Βελτίωση αναφορικά με βαθμολογίες σε κλινικές κλίμακες και σε συμπεριφορικά συμπτώματα παρατηρήθηκε μετά την αληθινή παρέμβαση και στις δύο ομάδες, μαζί με μία ενίσχυση της ενδοφλοιικής συνδεσιμότητας. Αυτή η έρευνα μολονότι υπερβαίνει τους σκοπούς της παρούσας ανασκόπησης, επιδεικνύει ότι η μη επεμβατική εγκεφαλική διέγερση μπορεί να αποτελέσει μια πολύ χρήσιμη εναλλακτική αντιμετώπιση της ΜΚΑ.

Τέλος, πρόσφατα, η ομάδα του Neri και συν. (2021) δημοσίευσε δύο ακόμα περιστατικά ασθενών με ΛΠΠΑ, που υπεβλήθησαν σε 10 συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 100% του ΚΚ ηρεμίας) στην αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα, μαζί με λογοθεραπεία, και αξιολογήθηκαν πριν, αμέσως μετά, και έναν μήνα μετά την παρέμβαση, με τα Boston Naming Test (BNT), Token Test, Phonemic and Semantic Fluency Tests, Forward Digit Span Test, και κάποια τμήματα του BADA Battery (81). Αμέσως μετά την παρέμβαση, και οι δύο ασθενείς εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις στη γλωσσική τους ικανότητα, αλλά έναν μήνα μετά το πέρας των συνεδριών, οι αποδόσεις τους επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα, ή και επιδεινώθηκαν περαιτέρω σε συγκεκριμένα πεδία, όπως η ανάγνωση και η κατονομασία αντικειμένων. Επομένως, στη ΜΚΑ ενδέχεται οι θετικές επιδράσεις του ΕΔΜΕ να απαιτούν συχνότερες συνεδρίες για τη διατήρησή τους.

Αυτά τα προκαταρκτικά στοιχεία συνηγορούν υπέρ της πιθανότητας ο ΕΔΜΕ, και ιδιαίτερα ο ΥΣ-ΕΔΜΕ στον ΡΠΠΜΦ, να αναδειχθεί στο μέλλον σημαντική μέσο στην αντιμετώπιση της ΜΚΑ. Φυσικά, οι ολιγάριθμες διαθέσιμες έρευνες και αναφορές περιστατικών δεν επαρκούν για να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα. Το πεδίο αυτό αναμφίβολα χρειάζεται περαιτέρω έρευνα, ειδικά αν αναλογιστεί κανείς ότι η εν λόγω νόσος επηρεάζει συχνά και σχετικά νέα άτομα που περιορίζονται σημαντικά στις καθημερινές τους λειτουργίες, χωρίς να υπάρχει διαθέσιμη φαρμακευτική αγωγή.

5. ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΟΙΑ

Ο δεύτερος συχνότερος τύπος άνοιας σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι η αγγειακή άνοια (ΑΑ), η οποία αλληλοεπικαλύπτεται με τη ΝΑ σε πολλούς ασθενείς. Παρουσιάζει κοινά παθοφυσιολογικά στοιχεία με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, όπου διατίθεται εκτεταμένη έρευνα αναφορικά με τον ΕΔΜΕ (82). Ωστόσο, οι έρευνες για τον ΕΔΜΕ στην ΑΑ είναι λιγοστές.

Δύο ζωικά μοντέλα της ΑΑ έχουν δείξει ότι ο ΧΣ-ΕΔΜΕ (0,5 Hz) και ο ΥΣ-ΕΔΜΕ (5 Hz) βελτίωσαν σημαντικά τη μάθηση και τη μνήμη, αυξάνοντας την πυκνότητα των χολινεργικών νευρώνων και του BDNF στην περιοχή CA1 του ιπποκάμπου (7, 83). Αναφορικά με τους ανθρώπους, μόνο δύο περιστατικά έχουν δημοσιευθεί μέχρι πρότινος (84). Δύο ασθενείς με ΑΑ υπεβλήθησαν σε 40 συνεδρίες ενός διαθέσιμου πρωτοκόλλου ΕΔΜΕ στο Μεξικό, του οποίου οι παράμετροι δεν διευκρινίστηκαν περαιτέρω, και αξιολογήθηκαν στην αρχή και δυο μήνες μετά το πέρας της παρέμβασης. Η πρώτη ασθενής επέδειξε μία βελτίωση 7 βαθμών στην κλίμακα MMSE, καμία γλωσσική δυσχέρεια, και καλύτερες κοινωνικές αλληλεπιδράσεις. Η δεύτερη ασθενής επέδειξε μια βελτίωση 10 βαθμών στην κλίμακα MMSE, με βελτιωμένες κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και καθημερινή λειτουργικότητα.

Δύο ακόμα έρευνες συμπεριέλαβαν άτομα με νόσο των εγκεφαλικών αγγείων που ωστόσο δεν πληρούσαν τα κριτήρια για διάγνωση άνοιας. Στη προγενέστερη μελέτη (85), επτά τέτοιοι ασθενείς με ήπια επιτελική δυσλειτουργία, τυχαιοποιήθηκαν και διασταυρώθηκαν, για να λάβουν είτε ΥΣ-ΕΔΜΕ (10 Hz, ένταση 100% του ΚΚ) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ ή στον αριστερό κινητικό φλοιό σαν ομάδα ελέγχου. Υπεβλήθησαν σε μία συνεδρία κάθε φορά με ένα κενό μεσοδιάστημα τριών ημερών, και αξιολογήθηκαν με ποικίλα νευροψυχολογικά τεστ, όπως το TMT και το ST, με έμφαση στην ψυχοκινητική ταχύτητα, τη μνήμη, και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Η μόνη στατιστικά σημαντική βελτίωση μετά τη διέγερση του ΡΠΠΜΦ παρατηρήθηκε στο ST, δηλαδή στην ταχύτητα επεξεργασίας και την προσοχή. Ωστόσο, αυτή η έρευνα αφορούσε ένα μικρό αριθμό ασθενών, ενώ ένα φαινόμενο δοκιμής-επαναδοκιμής, που βελτιώνει τις απόδοσεις μέσω εξοικείωσης με τη δοκιμασία, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι

Sedlackova και συν. (2011) συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους επτά ασθενείς με ΗΝΔ αγγειακού τύπου χωρίς άνοια, τους οποίους υπέβαλαν σε ΥΣ-ΕΔΜΕ (10Hz, 100% ένταση ΚΚ ηρεμίας) και ΧΣ-ΕΔΜΕ (1Hz, ένταση 100% ΚΚ ηρεμίας) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ, και χρησιμοποίησαν τη διέγερση του κινητικού φλοιού σαν ομάδα ελέγχου, σε διασταυρούμενη μετάβαση (86). Ποικίλα σύντομα νευροψυχολογικά τεστ χρησιμοποιήθηκαν, όπως το ΤΜΤ. Ωστόσο, σε κανένα δεν μπόρεσε να επιτευχθεί κάποια βελτίωση για οποιαδήποτε από τις παρεμβάσεις στον ΡΠΠΜΦ.

Εν τέλει είναι σαφές ότι υπάρχουν λιγοστές έρευνες στην ΑΑ, γεγονός που μελλοντικά πρέπει να επιλυθεί, δεδομένου ότι η ΑΑ πλήττει μεγάλο αριθμό ατόμων χωρίς διαθέσιμη αποτελεσματική αντιμετώπιση.

6. ΑΝΟΙΑ ΣΩΜΑΤΙΩΝ LEWY

Η ΑΣΛ αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη νευροεκφυλιστική άνοια μετά την ΝΑ, και περιλαμβάνει την άνοια με σωματία Lewy (ΑμΣΛ) και την άνοια της Νόσου Πάρκινσον (ΑΝΠ). Ο ΕΔΜΕ έχει εκτενώς μελετηθεί στα πλαίσια της νόσου Πάρκινσον (ΝΠ), ενώ μία πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέφερε ότι ο ΕΔΜΕ μπορεί να έχει θετική επίδραση στις γνωστικές επιδόσεις στη ΝΠ (87). Βάσει των ομοιοτήτων μεταξύ της ΑΣΛ και της ΝΠ, και της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για την αποτελεσματικότητα του ΕΔΜΕ στις ψυχιατρικές διαταραχές (88), έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ο ΕΔΜΕ μπορεί να είναι επίσης ωφέλιμος στην ΑΣΛ (10). Ωστόσο, μόνο μία έρευνα έχει μελετήσει τον ΕΔΜΕ στην ΑΣΛ, και εστίασε στην κατάθλιψη (89). Έξι ασθενείς με ΑμΣΛ και κατάθλιψη ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή, υπεβλήθησαν σε 10 ημερήσιες συνεδρίες ΥΣ-ΕΔΜΕ (1Hz, ένταση 110% ΚΚ) στον δεξιό ΡΠΠΜΦ και ΥΣ-ΕΔΜΕ (10Hz, ένταση 100% ΚΚ) στον αριστερό ΡΠΠΜΦ. Αξιολογήθηκαν με την κλίμακα HAL-D πριν και μετά την παρέμβαση, και φάνηκε να υπάρχει μια σημαντική βελτίωση στα καταθλιπτικά συμπτώματα.

Μία επιπλέον έρευνα διερεύνησε τις δυνατότητες του ΕΔΜΕ στην ΑΝΠ (90). Οι ερευνητές τυχαίοποίησαν 33 ασθενείς με ΑΝΠ ώστε να λάβουν είτε ΥΣ-ΕΔΜΕ (20Hz, ένταση 90% του ΚΚ ηρεμίας) (18 ασθενείς), στην περιοχή ελέγχου των άνω άκρων στον κινητικό φλοιό αμφοτέρων των ημισφαιρίων για δύο εβδομάδες (5 μέρες ανά εβδομάδα), είτε εικονική διέγερση (15 ασθενείς). Οι ασθενείς έλαβαν επιπρόσθετα μηνιαίες συνεδρίες διατήρησης για 3 μήνες. Αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες MoCA, MMSE, CDR, Memory and Executive Screening (MES), και Instrumental Activity of Daily Living (IADL). Οι ερευνητές επέλεξαν τον κινητικό φλοιό, θεωρώντας ότι με τη βελτίωση στην ικανότητα να κινείται ο ασθενής πιο ελεύθερα στο περιβάλλον, θα βελτιωνόταν και η νόηση, ενώ ο κινητικός φλοιός φαίνεται να συμμετέχει και σε κάποιες γνωστικές διεργασίες, όπως η οπτικοποίηση της κίνησης, η προσοχή, και η γλώσσα (91). Μια μικρή μόνο βελτίωση παρατηρήθηκε τόσο στα σκορ των MMSE, MoCA και IADL,

όσο και στην κινητική λειτουργία. Ωστόσο, στις συνεδρίες διατήρησης δεν ανιχνεύθηκε πρόοδος, ενώ οι αυξημένες επιδόσεις στα σκορ MoCA και CDR συσχετίστηκαν σημαντικά με την κινητική βελτίωση. Επομένως, είναι πιθανό αυτά τα αποτελέσματα να αντανακλούν την επίδραση του κινητικού φλοιού στις γνωστικές διεργασίες.

7. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΕΞΕΛΙΞΗ

Κατά την αναζήτηση στην ιστοσελίδα clinicaltrials.gov, (τελευταία αναζήτηση στις 21 Δεκεμβρίου 2021) με τις λέξεις-κλειδιά “dementia” και “rTMS”, προέκυψαν 40 μελέτες. Από αυτές, εξαιρέθηκαν όσες έχουν δημοσιευμένα ευρήματα, όσες δεν αφορούσαν ΕΔΜΕ, όσες δεν ήταν σχετικές ή δεν περιελάμβαναν θεραπευτική παρέμβαση, καθώς και μία έρευνα που ανακλήθηκε. Εν τέλει, παρέμειναν 29 που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Μελέτες σε εξέλιξη, σχετικά με τη χρήση του ΕΔΜΕ στην άνοια (ιστότοπος clinicaltrials.gov).

Αριθμός Μελέτης	Τύπος Άνοιας	Λεπτομέρειες
NCT02621424	ΗΝΔ*/NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Μάιος 2021, ενεργός, δεν εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, διασταυρούμενης μετάβασης, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: ΡΠΠΜΦ • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, επίπεδα BDNF στο ENY • Πρώτα αποτελέσματα: ασφαλές, πιθανότατα μη στατιστικά σημαντική βελτίωση
NCT04823819	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Μάιος 2021 • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Συνδυασμός ΕΔΜΕ και άμεσου διακρανιακού ερεθισμού • Στόχος: αριστερός ΡΠΠΜΦ • Μετρήσεις: νοητική απόδοση
NCT04263194	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Αύγουστος 2020, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης

		<ul style="list-style-type: none"> • Στόχος: σημεία-κλειδιά του ΔΠΛ και του κεντρικού επιτελικού δικτύου, σε εξατομικευμένη προσέγγιση • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, νευρωνική συνδεσιμότητα και πλαστικότητα, παράμετροι μαγνητικής τομογραφία
NCT04562506	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Σεπτέμβριος 2020, αναφέρεται ολοκληρωμένη • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: χρήση πηνίου τύπου H, αμφοτερόπλευρος ΡΗΠΜΦ • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, νευροψυχολογικά συμπτώματα
NCT04042532	NA πρώιμης έναρξης	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Απρίλιος 2021, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, διασταυρούμενης μετάβασης, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Μετρήσεις: νοητική απόδοση
NCT04045990	ΗΝΔ, λογοπενική ΠΠΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Νοέμβριος 2020, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, διασταυρούμενης μετάβασης, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: γωνιώδης έλικα για την ΗΝΔ, οπίσθια κάτω μετωπιαία έλικα για την ΠΠΑ • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, λειτουργική συνδεσιμότητα
NCT01894620	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Φεβρουάριος 2021 • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, διασταυρούμενης μετάβασης, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, ποιότητα ύπνου • Πρώτα αποτελέσματα: Πιθανώς νοητική βελτίωση, δεν πραγματοποιήθηκε η έρευνα της ποιότητας του ύπνου

NCT02537496	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Φεβρουάριος 2019 • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: ΡΠΠΜΦ αμφοτερόπλευρα • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, μνήμη, νευροπλαστικότητα ΡΠΠΜΦ, εγκεφαλογραφικές μετρήσεις
NCT01481961	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: 2015, αναφέρεται ολοκληρωμένη • Ανοιχτή μελέτη • Στόχος: αριστερός ΡΠΠΜΦ • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, κατάθλιψη
NCT04263194	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Αύγουστος 2020 • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: μέρη του ΔΠΛ (αρ. ΡΠΠΜΦ, αρ. κατώτερος βρεγματικός λοβός) • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, νευρωνική συνδεσιμότητα, πλαστικότητα, απεικονιστικές παράμετροι
NCT01292382	ΗΝΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: 2011, άγνωστη κατάσταση • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, FDG-PET
NCT04698928	ΑΝΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Απρίλιος 2021, ενεργός, εγγράφει ασθενείς • Ανοιχτή κλινική • Στόχος: συμπληρωματική κινητική περιοχή • Μετρήσεις: νοητική απόδοση
NCT05138588	ΑΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Πρώτη ενημέρωση: Δεκέμβριος 2021 • Στόχος: φλοιός της νήσου • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, διασταυρούμενης μετάβασης, με ομάδα ελέγχου (νιακός λοβός)

		<ul style="list-style-type: none"> • Μετρήσεις: εγκεφαλογραφικές παράμετροι
NCT04431401	ΠΠΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Ιούνιος 2020 • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, νευρωνική συνδεσιμότητα, παράμετροι Positron Emission Tomography
NCT03270137	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Δεκέμβριος 2020, έχουν κατατεθεί αποτελέσματα • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: σύγκριση αρ. ΡΠΠΜΦ με 6 περιοχές ενδιαφέροντος (πρωτόκολλο NeuroAD™) • Μετρήσεις: νοητική απόδοση
NCT02908815	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Φεβρουάριος 2021, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: ΡΠΠΜΦ • Μετρήσεις: νοητική απόδοση
NCT01885806	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Ιούνιος 2013 • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: αριστερός ΡΠΠΜΦ • Μετρήσεις: απάθεια, νοητική απόδοση
NCT05102045	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Νοέμβριος 2021, ολοκληρωμένη • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: αμφοτερόπλευρος ΡΠΠΜΦ, συνδυασμός με αεροβική άσκηση • Μετρήσεις: παράμετροι μαγνητικής τομογραφίας, νοητική απόδοση, νευροψυχολογικά συμπτώματα,

		ισορροπία, κινητικότητα
NCT03153540	ΜΡΑΠΠΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Ιανουάριος 2021, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, διασταυρούμενης μετάβασης, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: κατώτερη μετωπιαία έλικα • Μετρήσεις: ασφάλεια, ανοχή τεχνικής, νοητική απόδοση, παράμετροι ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και μαγνητικής τομογραφίας
NCT02346708	ΑΝΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Φεβρουάριος 2021, ολοκληρωμένη • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: αριστερός ΡΠΠΜΦ • Αρχικά αποτελέσματα: βελτίωση νοητικής απόδοσης, λίγες ανεπιθύμητες επιδράσεις
NCT04294888	ΝΑ/πρόδρομο στάδιο ΝΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Μάρτιος 2020, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, διασταυρούμενης μετάβασης, με έλεγχο εικονικής διεγερσης • Στόχος: σημεία του ΔΠΛ • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, νευρωνική συνδεσιμότητα
NCT04754152	ΝΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Μάιος 2021, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: διέγερση θήτα έκρηξης • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, νευροψυχολογικά συμπτώματα, παράμετροι μαγνητικής τομογραφίας
NCT04549155	ΗΝΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Μάιος 2021, δεν εγγράφει

		<p>ακόμα ασθενείς</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ανοιχτή μελέτη με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: σημεία νευρωνικών δικτύων • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, παράμετροι μαγνητικής τομογραφίας
NCT03665831	Γήρας	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Σεπτέμβριος 2021, εγγράφει ασθενείς • Ανοιχτή μελέτη • Στόχος: αρ. ΡΠΠΜΦ, πηνίο τύπου Η • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, κατάθλιψη, παράμετροι εγκεφαλογραφήματος και μαγνητικής τομογραφίας
NCT04866979	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Απρίλιος 2021, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: αρ. ΡΠΠΜΦ, σύγκριση διαλείπουσας και συνεχόμενης διέγερσης θήτα έκρηξης • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, νευρωνική συνδεσιμότητα, νευροψυχολογικά συμπτώματα
NCT04555941	ΗΝΔ/πρώιμη NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Οκτώβριος 2020, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: διαλείπουσα διέγερση θήτα έκρηξης • Μετρήσεις: νοητική απόδοση, νευροψυχολογικά συμπτώματα, παράμετροι μαγνητικής τομογραφίας
NCT04440891	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Τελευταία ενημέρωση: Απρίλιος 2021, εγγράφει ασθενείς • Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης • Στόχος: συνδυασμός με εικονική πραγματικότητα

		<ul style="list-style-type: none"> Μετρήσεις: νοητική απόδοση, παράμετροι μαγνητικής τομογραφίας
NCT03612622	NA	<ul style="list-style-type: none"> Τελευταία ενημέρωση: Φεβρουάριος 2021, ολοκληρωμένη Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης Στόχος: διαλείπουσα διέγερση θήτα έκρηξης Μετρήσεις: νοητική απόδοση, νευροψυχολογικά συμπτώματα
NCT04012346	ΗΝΔ στα πλαίσια NA	<ul style="list-style-type: none"> Τελευταία ενημέρωση: Ιούνιος 2019 Τυχαιοποιημένη, τυφλή, με έλεγχο εικονικής διέγερσης Στόχος: διαλείπουσα διέγερση θήτα έκρηξης, επίδραση γονότυπων APOE4 στην απόκριση στον ΕΔΜΕ Μετρήσεις: νοητική απόδοση, παράμετροι μαγνητικής τομογραφίας

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ΕΔΜΕ αποτελεί μελλοντικά μια πολλά υποσχόμενη παρέμβαση για την αντιμετώπιση πληθώρας νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών. Σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, έλαβε επίπεδο σύστασης Β για τη χρήση του σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, κυρίως στη ΝΠ και την πολλαπλή σκλήρυνση (88), και με ενδεχόμενη επέκταση στη ΝΑ και τις υπόλοιπες άνοιες, καθώς διέπονται από κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (92). Επιπρόσθετα, οι εν λόγω παθήσεις χαρακτηρίζονται από γνωστική έκπτωση (93, 94), όπου ο ΕΔΜΕ έχει επίσης διερευνηθεί σαν θεραπευτική επιλογή (16, 87).

Στη διαθέσιμη βιβλιογραφία, η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών για τον ΕΔΜΕ και την άνοια εστίασαν στη ΝΑ, καθώς είναι ο συχνότερος τύπος άνοιας. Ωστόσο, η έλλειψη ερευνών και για τους υπόλοιπους τύπους καθιστά απαραίτητη την περαιτέρω έρευνα και προς αυτή την κατεύθυνση, δεδομένης της πληθώρας των ασθενών που πάσχουν από τις υπόλοιπες μορφές άνοιας.

Αναφορικά με τη ΝΑ, οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι ο ΥΣ-ΕΔΜΕ είναι ωφέλιμος τόσο στην γνωστική απόδοση, εκτιμημένη με μεγάλη ποικιλία από κλίμακες, όσο και στην ευρύτερη λειτουργικότητα και στην ποιότητα ζωής. Παράλληλα, ο ΥΣ-ΕΔΜΕ, σε σύγκριση με

τον ΧΣ-ΕΔΜΕ, φαίνεται πως βελτιώνει ακόμα και τα συμπεριφορικά προβλήματα της ΝΑ, οδηγώντας και σε βελτίωση της καθημερινής λειτουργικότητας (95).

Ο ΡΠΠΜΦ αποτέλεσε το κύριο σημείο ενδιαφέροντος στη σχετική βιβλιογραφία, είτε κατά αποκλειστικότητα είτε με τη συμμετοχή του σε πρωτοκόλλα με πολλαπλές φλοιικές περιοχές. Ωστόσο, η υπεροχή ενός πιο σύνθετου πρωτοκόλλου που περιλαμβάνει πολλαπλές φλοιικές περιοχές και όχι αποκλειστικά τον ΡΠΠΜΦ δεν έχει αποδειχθεί ακόμα. Ένα διαθέσιμο σύστημα που συμπεριλαμβάνει ΕΔΜΕ σε έξι περιοχές ενδιαφέροντος σε συνδυασμό με την αντίστοιχη γνωστική εξάσκηση μελετήθηκε σε αρκετές δημοσιεύσεις, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (5, 43-48, 50). Μόνο μία μελέτη συνέκρινε τον ΕΔΜΕ στον ΡΠΠΜΦ με το εν λόγω πρωτόκολλο, και δεν ανίχνευσε κάποια διαφορά στην αποτελεσματικότητα (51). Ωστόσο, αυτή η μελέτη δεν συμπεριέλαβε τη γνωστική εξάσκηση του εμπορικού πρωτοκόλλου, οπότε το εάν τα οφέλη αυτού του συστήματος απορρέουν από την γνωστική εξάσκηση και όχι από τον ΕΔΜΕ πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω.

Ο ρόλος του δεξιού ΡΠΠΜΦ δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Θεωρείται ότι επηρεάζει αρνητικά τη νόηση και τη μνήμη, καθώς η αναστολή του μέσω ΧΣ-ΕΔΜΕ φάνηκε να οδηγεί σε βελτίωση της επεισοδιακής μνήμης τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με άνοια (39, 40). Είναι πιθανό, ότι στα πρωτόκολλα που διέγειραν αμφοτέρους τους ΡΠΠΜΦ, τα αναφερόμενα θετικά αποτελέσματα να προέρχονται από την ενίσχυση του αριστερού ΡΠΠΜΦ, που αποτελεί εξέχουσα περιοχή για τη γλώσσα και τη μνήμη (96). Ωστόσο, η μελέτη του Cui και συν. (2019) (69) ανέφερε ότι η ΥΣ-ΕΔΜΕ στον δεξιό ΡΠΠΜΦ κατέληξε σε βελτίωση στην άμεση και καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση, γεγονός που αντικρούει τα υπόλοιπα ευρήματα. Φυσικά υπήρξαν μεθοδολογικές διαφορές, κυρίως στα πρωτόκολλα και τις δοκιμασίες αξιολόγησης, ενώ δεν υπάρχει επαρκής αριθμός ερευνών για να συνοψιστούν και να εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα.

Αρκετές μελέτες αξιολόγησαν τη συνδυαστική επίδραση του ΕΔΜΕ και της γνωστικής εξάσκησης (5, 43-48, 50), αλλά μόνο λιγосτές επιχείρησαν τη σύγκρισή τους και τη μελέτη της μεταξύ τους αλληλεπίδρασης. Η ομάδα του Brem και συν. (2020) έδειξε ότι ο ΕΔΜΕ ήταν απαραίτητος προκειμένου η επίδραση της γνωστικής εξάσκησης να προσεγγίσει το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας (46). Με τον τρόπο αυτό ενισχύεται η υπόθεση ότι ο ΕΔΜΕ είναι ο βασικός παράγοντας που επέδρασε στη βελτίωση της νοητικής απόδοσης, ενώ η γνωστική εξάσκηση απλά είχε ένα παράλληλο συμπληρωματικό όφελος. Αντίθετα, οι Bagattini και συν. (2020) υποστήριξαν το αντίστροφο, καθώς ανέφεραν ότι ο ΕΔΜΕ στον αριστερό ΡΠΠΜΦ είχε έναν συμπληρωματικό ρόλο στη γνωστική εξάσκηση, βελτιώνοντας τη μνήμη συσχέτισης και επιδρώντας θετικά σε τομείς που δεν σχετίζονταν με τη γνωστική εξάσκηση, ανεξάρτητα από την κατανομή σε αληθινή και εικονική διέγερση (52). Ωστόσο, απαιτείται προσεκτική ερμηνεία

των ευρημάτων, καθώς στη μελέτη δεν υπήρχε ομάδα που έλαβε και εικονικό ΕΔΜΕ και εικονική γνωστική εξάσκηση, και έτσι ένα φαινόμενο μάθησης-εξοικείωσης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Μια ενδιαμέση έρευνα των Zhang και συν. (2019) ανέφερε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση και σε περισσότερους τομείς στους ασθενείς που έλαβαν ΕΔΜΕ, ενώ όσοι έλαβαν μόνο γνωστική εξάσκηση είτε δεν εμφάνισαν βελτίωση, είτε εμφάνισαν σε λίγους τομείς (49). Επιπρόσθετα, καμία έρευνα δεν προέβη στη σύγκριση μεταξύ του ΕΔΜΕ ως αποκλειστική θεραπεία με τις υπόλοιπες φαρμακευτικές θεραπείες. Στην πλειοψηφία των μελετών, οι ασθενείς λάμβαναν ήδη κάποιου είδους φαρμακευτική αγωγή για τη ΝΑ, οπότε δεν είναι σαφές εάν ο ΕΔΜΕ μπορεί να χρησιμεύσει ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική αγωγή σε άλλες θεραπείες. Επομένως, μελλοντικές μελέτες απαιτούνται για την άμεση σύγκριση της γνωστικής εξάσκησης, του ΕΔΜΕ, και των φαρμακευτικών σκευασμάτων, και της αναμεταξύ τους αλληλεπίδρασης.

Αξιοσημείωτη θεωρείται επίσης η καλύτερη αποτελεσματικότητα που φαίνεται να έχει ΕΔΜΕ σε πιο πρώιμα στάδια της νόσου. Αρκετές έρευνες έδειξαν ότι ασθενείς σε πιο πρώιμα στάδια (νόσος ήπιας βαρύτητας) ανταποκρίθηκαν καλύτερα στην αγωγή (30, 35, 47, 52, 58). Αυτό αναπαράχθηκε και στην έρευνα του Sabbagh και συν. (2020), όπου ασθενείς με καλύτερα σκορ κατά την αρχική αξιολόγηση εμφάνισαν και μεγαλύτερη βελτίωση με τον ΕΔΜΕ (50). Ακόμα, η ομάδα των Nguyen και συν. ανέφερε ότι μόνο οι ασθενείς με τα υψηλότερα σκορ κατά την αρχική αξιολόγηση κατάφεραν να διατηρήσουν τη βελτίωση που παρατηρήθηκε μετά τη διέγερση, κατά την αξιολόγηση στην παρακολούθηση της πορείας των ασθενών (48). Αυτό το φαινόμενο ενδεχομένως να αντανακλά και τον βαθμό της ατροφίας του παρεγχύματος, η οποία αυξάνεται όσο η νόσος προοδεύει. Έτσι, η ομάδα της Anderkova και συν. (2015) έδειξαν ότι η ατροφία της φαιάς ουσίας επηρέασε αρνητικά τον βαθμό απόκρισης στον ΕΔΜΕ (57). Ως ένας άλλος δείκτης προόδου της νόσου λειτουργεί η συμμετοχή συμπληρωματικών περιοχών για συγκεκριμένες διαδικασίες που μπορεί να ανιχνευθεί με fMRI και αποτελεί έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό (38). Έτσι, οι Cui και συν. (2019) ανέφεραν ότι ασθενείς με ΗΝΔ και χαμηλότερη δραστηριότητα του ΔΠΛ (default mode network) επωφελήθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό από την διέγερση (69). Μόνο μία έρευνα έδειξε ότι η υπο-ομάδα με τη βαρύτερη νόσο εμφάνισε καλύτερα αποτελέσματα με την παρέμβαση (55), ωστόσο χρησιμοποίησε την τεχνική του εν τω βάθει ΔΜΕ, η οποία προσεγγίζει πιο εσωτερικές δομές αλλά με λιγότερη ακρίβεια. Επομένως, αυτή η μέθοδος μπορεί να είναι πιο κατάλληλη για ασθενείς σε πιο προχωρημένα στάδια, όπου τα νευρωνικά δίκτυα εμφανίζουν πιο διάχυτες βλάβες. Χωρίς αμφιβολία, η διαθέσιμη βιβλιογραφία φαίνεται να συμφωνεί ότι οι ασθενείς επωφελούνται σε μεγαλύτερο βαθμό όταν ο ΕΔΜΕ εφαρμόζεται σε πιο αρχικά στάδια, όπου οι γνωστικές λειτουργίες δεν έχουν επιβαρυνθεί σε μεγάλο βαθμό. Αυτό αντανακλάται και από το γεγονός ότι ο ΕΔΜΕ είχε θετικές επιδράσεις και σε ασθενείς με ΗΝΔ, όπως αποδεικνύουν και μετά-αναλύσεις (97), ή σε

άτομα με γενικότερα προβλήματα μνήμης χωρίς διάγνωση άνοιας. Ωστόσο, η συμμετοχή ασθενών με σοβαρότερες μορφές άνοιας είναι πιο περίπλοκη από την μελέτη ασθενών σε πρόδρομα και πρώιμα στάδια. Έτσι, υπάρχει σχετική έλλειψη ερευνών με όμοιους αριθμούς ασθενών με ήπια και σοβαρή ΝΑ. Αναμφισβήτητα, τα ήδη υπάρχοντα αποτελέσματα επισημαίνουν την ανάγκη έγκαιρης και πρώιμης παρέμβασης, προκειμένου να διατηρηθεί ή να βελτιωθεί το επίπεδο νοητικής λειτουργίας. Τα ακριβή πρωτόκολλα και τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των συνεδριών διατήρησης δεν έχουν επαρκώς προσδιορισθεί. Ωστόσο, ο ΕΔΜΕ φαίνεται να αποτελεί μια αξιολογη μελλοντική μέθοδο αντιμετώπισης της νοητικής έκπτωσης στη ΝΑ. Επιπρόσθετα, απαραίτητη καθίσταται η έρευνα του ΕΔΜΕ στην ΗΝΔ, καθώς μπορεί να επιδρά στην πρόληψη ή στην καθυστέρηση της άνοιας.

Ομοίως, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του ΕΔΜΕ δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Δεν αξιολόγησαν όλες οι μελέτες τους ασθενείς μετά το διάστημα των συνεδριών, ενώ όσες το έπραξαν, χρησιμοποίησαν ετερόκλητα χρονικά σημεία, που εκτείνονταν από ένα-δύο μήνες (28, 29, 55), τρεις-τέσσερις μήνες (35, 43, 50), έως και έξι μήνες μετά (48). Η πιο εκτεταμένη μελέτη επιχείρησε ένα πιο εκτεταμένη παρακολούθηση, με χρονικό διάστημα από 10 έως 19 μήνες (30). Ωστόσο, μέσα σε αυτό το διάστημα, πολλοί ασθενείς δεν κατάφεραν να παραστούν στις συνεδρίες παρακολούθησης, ή σταμάτησαν τις συνεδρίες τους. Το γεγονός αυτό επηρεάζει την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας του ΕΔΜΕ στην άνοια, αφού οι ασθενείς είναι εγγενώς δύσκολο να ολοκληρώσουν τη συμμετοχή τους, δεδομένης της μεγάλης ηλικίας τους, και του προχωρημένου σταδίου της νόσου. Ακόμα, η παροχή συνεδριών διατήρησης δεν είναι πάντα εφικτή, διότι οι ασθενείς πρέπει να μεταφερθούν στο κέντρο με τον υλικοτεχνικό εξοπλισμό, κάτι που δεν είναι εύκολο τόσο για τους ασθενείς όσο και τους φροντιστές τους. Ωστόσο, ακόμα και σε αυτά τα μικρά διαστήματα παρακολούθησης, ορισμένα οφέλη της παρέμβασης διατηρήθηκαν (30, 35, 43, 44, 46, 50). Δύο μελέτες ανέφεραν διατήρηση, καθώς και ενίσχυση (48, 50), των θετικών αποτελεσμάτων για ασθενείς με καλύτερες βαθμολογίες στην αρχική αξιολόγηση, γεγονός που ενισχύει περαιτέρω την άποψη ότι ο ΕΔΜΕ είναι πιο αποτελεσματικός σε πρώιμα στάδια νόσου. Μία μελέτη κάλεσε 10 ασθενείς σε δεύτερη φάση, 10 μήνες μετά τις αρχικές συνεδρίες και επανέλαβε το αρχικό πρωτόκολλο (44). Όσοι συμμετείχαν και στο δεύτερο στάδιο φάνηκε να είχαν διατηρημένα ή ακόμα και καλύτερα σκορ από το πρώτο. Αυτό αποδεικνύει ότι αυτοί οι ασθενείς, μολονότι λίγοι, δεν είχαν επιδεινωθεί στο μεσοδιάστημα. Επίσης, μετά το αρχικό εντατικό πρωτόκολλο, συνεδρίες διατήρησης μπορούν να κανονιστούν και μετά από ένα μεγαλύτερο διάστημα, συνδράμοντας στην καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία. Ωστόσο, τα ευρήματα δεν αναπαράχθηκαν σε όλες τις υπάρχουσες μελέτες, καθώς σε άλλες υποστηρίχθηκε ότι η νοητική απόδοση επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα μετά από σχετικά σύντομη διακοπή των συνεδριών

(55). Φυσικά, η χρήση ετερόκλιτων πρωτοκόλλων και προγραμματισμού των συνεδριών δυσχεραίνει την εξαγωγή συμπερασμάτων και ενδέχεται κάθε είδος διέγερσης, ανάλογα με το πηνίο, την ένταση, την περιοχή και τις αρχικές συνεδρίες, να έχει και διαφορετικό βαθμό διατήρησης. Επίσης, το βέλτιστο διάστημα για την διατήρηση ή την ενίσχυση των θετικών αποτελεσμάτων δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί.

Η αναζήτηση μελετών για τους υπόλοιπους τύπους άνοιας παρείχε λιγοστά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, έχουν δημοσιευθεί μόνο δύο περιπτώσεις εφαρμογής του ΕΔΜΕ σε ασθενείς με αγγειακή άνοια, ενώ για τη ΜΚΑ υπάρχουν ελαφρώς περισσότερα αλλά ανεπαρκή δεδομένα. Ο ΕΔΜΕ αποτελεί μία εξαιρετικά ασφαλή τεχνική, με λιγοστές και ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αποδράμουν συνήθως χωρίς να απαιτηθεί περαιτέρω θεραπεία (15). Επιπρόσθετα, σχεδόν σε όλες τις έρευνες, καμία παρενέργεια από όσες παρατηρήθηκαν δεν ήταν αρκετά σοβαρή για να αποχωρήσει ασθενής από το πρωτόκολλο. Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να διεξαχθούν περισσότερες έρευνες με τη χρήση της ασφαλούς αυτής τεχνικής, τόσο για την ΑΑ, που αποτελεί τον δεύτερο συχνότερο τύπο άνοιας, όσο και για τους υπόλοιπους τύπους άνοιας.

Είναι κατανοητό, ότι έρευνες μεγάλης κλίμακας με σημαντικό αριθμό ασθενών δεν είναι εφικτό να διεξαχθούν, καθώς πολλά ερευνητικά κέντρα δεν διαθέτουν τον κατάλληλο εξοπλισμό. Για παράδειγμα, μία πρόσφατη μετά-ανάλυση, βάσει των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού που έθεσε, συμπεριέλαβε 13 από τις μελέτες που αναλύθηκαν στην παρούσα εργασία και αφορούσαν την ΝΑ. Η εν λόγω μελέτη ανέφερε ότι ο ΕΔΜΕ είχε μια στατιστικά σημαντική επίδραση στις νοητικές επιδόσεις, ωστόσο συμμετείχαν συνολικά μόνο 293 ασθενείς (98). Εν προκειμένω, απαιτείται μία πολυκεντρική μελέτη, με τη συμμετοχή όσων κέντρων διαθέτουν κατάλληλο εξοπλισμό, προκειμένου να συγκεντρωθεί σημαντικός αριθμός ασθενών για να προκύψουν αξιόπιστα συμπεράσματα. Φυσικά, είναι προτιμότερες οι τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδες ελέγχου, καθώς και οι κλινικές δοκιμές υψηλής ποιότητας, για να διεξαχθούν ισχυρές αποδείξεις της αποτελεσματικότητας του ΕΔΜΕ. Δυστυχώς, πολλές δημοσιευμένες μελέτες κατά καιρούς, θεωρούνται χαμηλής ποιότητας, όσον αφορά τον ΕΔΜΕ, αλλά και γενικότερα (99, 100), γεγονός που περιορίζει κατά πολύ την ισχύ των αποτελεσμάτων τους. Για παράδειγμα, αρκετές από τις μελέτες αυτής της ανασκόπησης παρουσίαζαν ανεπαρκώς πολλά σημαντικά σημεία της μεθοδολογίας τους. Η τήρηση των αρχών της δήλωσης CONSORT, ως ένα μέσο διασφάλισης της βέλτιστης ποιότητας αναφοράς αποτελεσμάτων και ελαχιστοποίησης των σφαλμάτων, θα πρέπει να αποτελέσει προτεραιότητα των μελλοντικών ερευνών.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εν κατακλείδι, βάσει των διαθέσιμων ως τώρα στοιχείων, ο ΕΔΜΕ, ιδιαίτερα ο ΥΣ-ΕΔΜΕ αποτελεί μια αξιόλογη παρέμβαση για την βελτίωση των συμπτωμάτων της άνοιας, κυρίως της ΝΑ. Η παρέμβαση σε πιο πρώιμα στάδια, ακόμη και πριν την εκδήλωση της ΝΑ ή στα πλαίσια της ΗΝΔ, φαίνεται πως επιφέρει και καλύτερα αποτελέσματα. Ωστόσο, οι παράμετροι του βέλτιστου πρωτοκόλλου δεν έχουν καθοριστεί με ακρίβεια, και απαιτούνται κλινικές μελέτες υψηλής ποιότητας, για να παρέχουν βάσιμες αποδείξεις της αποτελεσματικότητας και πρακτικής εφαρμογής του ΕΔΜΕ. Η έρευνα αναφορικά με τους υπόλοιπους τύπους άνοιας βρίσκεται δυστυχώς σε αρχικά στάδια, σε αντιδιαστολή με νοσολογικές οντότητες με παρόμοιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τύπους άνοιας, όπως η Νόσος Πάρκινσον και τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, όπου παρατηρείται πληθώρα μελετών στη βιβλιογραφία (88). Η εξέλιξη της έρευνας για την αποτελεσματικότητα του ΕΔΜΕ και προς τους υπόλοιπους τύπους άνοιας καθίσταται σημαντική, καθώς ολοένα και αυξάνεται ο αριθμός των ασθενών που χρήζουν εναλλακτικής αντιμετώπισης.

Βιβλιογραφία

1. 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. *Neurobiol Aging*. 2015;36(8):2348-59.
2. Siokas V, Aslanidou P, Aloizou AM, Peristeri E, Stamati P, Liampas I, et al. Does the CD33 rs3865444 Polymorphism Confer Susceptibility to Alzheimer's Disease? *J Mol Neurosci*. 2020;70(6):851-60.
3. Stamati P, Siokas V, Aloizou AM, Karampinis E, Arseniou S, Rakitskii VN, et al. Does SCFD1 rs10139154 Polymorphism Decrease Alzheimer's Disease Risk? *J Mol Neurosci*. 2019;69(2):343-50.
4. Aloizou AM, Siokas V, Vogiatzi C, Peristeri E, Docea AO, Petrakis D, et al. Pesticides, cognitive functions and dementia: A review. *Toxicol Lett*. 2020;326:31-51.
5. Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, Marton RG, Khaigrekht M. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(5):813-9.
6. Nousia A, Siokas V, Aretouli E, Messinis L, Aloizou AM, Martzoukou M, et al. Beneficial Effect of Multidomain Cognitive Training on the Neuropsychological Performance of Patients with Early-Stage Alzheimer's Disease. *Neural Plast*. 2018;2018:2845176.
7. Zhang XQ, Li L, Huo JT, Cheng M, Li LH. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cholinergic activity in the rat hippocampus after vascular dementia. *Neural Regen Res*. 2018;13(8):1384-9.
8. Veitia JFP. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Rehabilitation of Vascular Dementia. Report of 2 Cases. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2019;19.
9. Morrin H, Fang T, Servant D, Aarsland D, Rajkumar AP. Systematic review of the efficacy of non-pharmacological interventions in people with Lewy body dementia. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(3):395-407.
10. Liang X, Liu K, Guo L. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a possible novel therapeutic approach to dementia with Lewy bodies. *Med Hypotheses*. 2010;74(5):877-9.
11. Antczak J, Kowalska K, Klimkowicz-Mrowiec A, Wach B, Kasprzyk K, Banach M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive impairment in frontotemporal dementia: an open-label pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:749-55.

12. Bonner MF, Ash S, Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10(6):484-90.
13. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1(8437):1106-7.
14. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;58(4):208-13.
15. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39.
16. Aloizou AM, Pateraki G, Anargyros K, Siokas V, Bakirtzis C, Liampas I, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS in multiple sclerosis. *Rev Neurosci.* 2021.
17. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron.* 2007;55(2):187-99.
18. Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.* 2010;3(2):95-118.
19. Nasios G, Messinis L, Dardiotis E, Paphathanasopoulos P. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview. *Behav Neurol.* 2018;2018:8584653.
20. Bliss TV, Cooke SF. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66 Suppl 1:3-17.
21. Lenz M, Galanis C, Muller-Dahlhaus F, Opitz A, Wierenga CJ, Szabo G, et al. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses. *Nat Commun.* 2016;7:10020.
22. Luo Y, Yang J, Wang H, Gan Z, Ran D. Cellular Mechanism Underlying rTMS Treatment for the Neural Plasticity of Nervous System in Drosophila Brain. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18).
23. Medina-Fernandez FJ, Escribano BM, Padilla-Del-Campo C, Drucker-Colin R, Pascual-Leone A, Tunes I. Transcranial magnetic stimulation as an antioxidant. *Free Radic Res.* 2018;52(4):381-9.
24. Singh E, Devasahayam G. Neurodegeneration by oxidative stress: a review on prospective use of small molecules for neuroprotection. *Mol Biol Rep.* 2020;47(4):3133-40.
25. Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestmann S, Berardelli A, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res.* 2001;140(4):453-9.
26. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2006;63(11):1602-4.
27. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol.* 2008;15(12):1286-92.
28. Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Zanetti O, Cappa SF, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(7):794-7.
29. Haffen E, Chopard G, Pretalli JB, Magnin E, Nicolier M, Monnin J, et al. A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease. *Brain Stimul.* 2012;5(3):264-6.
30. Rutherford G, Lithgow B, Moussavi Z. Short and Long-term Effects of rTMS Treatment on Alzheimer's Disease at Different Stages: A Pilot Study. *J Exp Neurosci.* 2015;9:43-51.
31. Wu Y, Xu W, Liu X, Xu Q, Tang L, Wu S. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015;27(5):280-8.
32. Li X, Qi G, Yu C, Lian G, Zheng H, Wu S, et al. Cortical plasticity is correlated with cognitive improvement in Alzheimer's disease patients after rTMS treatment. *Brain Stimul.* 2021;14(3):503-10.
33. Teti Mayer J, Masse C, Chopard G, Nicolier M, Bereau M, Magnin E, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Add-On Treatment for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease and Its Impact on Self-Rated Quality of Life and Caregiver's Burden. *Brain Sci.* 2021;11(6).
34. Trojano L, Conson M, Maffei R, Grossi D. Categorical and coordinate spatial processing in the imagery domain investigated by rTMS. *Neuropsychologia.* 2006;44(9):1569-74.
35. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, El Serogy YM, Ali AM. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol.* 2012;259(1):83-92.

36. Bai F, Zhang Z, Watson DR, Yu H, Shi Y, Yuan Y, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry*. 2009;65(11):951-8.
37. Smith GE, Pankratz VS, Negash S, Machulda MM, Petersen RC, Boeve BF, et al. A plateau in pre-Alzheimer memory decline: evidence for compensatory mechanisms? *Neurology*. 2007;69(2):133-9.
38. Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Craik FI. An examination of the effects of stimulus type, encoding task, and functional connectivity on the role of right prefrontal cortex in recognition memory. *Neuroimage*. 2001;14(3):556-71.
39. Turriziani P, Smirni D, Zappala G, Mangano GR, Oliveri M, Cipolotti L. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:62.
40. Turriziani P, Smirni D, Mangano GR, Zappala G, Giustiniani A, Cipolotti L, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Recognition Memory in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2019;72(2):613-22.
41. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001;21(15):RC157.
42. Miniussi C, Cappa SF, Sandrini M, Rossini PM, Rossi S. The causal role of the prefrontal cortex in episodic memory as demonstrated with rTMS. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:312-20.
43. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011;118(3):463-71.
44. Rabey JM, Dobronevsky E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: clinical experience. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(12):1449-55.
45. Brem A-K, Schilberg L, Freitas C, Atkinson N, Seligson E, Pascual-Leone A. P3–293: Effects of cognitive training and rTMS in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9(4S_Part_16):P664-P.
46. Brem AK, Di Iorio R, Fried PJ, Oliveira-Maia AJ, Marra C, Profice P, et al. Corticomotor Plasticity Predicts Clinical Efficacy of Combined Neuromodulation and Cognitive Training in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:200.
47. Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):57-64.
48. Nguyen JP, Suarez A, Kemoun G, Meignier M, Le Saout E, Damier P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurophysiol Clin*. 2017;47(1):47-53.
49. Zhang F, Qin Y, Xie L, Zheng C, Huang X, Zhang M. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(8):1081-94.
50. Sabbagh M, Sadowsky C, Touse B, Agronin ME, Alva G, Armon C, et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020;16(4):641-50.
51. Alcalá-Lozano R, Morelos-Santana E, Cortes-Sotres JF, Garza-Villarreal EA, Sosa-Ortiz AL, Gonzalez-Olvera JJ. Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease. *Brain Stimul*. 2018;11(3):625-7.
52. Bagattini C, Zanni M, Barocco F, Caffarra P, Brignani D, Miniussi C, et al. Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease: rTMS as an add-on treatment. *Brain Stimul*. 2020;13(6):1655-64.
53. Koch G, Bonni S, Pellicciari MC, Casula EP, Mancini M, Esposito R, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2018;169:302-11.
54. Vannini P, Hedden T, Becker JA, Sullivan C, Putcha D, Rentz D, et al. Age and amyloid-related alterations in default network habituation to stimulus repetition. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1237-52.
55. Avirame K, Stehberg J, Todder D. Benefits of Deep Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer Disease: Case Series. *J ECT*. 2016;32(2):127-33.

56. Leocani L, Dalla Costa G, Coppi E, Santangelo R, Pisa M, Ferrari L, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation With H-Coil in Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Front Neurol.* 2020;11:614351.
57. Anderkova L, Eliasova I, Marecek R, Janousova E, Rektorova I. Distinct Pattern of Gray Matter Atrophy in Mild Alzheimer's Disease Impacts on Cognitive Outcomes of Noninvasive Brain Stimulation. *J Alzheimers Dis.* 2015;48(1):251-60.
58. Zhao J, Li Z, Cong Y, Zhang J, Tan M, Zhang H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. *Oncotarget.* 2017;8(20):33864-71.
59. Jia Y, Xu L, Yang K, Zhang Y, Lv X, Zhu Z, et al. Precision Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Left Parietal Cortex Improves Memory in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:693611.
60. Velioglu HA, Hanoglu L, Bayraktaroglu Z, Toprak G, Guler EM, Bektay MY, et al. Left lateral parietal rTMS improves cognition and modulates resting brain connectivity in patients with Alzheimer's disease: Possible role of BDNF and oxidative stress. *Neurobiol Learn Mem.* 2021;180:107410.
61. Tumasian RA, 3rd, Devi G. Off-label transcranial magnetic stimulation in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A twelve-year case series in a single clinic. *Brain Stimul.* 2021;14(4):751-3.
62. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-8.
63. Cotelli M, Calabria M, Manenti R, Rosini S, Maioli C, Zanetti O, et al. Brain stimulation improves associative memory in an individual with amnesic mild cognitive impairment. *Neurocase.* 2012;18(3):217-23.
64. Eliasova I, Anderkova L, Marecek R, Rektorova I. Non-invasive brain stimulation of the right inferior frontal gyrus may improve attention in early Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Sci.* 2014;346(1-2):318-22.
65. Drumond Marra HL, Myczkowski ML, Maia Memoria C, Arnaut D, Leite Ribeiro P, Sardinha Mansur CG, et al. Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Randomized Controlled Study. *Behav Neurol.* 2015;2015:287843.
66. Gy RR, Jv RL, J RG, M LH, L AF, G TC, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation as an enhancer of cognitive stimulation sessions on mild cognitive impairment: Preliminary results. *Psychiatry Res.* 2021;304:114151.
67. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, Jackson AN, Hunter CR, Parkes CM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Res.* 2018;261:312-8.
68. Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctot KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD012197.
69. Cui H, Ren R, Lin G, Zou Y, Jiang L, Wei Z, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Induced Hypoconnectivity Within the Default Mode Network Yields Cognitive Improvements in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Study. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(4):1137-51.
70. Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci.* 2015;38:433-47.
71. Rahman S, Archana A, Jan AT, Minakshi R. Dissecting Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response (UPR(ER)) in Managing Clandestine Modus Operandi of Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:30.
72. Kim SH, Han HJ, Ahn HM, Kim SA, Kim SE. Effects of five daily high-frequency rTMS on Stroop task performance in aging individuals. *Neurosci Res.* 2012;74(3-4):256-60.
73. Cohen RA, Marsiske MM, Smith GE. Neuropsychology of aging. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:149-80.
74. Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, Junque C, Clemente IC, Molinuevo JL, Bargallo N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex.* 2006;16(10):1487-93.
75. Di Stasio F, Suppa A, Berardelli A. Frontotemporal dementia: a neurophysiological study. *Aging (Albany NY).* 2018;10(10):2547-8.
76. Finocchiaro C, Maimone M, Brighina F, Piccoli T, Giglia G, Fierro B. A case study of Primary Progressive Aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. *Neurocase.* 2006;12(6):317-21.

77. Trebbastoni A, Raccach R, de Lena C, Zangen A, Inghilleri M. Repetitive deep transcranial magnetic stimulation improves verbal fluency and written language in a patient with primary progressive aphasia-logopenic variant (LPPA). *Brain Stimul.* 2013;6(4):545-53.
78. Margolis SA, Festa EK, Papandonatos GD, Korthauer LE, Gonsalves MA, Oberman L, et al. A pilot study of repetitive transcranial magnetic stimulation in primary progressive aphasia. *Brain Stimul.* 2019;12(5):1340-2.
79. Pytel V, Cabrera-Martin MN, Delgado-Alvarez A, Ayala JL, Balugo P, Delgado-Alonso C, et al. Personalized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Primary Progressive Aphasia. *J Alzheimers Dis.* 2021;84(1):151-67.
80. Benussi A, Dell'Era V, Cosseddu M, Cantoni V, Cotelli MS, Cotelli M, et al. Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Alzheimers Dement (N Y).* 2020;6(1):e12033.
81. Neri F, Romanella SM, Tomai Pitinca ML, Taddei S, Monti L, Benocci S, et al. rTMS-induced language improvement and brain connectivity changes in logopenic/phonological variant of Primary progressive Aphasia. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(10):2481-4.
82. Leon Ruiz M, Rodriguez Sarasa ML, Sanjuan Rodriguez L, Benito-Leon J, Garcia-Albea Ristol E, Arce Arce S. Current evidence on transcranial magnetic stimulation and its potential usefulness in post-stroke neurorehabilitation: Opening new doors to the treatment of cerebrovascular disease. *Neurologia (Engl Ed).* 2018;33(7):459-72.
83. Wang F, Geng X, Tao HY, Cheng Y. The restoration after repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on cognitive ability of vascular dementia rats and its impacts on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area. *J Mol Neurosci.* 2010;41(1):145-55.
84. Veitia JFP. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Rehabilitation of Vascular Dementia. Report of 2 Cases. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2019(19):14043-6.
85. Rektorova I, Megova S, Bares M, Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci.* 2005;229-230:157-61.
86. Sedlackova S. R, I., Fanfrdlova Z., Rektor I. Neurocognitive Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Cerebrovascular Disease without Dementia. *J Psychophysiol.* 2008(22):14-9.
87. Jiang Y, Guo Z, McClure MA, He L, Mu Q. Effect of rTMS on Parkinson's cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2020;20(1):377.
88. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474-528.
89. Takahashi S, Mizukami K, Yasuno F, Asada T. Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics.* 2009;9(2):56-61.
90. Khedr EM, Mohamed KO, Ali AM, Hasan AM. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive impairment in Parkinson's disease with dementia: Pilot study. *Restor Neurol Neurosci.* 2020;38(1):55-66.
91. Bhattacharjee S, Kashyap R, Abualait T, Annabel Chen SH, Yoo WK, Bashir S. The Role of Primary Motor Cortex: More Than Movement Execution. *J Mot Behav.* 2021;53(2):258-74.
92. Mammana S, Fagone P, Cavalli E, Basile MS, Petralia MC, Nicoletti F, et al. The Role of Macrophages in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Pathways of Alzheimer's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Multiple Sclerosis: Pathogenetic Cellular Effectors and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3).
93. Andravizou A, Siokas V, Artemiadis A, Bakirtzis C, Aloizou AM, Grigoriadis N, et al. Clinically reliable cognitive decline in relapsing remitting multiple sclerosis: Is it the tip of the iceberg? *Neurol Res.* 2020;42(7):575-86.
94. Leung IH, Walton CC, Hallock H, Lewis SJ, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2015;85(21):1843-51.
95. Jiang W, Wu Z, Wen L, Sun L, Zhou M, Jiang X, et al. The Efficacy of High- or Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Adv Ther.* 2021.
96. Goel V. Hemispheric asymmetry in the prefrontal cortex for complex cognition. *Handb Clin Neurol.* 2019;163:179-96.

97. Zhang X, Lan X, Chen C, Ren H, Guo Y. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:723715.
98. 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. *Neurobiol Aging.* 2020;86:1-10.
99. Rikos D, Dardiotis E, Aloizou AM, Siokas V, Zintzaras E, Hadjigeorgiou GM. Reporting Quality of Randomized Controlled Trials in Restless Legs Syndrome Based on the CONSORT Statement. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2019;9.
100. Kodounis M, Liampas IN, Constantinidis TS, Siokas V, Mentis AA, Aloizou AM, et al. Assessment of the reporting quality of double-blind RCTs for ischemic stroke based on the CONSORT statement. *J Neurol Sci.* 2020;415:116938.