

## An Introduction to Neurotechnologies, Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation: Their Applications in the Cognitive Enhancement and Rehabilitation

Mohammad Javad Eslamizade<sup>1,2</sup>, Shahram Behbahanian<sup>3</sup>, Seyed Mohammad Mahdavi<sup>4</sup>, Mohsen Oftadehal<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuroscience, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Institute for Cognitive Science Studies, Institute Boulevard, Pardis City, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Department of Medical Physics, Malek-Ashtar University of Technology, Tehran, Iran

### Article Info:

Received: 27 Mar 2016

Accepted: 10 May 2016

## ABSTRACT

**Introduction:** Non-invasive brain stimulation technologies are a group of powerful tools that are exploited in manipulating functional properties of the brain. These technologies have a relatively long history in cognitive enhancement and rehabilitation, as well as in treating stress and depression. Of these technologies are transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). TMS technology works with producing magnetic fields emitted from a coil over the scalp to induce ion currents; however, in tDCS there is a direct connection of electrodes on the skin over the scalp to inject electrical currents yielding modulation in neural circuits. **Conclusion:** In this review, we reviewed over the literature concerning applications of neurotechnologies, TMS and tDCS, in cognitive enhancement and rehabilitation.

### Key words:

1. Cognition
2. Transcranial Magnetic Stimulation
3. Transcranial Direct Current Stimulation

\***Corresponding Author:** Mohsen Oftadehal

E-mail: [dr.oftadeh@gmail.com](mailto:dr.oftadeh@gmail.com)

## معرفی فناوری‌های تحریک مغناطیسی و راجمجه‌ای و تحریک الکتریکی و راجمجه‌ای: کاربردهای آن‌ها در ارتقاء عملکردهای شناختی و بازتوانی شناختی

محمد جواد اسلامی زاده<sup>۱،۲</sup>، شهرام بهبهانیان<sup>۲</sup>، سید محمد مهدوی<sup>۴</sup>، محسن افتاده حال<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه علوم اعصاب، دانشکده فن آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

<sup>۳</sup>پژوهشگاه علوم شناختی، شهر پردیس، بلوار موسسه، تهران، ایران

<sup>۴</sup>گروه فیزیک پزشکی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران، ایران

### اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۱ اردیبهشت ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۸ فروردین ۱۳۹۵

### چکیده

**مقدمه:** فناوری‌های تحریک‌کننده غیرتهاجمی مغز، ابزاری قدرتمند در تحریک و دستکاری عملکردهای مغزی هستند. استفاده از چنین ابزاری کاربردهای متعددی در افراد سالم به‌منظور ارتقاء قابلیت‌های شناختی و در افراد دچار اختلالات روانپزشکی مانند استرس و افسردگی به‌منظور بازتوانی شناختی دارند. از جمله فناوری‌هایی که سابقه نسبتاً طولانی در بالین دارند تحریک مغناطیسی و راجمجه‌ای و تحریک الکتریکی و راجمجه‌ای را می‌توان نام برد. در فناوری تحریک مغناطیسی و راجمجه‌ای امواج مغناطیسی از یک هسته فلزی که در مجاورت جمجمه قرار می‌گیرد ساطع شده و موجب به جریان افتادن جریان‌ات یونی در بافت عصبی می‌گردد. در فناوری تحریک الکتریکی و راجمجه‌ای الکترودهایی بر روی پوست سر نصب شده و تحریک الکتریکی صورت گرفته و از این طریق موجب دستکاری عملکرد مدارهای عصبی می‌شود. **نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، به معرفی فناوری‌های تحریک مغناطیسی و راجمجه‌ای و تحریک الکتریکی و راجمجه‌ای و کاربردهای آن‌ها در ارتقاء شناختی و بازتوانی شناختی آن‌ها می‌پردازیم.

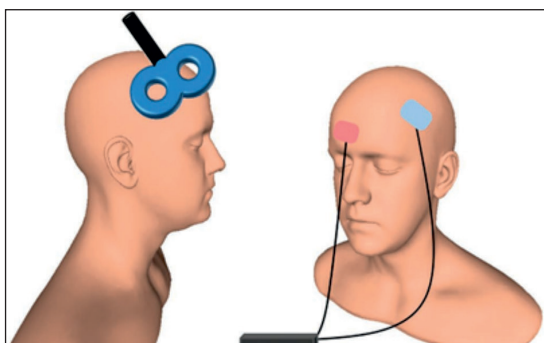
### کلیدواژه‌ها:

۱. شناخت
۲. تحریک مغناطیسی و راجمجه‌ای
۳. تحریک الکتریکی و راجمجه‌ای

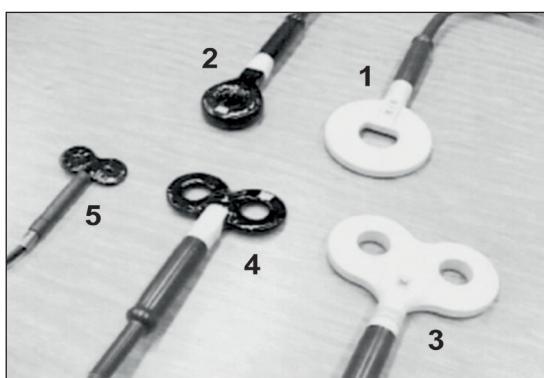
\*نویسنده مسئول: محسن افتاده حال

آدرس الکترونیکی: dr.oftadeh@gmail.com

## مقدمه



**تصویر ۱-** روش‌های عمده غیرتهاجمی در تحریک مغز. تصویر سمت چپ شمایی از هسته شکل-۸ دستگاه TMS را نشان می‌دهد که بر روی سر نصب می‌شود. در این تصویر نحوه قرارگیری آن بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی نشان داده شده است. در سمت راست، شمایی از الکترودهای tDCS دو قطبی را نشان می‌دهد که یکی بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی و الکترود رفرانس بر روی ناحیه سوپرااوربیتال طرف مقابل نصب شده است (۱).



**تصویر ۲-** در بالای تصویر دو هسته از انواع گرد TMS نشان داده شده است که نوع سمت راست در انسان بالغ و نوع سمت چپ برای حیوان و کودکان استفاده می‌شود. در پایین تصویر سه نوع از انواع هسته‌های شکل-۸ نشان داده شده که نوع سمت راست برای انسان بالغ، وسط برای پرمات و کودکان و سمت چپ برای حیوانات کوچک آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲).

## مقدمه‌ای بر TMS و بررسی مکانیسم‌های آن

فناوری TMS در سال ۱۹۸۵ معرفی شد و از آن سال به بعد برای مطالعه نواحی از مغز که در فرایندهای شناختی نقش دارند و همچنین برای درمان اختلالات روانپزشکی و نورولوژی مورد استفاده قرار گرفت. این مطلب به این معنی است که در TMS یک سیم‌پیچ تحریک کننده‌ای<sup>۶</sup> که در مجاورت مجسمه قرار می‌گیرد، میدان مغناطیسی با پالس‌های زمان‌بندی شده تولید شده و این کار باعث القاء جریان‌ات یونی در بافت عصبی می‌شود و در نتیجه تحریک و یا مهار فعالیت عصبی را به دنبال دارد. معمولاً وسعت و عمق ناحیه فعال شده در بافت عصبی حدوداً ۲ تا ۳ سانتی‌متر بوده، بنابراین تنها نواحی از قشر مغز که در مجاورت هسته مغناطیسی قرار گرفته‌اند در معرض میدان مغناطیسی تولید شده قرار خواهند گرفت (۳).

عملکردهای شناختی<sup>۱</sup> به عملکردهایی از مغز گفته می‌شوند که عمدتاً شامل تفکر، ادراک و انواعی از حافظه بوده و از لحاظ تکاملی عمدتاً به دلیل گستردگی قشر مغز در پستانداران و انسان به وجود آمده‌اند (۱). باید گفت که عبارت علوم اعصاب شناختی<sup>۲</sup> در دهه هفتاد میلادی برای این موضوع به وجود آمد که دانشمندان به دنبال واژه‌ای برای شناساندن رابطه قابلیت‌هایی مانند آگاهی<sup>۳</sup>، ادراک و تفکر با فرایندهای سلولی در مغز بودند. البته به لطف ابداع روش‌های نوین تصویربرداری و الکتروفیزیولوژی در دهه‌های اخیر پیشرفت‌های فراوانی در این حوزه حاصل شده است.

در مطالعه حاضر با هدف معرفی دو روش رایج یعنی تحریک مغناطیسی و راجمجه ای (TMS)<sup>۴</sup> و تحریک الکتریکی و راجمجه ای (tDCS)<sup>۵</sup> که با استفاده از آن‌ها می‌توان عملکردهای شناختی را دستخوش دستکاری نمود، انجام شده است. همچنین بر استفاده از قابلیت‌های این دو فناوری در درمان اختلالات شناختی و نیز ارتقاء دادن عملکردهای شناختی مروری خواهیم داشت.

## دستکاری عملکردهای مغزی با استفاده از امواج الکترومغناطیسی

در دو دهه گذشته از دو فناوری TMS و tDCS برای ارتقاء عملکردهای حرکتی و شناختی و همچنین برای درمان اختلالات نورولوژی و روانپزشکی استفاده شده است. با وجود کاربردهای شناخته شده این دو روش، همچنان سؤالات بسیاری درباره مکانیسم‌های پایه و نحوه استفاده از آن‌ها در کاربردهای مختلف باقی مانده است. در سال ۱۸۳۱ دانشمندی به نام فارادی فرایند القاء الکترومغناطیس را تشریح کرد که در آن تغییر میدان مغناطیسی، جریان الکتریکی را در مدارهای الکتریکی القاء می‌کند. امروزه با اتصال یک هسته فلزی به محرک مغناطیسی و مجاور قرار دادن آن بر روی سر می‌توان جریان یونی و فعالسازی مدارهای عصبی را در مناطق مورد هدف از قشر مغز ایجاد کرد (تصاویر ۱ و ۲).

در اواخر دهه نود میلادی نیز روش دیگری که با القاء جریان الکتریکی به بافت عصبی عمل می‌کرد معرفی شد و tDCS نام گرفت. در این روش الکترود آنود بر روی موضع مورد نظر و الکترود کاتود به عنوان رفرانس بر روی محلی دور از موضع الکترود آنود متصل می‌گردد. جریان الکتریکی از الکترود آنود که تحریکی بوده به سمت الکترود کاتود که مهاری است هدایت می‌یابد (۱)-(تصویر ۱).

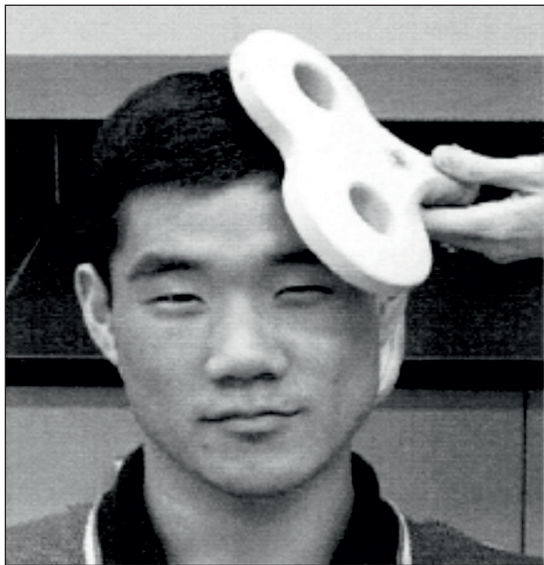
<sup>۱</sup> Cognitive functions  
<sup>۲</sup> Cognitive neuroscience  
<sup>۳</sup> Awareness

<sup>۴</sup> Transcranial magnetic stimulation  
<sup>۵</sup> Transcranial direct current stimulation  
<sup>۶</sup> Stimulator coil

است شکل می‌گیرند. سیستم دیگر حافظه مربوط به حافظه امور مهارتی<sup>۱۹</sup> است که شامل مخچه و هسته‌های قاعده‌ای می‌شود و اطلاعات درباره چگونگی انجام مهارت‌ها و فعالیت‌های عضلانی را در بر می‌گیرد. البته لازم به توضیح است که نواحی مختلف قشر مغز در فرایند انواعی از حافظه‌ها و قابلیت‌های شناختی دیگر مانند حافظه کاری<sup>۲۰</sup> و تمرکز نقش دارند. حافظه کاری حافظه‌ای است که اطلاعات در آن، به‌منظور ذخیره‌سازی و یا دستکاری، به صورت گذرا در ذهن نگه داشته شده و به طور موقتی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

### استفاده از TMS در بررسی نقش قشر پیش‌پیشانی در تداخل حافظه‌ها

به دلایل متعدد که مهم‌ترین آن‌ها نقش پررنگ قشر پیش‌پیشانی در اعمال شناختی است، بیشترین بهره‌وری از TMS تداخلاتی بر روی همین قشر بوده تا بتوان عملکردهای شناختی مربوط به آن را در افراد سالم ارتقاء داد و همچنین در افراد دچار بیماری‌های روانپزشکی درمان کرد. برای این منظور، از انواعی از دستگاه‌های TMS استفاده شده است (تصویر ۳).



تصویر ۳- در این تصویر دستگاه TMS که برای تغییر در فعالیت قشر پیش‌پیشانی به کار گرفته شده، نشان داده شده است (۲).

علاوه بر استفاده از TMS در مداخله و درمان بیماری‌ها، از این فناوری در درک بهتر سیستم‌های حافظه‌ای مربوط به قشر پیش‌پیشانی نیز استفاده شده است. برای مثال، تا چند سال اخیر نظریه غالب این بود که اطلاعات

مطالعاتی که با استفاده از تصویربرداری مغزی صورت گرفته‌اند، فعالسازی نواحی مغزی را، به‌عنوان مثال در قشر حرکتی (M1) و قشر پیش‌پیشانی<sup>۷</sup>، پس از اعمال TMS نشان داده‌اند. برای مثال، مطالعه‌ای با استفاده از تصویربرداری PET<sup>۸</sup> نشان داد که جریان خون مغزی پس از تحریک مغناطیسی با فرکانس ۱۰ هرتز در قشر پیش‌پیشانی چپ افزایش داده شده درحالی‌که تحریک با فرکانس ۱ هرتز جریان خون را کاهش می‌دهد (۴).

در مجموع گفته می‌شود که فرکانس‌های کمتر از ۱ هرتز مهارکننده و فرکانس‌های بالاتر از ۵ هرتز تحریک کننده فعالیت عصبی هستند. از مکانیسم‌های جالب TMS می‌توان افزایش انتقال عصبی<sup>۱۰</sup> دوپامین را نام برد که در موقع تحریک قشرهای حرکتی و پیش‌پیشانی روی می‌دهد. از منابع قابل توجه در کشف این موضوع می‌توان از دو مطالعه انسانی نام برد. در این دو مطالعه نشان داده شده که پس از انجام TMS، دوپامین در نواحی زیر قشری<sup>۱۱</sup> و همچنین نواحی پیش‌پیشانی داخلی<sup>۱۲</sup> افزایش می‌یابد (۵، ۶).

شدت تحریک مغناطیسی مغز معمولاً بر اساس آستانه حرکتی اندام‌ها<sup>۱۳</sup> تنظیم می‌شود. آستانه حرکتی، میزان تحریک مغناطیسی است که انگشتان دست و یا پا در آن شروع به تحرک می‌کنند. تحریکات بالاتر از این آستانه می‌توانند باعث تشنج شوند. گروهی از افراد هستند که استفاده از TMS در آن‌ها منع شده است. این افراد شامل بیماران با پیس-میکرها<sup>۱۴</sup>، گیره آنوریسم<sup>۱۵</sup>، گیره قلبی-عروقی<sup>۱۶</sup>، پیوند با دریچه مصنوعی، تجهیزات فلزی داخل جمجمه‌ای، داشتن تاریخچه تشنج در بیمار و یا خانواده، استفاده از داروهایی که آستانه تشنج را پایین می‌آورند، مصرف زیاد الکل، زنان حامله و کودکان هستند (۳). عوارض جانبی استفاده از TMS معمولاً نادر بوده و می‌توان از سردرد گذرا، ناراحتی و درد خفیف در عضلات صورت و تغییرات گذرا در آستانه شنوایی نام برد (۳).

### استفاده از TMS برای ارتقاء حافظه

در این قسمت، نخست لازم است توضیح داده شود که سیستم‌های حافظه را به طور کلی به دو بخش عمده می‌توان تقسیم‌بندی کرد. یک سیستم مربوط است به حافظه اخباری<sup>۱۷</sup> که شامل حفظ اطلاعات وقایع و تئوری‌ها می‌باشد. این نوع حافظه‌ها عمدتاً در قسمت‌هایی از مغز که شامل هیپوکامپ که در قسمت داخلی لوب گیجگاهی<sup>۱۸</sup> قرار گرفته و قشر پیش‌پیشانی

<sup>7</sup> Motor cortex

<sup>8</sup> Frontal cortex

<sup>9</sup> Positron emission tomography

<sup>10</sup> Neurotransmission

<sup>11</sup> Subcortical areas

<sup>12</sup> Medial prefrontal areas

<sup>13</sup> Motor threshold

<sup>14</sup> Pacemakers

<sup>15</sup> Aneurysm clip

<sup>16</sup> Heart-vascular clip

<sup>17</sup> Declarative memory

<sup>18</sup> Temporal lobe

<sup>19</sup> Procedural memory

<sup>20</sup> Working memory

تحریک شود از تضعیف حافظه مهارت حرکتی جلوگیری خواهد شد. در این تحقیق همچنین نشان داده شد که استفاده از TMS بر روی قشر پیشانی تأثیری بر یادگیری و حافظه‌های دو سیستم ایجاد نمی‌کند (۱۱).

استفاده از فناوری TMS نقش رشد لوب پیشانی را در سهم این لوب در تداخل حافظه نیز نشان داده است؛ طوری که در کودکان که این لوب هنوز به رشد نهایی نرسیده و در افراد مسن نیز که عملکرد این لوب کاهش می‌یابد، نشان داده شده که تداخل حافظه‌ها با هم در این افراد نسبت به افراد جوان و بالغ کمتر است (۱۲). یکی دیگر از یافته‌های قابل توجه این است که در حین خواب، تداخل با عملکرد لوب گیجگاهی در تغییر دادن ظرفیت این لوب در تداخل حافظه‌ها تأثیری ایجاد نمی‌کند، درحالی که تداخل حافظه‌ای فقط در بیداری ایجاد می‌شود (۱۰).

در نتیجه فناوری TMS کمک شایان توجهی به بررسی نقش لوب پیشانی در شکل‌گیری و تداخل با حافظه‌ها داشته است و همین دلیلی برای تمرکز بر این لوب مغزی در ارتقاء دادن قابلیت حافظه و یادگیری در افراد سالم و یا تداخل در شکل‌گیری حافظه در افراد اختلالاتی مانند وسواس است. استفاده از ابزار و یا راهکارهایی جهت مقابله با تداخل حافظه‌ها شاید بتواند در ارتقاء حافظه و یادگیری سودمند باشد. البته در کنار این مسئله، نباید نقش فیزیولوژیک احتمالی این فرایند را کم اهمیت دانست. به طور مثال، این فرضیه وجود دارد که تداخل حافظه‌ای به طور طبیعی در جمع‌بندی و تثبیت حافظه‌ها نقش مهمی داشته باشد. در زیر به بررسی تحقیقاتی که در آن‌ها از TMS با هدف تغییر دادن این قابلیت‌ها استفاده شده است می‌پردازیم.

### استفاده از TMS برای مداخله و ارتقاء قابلیت‌های شناختی مربوط به قشر پیش‌پیشانی

در اینجا بر تحقیقات عمده‌ای که در سال‌های اخیر انجام شده‌اند و اثرات TMS را بر روی قابلیت حافظه کاری از طریق تحریک قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی مورد ارزیابی قرار داده‌اند مروری خواهیم داشت. تحقیق جامعی در سال ۲۰۰۳ انجام شد که اثر TMS با پروتکل‌های مختلف با فرکانس بالا (۵ هرتز) بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی راست و چپ و مخچه سمت راست و همچنین با فرکانس پایین (۱ هرتز) بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی چپ را بر روی انواعی از حافظه شامل حافظه فوری، حافظه کاری و حافظه وقایع را سنجید (۱۳).

نتایج نشان دادند که TMS با فرکانس بالا بر روی پیش‌پیشانی پشتی-جانبی چپ می‌تواند حافظه وقایع

ذخیره شده در هر کدام از دو سیستم حافظه اخباری و مهارتی ارتباطی با یکدیگر نداشته و عملکردی مستقل از هم دارند. درحالی که استفاده از مطالعات تصویربرداری در سال ۲۰۰۱ نشان دهنده تداخل عملکردی در بین فعالیت هسته‌های قاعده‌ای با ساختارهای لوب گیجگاهی داخلی در فرایند تثبیت حافظه‌های مهارتی و اخباری بودند (۷).

تحقیقات بعدی نیز نشان دادند که چنانچه فرایند تثبیت حافظه در یک سیستم بلافاصله و یا با یک تأخیر کوتاهی پس از فرایند تثبیت حافظه در سیستم دیگر روی دهد می‌تواند در تثبیت حافظه اول تداخل ایجاد کند. به عنوان مثال، اگر انجام یک کاری که مستلزم به کارگیری یک امر مهارتی باشد بلافاصله پس از به خاطر سپاری یک فهرست از واژگان صورت گیرد، به شدت در تثبیت حافظه فهرست واژگان تداخل ایجاد می‌کند (۸). در نتیجه چنین یافته‌ای تئوری استقلال سیستم‌های حافظه را به کلی به هم ریخته و فرضیه جدیدی به نام تداخل حافظه‌ها<sup>۲۱</sup> را به وجود آورده است.

طبیعتاً گروهی از تحقیقات شکل گرفتند تا فرضیه ساختار همپوشان که عملکرد دو سیستم حافظه را با هم مربوط می‌سازد را به اثبات برسانند. جالب اینکه آسیب‌های وارده به لوب پیشانی در موش (۹) و همچنین بررسی فعالیت قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی<sup>۲۲</sup> در لحظات حساس به تداخل پس از اعمال یادگیری و در حال تثبیت حافظه نشان داده است که این قشر به شدت فعال می‌شود (۱۰). این مطالعات نشان دادند که این قشر می‌تواند ساختاری برای تداخل حافظه‌ها باشد. در ادامه تحقیقات بعدی نشان داده‌اند که مهار عملکرد این لوب با استفاده از TMS می‌تواند از تداخل حافظه‌ها جلوگیری کند (۱۱).

گفته شد که اگر انجام یک مهارت حرکتی بلافاصله پس از به خاطر سپاری فهرستی از واژگان صورت گیرد، این دو کار با هم تداخل کرده و فرد مورد آزمایش به سختی می‌تواند واژگان را به یاد آورد و جالب اینکه هرچه مهارت حرکتی پیچیده‌تر باشد میزان تداخل با حفظ واژگان بیشتر خواهد بود (۸).

در مطالعه بعدی محققین با استفاده از دستگاه TMS فعالیت قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی نیمکره سمت راست را بلافاصله پس از یادگیری دو کار مهارت حرکتی و حفظ واژگان مهار کردند و مشاهده شد که به خاطر آوری فهرست واژگان با سهولت بیشتری انجام می‌شود. در همین مطالعه محققین نشان دادند که اگر نخست مهارت حرکتی را انجام داده و بلافاصله پس از آن فهرست واژگان حفظ گردد، در انجام مهارت حرکتی ضعف دیده می‌شود و اگر قشر حرکتی اولیه با استفاده از TMS

<sup>21</sup> Memory interference

<sup>22</sup> Dorsolateral prefrontal cortex

پردازش اطلاعات وارده به سیستم عصبی ایجاد می‌کند. از آنجا که در مطالعات صورت گرفته اثرات TMS در حین مرحله به خاطر سپاری اطلاعات مورد ارزیابی قرار داده‌اند، این سوال مطرح می‌شود که اثرات TMS بر حافظه پس از تثبیت اطلاعات، چگونه خواهد بود و لازم است مطالعاتی در این مورد صورت گیرند.

#### استفاده از TMS برای ارتقاء حافظه کاری مربوط به قشر

##### پس‌سری

اطلاعات جالب توجهی از عملکرد قشر بینایی واقع در لوب پس‌سری<sup>۲۳</sup> به وسیله TMS به دست آمده است. برای نخستین بار نشان داده شد که استفاده از TMS بر روی قشر بینایی در حین به خاطر سپاری تصاویر و پس از آن موجب تأخیر در به یادآوری و تداخل در انجام آزمون حافظه بینایی مربوط به آن می‌شود (۱۸). مطالعات مشابهی نیز حاکی از اثرات مخرب بر دقت<sup>۲۵</sup> و درک بینایی<sup>۲۶</sup> از به کار بری TMS بر روی قشر بینایی است (۱۹، ۲۰).

همچنین گفته شده که یکی دیگر از دلایل تداخل TMS با حافظه بینایی به دلیل تداخلی است که با تصویرسازی بینایی ذهنی<sup>۲۷</sup> ایجاد می‌کند (۲۱). بنابراین یافته‌ها حاکی از وجود یک نوع حافظه کوتاه‌مدت در قشر بینایی اولیه است که اعمال TMS بر روی این قشر با تبدیل حافظه کاری بینایی به حافظه بلندمدت بینایی و همچنین انتقال اطلاعات بینایی از قشر بینایی اولیه به قشرهای ارتباطی ایجاد تداخل می‌کند.

یکی دیگر از قابلیت‌های استفاده از TMS بر روی قشر بینایی، بهره‌برداری برای القاء بازیابی<sup>۲۸</sup> اطلاعات در حافظه بینایی<sup>۲۹</sup> است. در سال ۲۰۰۰ تحقیق جالبی که صورت گرفت نشان داد که تحریک قشر بینایی با TMS می‌تواند حافظه وقایع<sup>۳۰</sup> را طوری فعال کند که اطلاعات گذشته به سطح خود آگاهی افراد برگردد (۲۲). حافظه وقایع نوعی از حافظه است که فرد در آن حوادث گذشته را به خاطر سپرده و در خاطرات هر فرد نقش مهمی بازی می‌کند. همچنین می‌توان با تحریک قشر بینایی اطلاعات بیوگرافی افراد را بازگردانی کرد (۲۲).

#### استفاده از TMS برای ارتقاء قابلیت‌های شناختی مربوط

##### به قشر گیجگاهی

علاوه بر قشرهای پیش‌پیشانی و پس‌سری، می‌توان از تحقیقات صورت گرفته با TMS در مداخله با عملکردهای شناختی قشرهای دیگر مانند لوب‌های گیجگاهی و آهیانه‌ای<sup>۳۱</sup> نیز مروری داشت. تحقیقی در سال ۲۰۰۶ با استفاده از TMS تک پالس بر روی قشر

را تضعیف کند. تحقیق دیگری در سال ۲۰۱۲ TMS را با فرکانس ۵ هرتز بر روی دوازده فرد سالم مورد ارزیابی قرار داد (۱۴). در این کار محققین با استفاده از آزمون n-back که معتبرترین و پر استفاده‌ترین تست برای ارزیابی حافظه کاری است دیدند که دقت و سرعت در انجام آزمون افزایش می‌یابد (۱۴). در این آزمون (n-back) فرد مورد آزمون بایستی تعدادی تصویر و یا عدد را با توالی مشخص در نظر گرفته و بتواند پس از مدتی با همان توالی به خاطر آورد. در تحقیق دیگری که از TMS با فرکانس ۱۰ هرتز بر روی ناحیه ذکر شده بر روی افراد سالم اعمال گردید نیز حاکی از ارتقاء دقت و سرعت در انجام آزمون n-back بود. در این تحقیق از درجات مختلفی از این آزمون استفاده شد، درحالی‌که اثرات مثبت تحریک قشر پیش‌پیشانی در تمام پروتکل‌های آزمون دیده شد (۱۵).

تاکنون مطالعات بالینی اندکی برای بررسی اثربخشی TMS در درمان حافظه کاری افراد دچار اسکیزوفرنی انجام شده است. یکی با rTMS<sup>۳۲</sup> فرکانس ۲۰ هرتز به مدت چهار هفته که بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی انجام شد و دوم به مدت سه هفته با فرکانس ۱۰ هرتز بر روی ژيروس پیش‌پیشانی پشتی-داخلی (۱۶). در آزمایش نخست از آزمون حافظه کاری n-back استفاده شد و در دومی از آزمون 2-back. نتیجه آزمون بالینی اول نشان داد که درمان چهار هفته‌ای سطح حافظه کاری را به اندازه حافظه کاری افراد سالم ارتقاء داده به نحوی که بیانگر بهبود حافظه کاری در دو معیار سرعت و دقت بود، درحالی‌که آزمون دوم نتیجه خاصی بر روی علایم حافظه کاری بیماران نشان نداد. در یک مطالعه دیگر که بر روی افراد سالم و افراد دچار اسکیزوفرنی انجام گرفت نشان داد که rTMS با فرکانس ۱۰ هرتز بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی سرعت و دقت در انجام آزمون n-back را در دو گروه به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد (۱۷).

در مجموع از تحقیقات صورت گرفته می‌توان دریافت که انجام TMS با فرکانس‌های بیش از ۱ هرتز که اثرات تحریکی دارند، باعث ارتقاء و یا بهبودی در حافظه کاری شده‌اند. همچنین اینکه قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی منطقه بسیار مهمی در فرایند حافظه کاری است. در ادامه باید دانست که انجام TMS در حین انجام آزمون‌های ارزیابی کننده حافظه کاری اثراتی مخرب داشته، درحالی‌که مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که ارزیابی حافظه کاری پس از اعمال TMS اثراتی ارتقاء دهنده خواهد داشت. این به معنی آن است که TMS با افزایش تحریک‌پذیری قشر مورد نظر یک آمادگی تسهیل کننده‌ای برای رمزگذاری، حفظ و

<sup>23</sup> Repetitive TMS

<sup>24</sup> Occipital lobe

<sup>25</sup> Visual accuracy

<sup>26</sup> Visual perception

<sup>27</sup> Visual mental imagery

<sup>28</sup> Reactivation

<sup>29</sup> Visual memory representations

<sup>30</sup> Episodic memory

<sup>31</sup> Parietal lobe

مهارتی بر فعالیت قشر مغز داشته درحالی که ایجاد وقفه‌های کوتاه در بین پالس‌ها تحریک‌پذیری قشر را افزایش می‌دهد (۲۷). همچنین اینکه تحریک مداوم با فرکانس تتا بر روی قسمت‌های طرفی مخچه سمت راست برخلاف قسمت‌های داخلی آن نیز حافظه انجمنی<sup>۳۲</sup> را ارتقاء می‌دهد (۲۸) و پیشنهاد شده که مکانیسم این عمل به واسطه رهایی فعالیت هسته‌های عمقی مخچه از مهار ناشی از فعالیت نورون‌های گابائریکی قشر آن به‌ویژه نورون‌های پورکنز می‌باشد.

حافظه انجمنی نوعی از حافظه تلویحی است که فرد با به‌خاطر سپاری یک محرک در به‌یادآوری حافظه‌های دیگر او تسهیل انجام می‌شود (۲۸). البته چون اعمال TMS ممتد با فرکانس تتا و tDCS کاتودی بر روی مخچه باعث اثرات مشابهی بر روی مهارت زبانی می‌شوند و از سوی دیگر در هر دو این روش‌ها دیده شده که مهار قشر مخچه با افزایش فعالیت قشر پیش‌پیشانی همراه است، گفته می‌شود که شاید اثرات مثبت شناختی ایجاد شده به واسطه فعالیت این قشر باشد و در مجموع برای بهبود توانایی‌های شناختی زبانی، اعمال TMS تحریکی و tDCS آنودی بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی سمت چپ بهتر باشد.

اعمال TMS بر روی مخچه بر احساس هیجان<sup>۳۸</sup> و خلق<sup>۳۹</sup> نیز اثر می‌گذارد. دیده شده که اعمال TMS با فرکانس بالا بر روی ورمیس مخچه به‌طور مستقیم احساسی خوشایند و هوشیار کننده<sup>۴۰</sup> به افراد مورد مطالعه دست می‌دهد (۲۹) و با همین پروتکل TMS در مطالعه دیگر، افراد با دیدن یک تصویر استاندارد شده برای سنجش بار هیجانی<sup>۴۱</sup>، احساس هیجان منفی داشتند (۳۰). همچنین نشان داده شده که اعمال TMS با فرکانس پایین بر روی ناحیه ورمیس باز هم باعث احساس هیجان منفی می‌شود (۳۱).

مطالعه تصویربرداری با استفاده از fMRI نشان داده است که مخچه در حین یادگیری به‌شدت فعال بوده درحالی که فعالیت آن پس از یادگیری کاهش می‌یابد (۳۲). در نتیجه به نظر می‌رسد که اگر تداخلی با عملکرد مخچه در حین یادگیری به وجود آید می‌تواند به‌شدت در عملکرد و بازده رفتاری آن تأثیرگذار باشد. برای همین مطالعات انجام شده با روش‌هایی مانند TMS و tDCS مداخله را در حین آزمون مورد نظر انجام داده‌اند. بیشتر مطالعات صورت گرفته با استفاده از TMS بر روی مخچه حاکی از اختلال در حافظه کاری و یادگیری امور مهارتی<sup>۴۲</sup> وابسته به مخچه بوده‌اند و

لوب گیجگاهی صورت گرفت و به‌طور ویژه ناحیه ورنیکه را مورد هدف قرار داد (۲۳). ناحیه ورنیکه در اتصال قشر گیجگاهی با قشر آهیانه‌ای واقع شده و در فهم و درک شنیده‌ها نقش مهمی دارد. آزمونی که برای بررسی اثربخشی TMS استفاده شد آزمون نامیدن تصاویر بود که انجام این آزمون پس از اعمال TMS منجر به کاهش در زمان تأخیر نامیدن تصاویر شد. بنابراین این تحقیق امید تازه‌ای را برای بهره‌برداری از TMS برای درمان اختلالات زبانی ایجاد کرد.

### استفاده از TMS برای تداخل با قابلیت‌های شناختی مربوط به مخچه

از روش‌های غیرتهاجمی به‌ویژه روش TMS برای تحریک مخچه به‌منظور بررسی قابلیت‌های شناختی مربوط به آن نیز استفاده شده است (۲۴). سرعت پردازش اطلاعات توسط مخچه و نمود رفتاری آن‌ها نسبت به قشر مغز بسیار سریع‌تر بوده (۲۵) و برای سنجش عملکردهای شناختی مربوط به مخچه از آزمون‌های ویژه‌ای که لازم به تأخیر زمانی بالا ندارند استفاده می‌شود و مهم‌ترین آن‌ها پردازش‌های زبانی<sup>۳۳</sup> هستند که معمولاً بدون تأخیر و سریع بیان می‌شوند و قابل اندازه‌گیری می‌باشند. این آزمون‌ها شامل روان بودن آوایی و قواعدی<sup>۳۴</sup> و همچنین تصمیم‌گیری واژگانی<sup>۳۵</sup> است. در تصمیم‌گیری واژگانی، فرد باید بتواند محرک‌های بینایی را تشخیص داده و با کمترین تأخیر اسم هر کدام را بگوید (۲۵).

جالب اینکه چون هر نیمکره مخچه با نیمکره مغزی طرف مقابل ارتباط آناتومیک دارد و همچنین نیمکره سمت چپ مغز در پردازش زبانی غالب است، برای بررسی تأثیر تغییر فعالیت مخچه بر روی پردازش زبانی، تحریک با TMS بر روی نیمکره سمت راست مخچه صورت گرفته است.

تحریک مداوم با فرکانس تتا<sup>۳۵</sup> بر روی ورمیس مخچه سمت راست، مهارت در آماده‌سازی واژگانی<sup>۳۶</sup> را افزایش می‌دهد، درحالی که تحریکات با سه پالس ۳۰ هرتزی با وقفه‌های ۱۰۰ میلی ثانیه‌ای از این ارتقاء در عملکرد جلوگیری می‌کند (۲۶). آماده‌سازی واژگانی توانایی تشخیص قاعده گرامری کلمات و شناسایی کلمات هم خانواده آن‌ها است. تحریک با فرکانس تتا یکی از پر استفاده‌ترین انواع پروتکل تحریک با TMS است که به صورت سه پالس ۵۰ هرتزی می‌باشد که با فرکانس ۵ هرتز اعمال می‌گردد.

لازم به ذکر است که تحریک مداوم با فرکانس تتا اثرات

<sup>۳۲</sup> Verbal processing

<sup>۳۳</sup> Phonemic and semantic fluency

<sup>۳۴</sup> Lexical decisions

<sup>۳۵</sup> Continuous theta frequency stimulation

<sup>۳۶</sup> Lexical priming

<sup>۳۷</sup> Associative priming

<sup>۳۸</sup> Emotion

<sup>۳۹</sup> Mood

<sup>۴۰</sup> Alertness

<sup>۴۱</sup> International affective picture set

<sup>۴۲</sup> Procedural learning

طول مدت بیماری رابطه مستقیم دارد (۴۲).

در نخستین مطالعاتی که اثربخشی TMS در درمان بیماری استرس مورد استفاده قرار گرفته است، بی‌ضرر بودن آن همواره مورد توجه و تأکید قرار گرفته است. همچنین به دلیل اینکه بیماری استرس به واسطه تغییر در ارتباط مدارهای عصبی بین قشر پیشانی و سایر اجزای سیستم لیمبیک<sup>۴۹</sup> و همچنین عدم تعادل عملکردی بین نیمکره‌ها<sup>۵۰</sup> روی می‌دهد، استفاده از TMS در درمان و پیشگیری از استرس عمدتاً بر روی قشر پیشانی صورت می‌گیرد (۳۹، ۴۱). از طرف دیگر نشان داده شده است که اعمال TMS با فرکانس بالا بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی سمت راست در افراد سالم بر روی توانایی به خاطرآوری اطلاعات وقایع<sup>۵۱</sup> تداخل ایجاد می‌کند (۴۳).

همین افزایش به خاطر آوردن اطلاعات مربوط به وقایع چیزی است که در بیمار دچار استرس روی می‌دهد و تداخل با این روند از اهداف عمده در درمان و پیشگیری از استرس است. تحقیق بر روی ده بیمار که دچار استرس پس از حادثه بودند نشان داد که تحریک در ناحیه قشر حرکتی تا حد زیادی علایم اضطراب، شامل دوری جستن از اجتماع و جسمانی‌سازی<sup>۵۲</sup> را به شدت کاهش می‌دهد (۴۴). در جسمانی‌سازی، بیمار علایم استرس و فشار عصبی را به صورت علایم جسمانی از خود نشان می‌دهد. مطالعه جالب توجه دیگری بر روی بیمارانی که دچار افسردگی و استرس بودند انجام شد (۴۵).

در این تحقیق علاوه بر دارو درمانی برای افسردگی، rTMS بر روی قشر پیشانی چپ انجام گردید و نتایج حاکی از بهبود علایم افسردگی و دوام بیشتر اثرات دارو درمانی بود درحالی‌که علایم مربوط به استرس تغییری نداشتند (۴۵). این تحقیق نشان می‌دهد که اعمال امواج TMS بر روی قشر پیشانی برای درمان افسردگی می‌تواند مؤثر باشد درحالی‌که اثربخشی آن بر روی استرس، جدای از اثرات آن برای درمان افسردگی است. همچنین TMS با فرکانس ده هرتز بر روی قشر پیش‌پیشانی سمت راست در بیست و چهار بیمار دچار استرس نشان داد که در کاهش علایم اضطراب و احتراز آن‌ها بسیار مفید می‌باشد (۴۶).

به کار بردن TMS با استفاده از فرکانس‌های مختلف نتیجه‌گیری درباره اثرات به دست آمده را دچار مشکل می‌کند. همچنین اینکه در استفاده از TMS، به طور هم‌زمان با تأثیراتی که بر عملکردهای شناختی مانند تفکر و تمرکز می‌گذارد اثرات فیزیولوژیک دیگر آن بر بافت‌های بدن قابل توجه است. به طور مثال استفاده

زمان واکنش<sup>۴۳</sup> را به طور قابل توجهی افزایش داده‌اند. این افزایش در زمان واکنش پس از TMS تک پالس<sup>۴۴</sup>، rTMS با فرکانس پایین و همچنین tDCS های آنودی و کاتودی دیده شده است، درحالی‌که چنین یافته‌هایی در استفاده از rTMS با فرکانس بالا (۵ هرتز) گزارش شده است.

از دیگر کارکردهای شناختی مخچه، درک آگاهانه زمان<sup>۴۵</sup> است که مطالعاتی در این زمینه صورت گرفته است (۳۳، ۳۴). برای مثال، تحقیق نشان داده است که اعمال TMS با فرکانس ۲۰ هرتز بر مخچه، موجب اختلال در فرایند درک زمان حافظه کاری می‌شود (۳۵).

### کاربردهای TMS در درمان استرس و اضطراب

تاکنون مطالعات اندکی در زمینه بهره‌برداری از روش TMS در درمان استرس و اضطراب انجام شده است. در یک دهه اخیر قابلیت‌ها و موارد استفاده از این روش در حال گسترش می‌باشند به طوری که اکنون برای درمان بیماری مانند استرس پس از حادثه (PTSD)<sup>۴۶</sup> از این روش استفاده می‌شود ولی این استفاده بالینی همچنان با طرح سؤالاتی درباره چگونگی به کار بردن در افراد با شرایط و علایم مختلف و همچنین درباره مکانیسم‌ها و چگونگی این روش باقی مانده است و تحقیق در این مورد ادامه دارد. برای مطالعه بیشتر درباره استفاده بالینی از TMS برای درمان و پیشگیری از استرس و بیماری‌های اضطرابی می‌توان به مقالات مروری متعددی مراجعه کرد (۲، ۳۶-۴۱). در این قسمت تنها به مرور و شرح مطالعات تحقیقاتی TMS در درمان استرس خواهیم پرداخت.

مطالعه اخیر بر روی قشر مغز افراد دچار استرس که به دارو درمانی پاسخگو نبودند<sup>۴۷</sup> نشان داد که تحریک‌پذیری نورون‌های نواحی متعددی در دو نیمکره مغزی نسبت به افراد سالم به شدت تغییر کرده است (۴۲). در این مطالعه با استفاده از پروتکل‌های مختلفی از تحریک با TMS و ثبت امواج مغزی نشان دادند که سیستم گابائریک در دو نیمکره کاهش یافته و از سوی دیگر نیز قدرت سیستم تحریکی گلوتاماتی تا حدی افزایش می‌یابد (۴۲). همین موضوع نشان می‌دهد که هدف قراردادن فعالیت الکتریکی نورون‌ها در بازگردانی تحریک‌پذیری طبیعی قشر مغز و درمان افرادی که به دارو درمانی مقاوم هستند می‌تواند بسیار محتمل و سودمند باشد. دوم اینکه در این تحقیق مشخص گردید که میزان تحریک‌پذیری قشر پیش‌پیشانی سمت راست این بیماران با بروز برخی علایم بیماران مانند دوری جستن از اجتماع<sup>۴۸</sup> ناشی از اضطراب و همچنین با

<sup>۴۳</sup> Reaction time

<sup>۴۴</sup> Single pulse rTMS

<sup>۴۵</sup> Time perception

<sup>۴۶</sup> Post-traumatic stress disorder

<sup>۴۷</sup> Drug-naïve PTSD patients

<sup>۴۸</sup> Avoidance

<sup>۴۹</sup> limbic system

<sup>۵۰</sup> Interhemispheric imbalance

<sup>۵۱</sup> Episodic memory retrieval

<sup>۵۲</sup> Somatization

روی قشر حرکتی ده بیمار دچار استرس پس از حادثه از علائم اضطراب و اجتناب آن‌ها کاست (۴۴). همچنین این درمان بر روی قشر پیشانی سمت چپ در بیماران دچار استرس پس از حادثه با علائم افسردگی نیز مفید بوده است و اختلالات خواب، اضطراب و خشونت را در این افراد به شدت کاهش می‌دهد (۴۵). در این مطالعات استفاده از rTMS بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی -جانبی این بیماران واکنش بیش از حد آن‌ها را در مواجهه‌سازی با محرک‌های تصویری به شدت کاهش داده است (۴۷). مطالعه بعدی بر روی ۳۰ بیمار دچار استرس پس از حادثه نیز با استفاده از همین روش بسیار سودمند بوده است (۵۳). در این مطالعه تحریک قشر پیش‌پیشانی پشتی -جانبی سمت راست اثرات بهتری نسبت به تحریک همین قشر در سمت چپ داشته است.

علاوه بر کاربرد سطحی TMS در درمان استرس پس از حادثه، استفاده از آن برای هدف قراردادن مناطق عمقی‌تر مغز مانند قشر پیش‌پیشانی داخلی نیز در درمان بیماران دچار این اختلالات اضطرابی سودمند بوده است (۵۴). هدف قراردادن قشر پیش‌پیشانی سمت راست در بیماران دچار استرس پس از حادثه حتی با rTMS با فرکانس ۱ هرتز نیز در کاهش علائم این بیماران تأثیرگذار بوده است (۵۵).

در سال ۲۰۱۱ مطالعه جالبی بر روی یک بازمانده از جنگ ویتنام که دچار استرس پس از حادثه شده بود صورت گرفت. این بیمار با دیدن تصاویری که مربوط به جنگ بودند دچار واکنش‌های هیجانی شدید می‌شد. اعمال rTMS بر روی قشر پیش‌پیشانی سمت راست این بیمار به مدت بیست دقیقه در تغییر رفتار و شواهد الکتروفیزیولوژیک او بسیار تأثیرگذار بود (۵۶). مطالعه قابل توجه دیگری نیز که بر روی بیماران جنگ زده که دچار استرس پس از حادثه شده بودند و علائم افسردگی را نیز نشان می‌دادند حاکی از اثرات مثبت TMS در درمان علائم استرس پس از حادثه بود (۵۷).

#### استفاده از tDCS در ارتقاء دادن قابلیت‌های شناختی

روش tDCS از جدیدترین روش‌های تحریک مغزی است که به دو دلیل عمده مورد توجه ویژه قرار گرفته است؛ نخست به دلیل غیرتهاجمی بودن و دوم از لحاظ اقتصادی ارزان بودن است. همچنین اینکه این روش به همراه روش TMS از روش‌های بی‌ضرر و غیرتشنج زا شناخته می‌شوند. در روش tDCS، جریان الکتریکی ولی هرچند ضعیف از طریق پوست و جمجمه به بافت عصبی وارد شده و تحریک‌پذیری بافت را تغییر می‌دهد.

#### چگونگی عملکرد روش tDCS

پروتکل‌های معمول استفاده از tDCS از طریق دو الکترود

از TMS با فرکانس ۱ هرتز در نه بیمار دچار استرس از طرفی باعث تخفیف در علائم هوشیاری بیش از حد<sup>۵۳</sup> شده و از سوی دیگر تأثیرات فیزیولوژیکی مانند افزایش سطح هورمون تیروئیدی T4 در سرم و نوراپی نفرین در ادرار و همچنین کاهش هورمون پرولاکتین در سرم را در پی دارد (۴۷). چنین مطالعه‌ای نشان‌دهنده این است که تأثیرات شناختی و جسمانی به جا گذاشته در بیمارانی که از TMS استفاده می‌کنند می‌تواند با هم همسو نباشند و همین منجر به عوارض جانبی و تعقیبی گردد.

در سال ۲۰۱۲ مطالعه‌ای استفاده از rTMS بر روی ده نفر که دچار استرس پس از حادثه شده بودند انجام گردید. در این مطالعه پروتکل امواج بر روی قشر پیش‌پیشانی راست با فرکانس یک هرتز در ده جلسه انجام شد. نتایج این مطالعه نشان دادند که علائم استرس افراد مورد درمان با rTMS نسبت به گروه شم حدود ۳۰٪ کاهش یافته است (۴۸). البته از TMS علاوه بر استفاده در درمان، می‌توان برای تشخیص بیماری‌هایی که در آن‌ها میزان تحریک‌پذیری قشر مغز تغییر می‌کند نیز استفاده کرد. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای بر روی افرادی که در حین تصادف دچار ضربه به سر شده بودند و پس از آن علائم استرس را نشان می‌دادند، تحریک مغز با استفاده از TMS نشان‌دهنده افزایش تحریک‌پذیری قشر مغز این افراد بود (۴۹).

#### استفاده از TMS در درمان اختلال استرس پس از حادثه

در سال ۲۰۰۸ سازمان غذا و داروی آمریکا استفاده از TMS را در درمان بیماری افسردگی به تصویب رساند. با توجه به میدان مغناطیسی که با TMS ایجاد می‌شود، می‌توان آن را برای تغییر در فعالیت نواحی سطحی در قشر و همچنین برای نواحی عمقی مغز به کار برد. لازم به ذکر است که چون نورون‌های در قشر مغز به نواحی زیر قشری متصل هستند بایستی محل اعمال TMS با دقت انتخاب شود چرا که تغییر در فعالیت نورون‌های در قشر مغز به راحتی فعالیت نواحی زیر قشری را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. در انسان برای هدف قراردادن عملکرد قشر پیش‌پیشانی شکمی -میانی<sup>۵۴</sup> که در عمق شیار طولی مغز قرار گرفته و با پاسخ‌های شرطی‌سازی ترس مرتبط است، باید امواج مغناطیسی TMS را بر ناحیه‌ای بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی -جانبی که با قسمت‌های عمقی تر ارتباط آناتومیک دارد متمرکز کرد.

تاکنون مطالعات اندکی در این رابطه برای استفاده از TMS در درمان بیماران دچار استرس پس از حادثه که به درمان دارویی مقاوم بوده‌اند انجام شده ولی در عین حال نتایج مثبت و قابل توجهی به دست آمده است (۵۰-۵۲). از نخستین مطالعاتی که در این مورد بر روی انسان صورت گرفت نشان داد که اعمال TMS بر

<sup>۵۳</sup> Hyperarousal symptoms

<sup>۵۴</sup> Ventromedial prefrontal cortex

می‌رسد که tDCS مجموعه‌ای از اثرات دپلاریزه کننده، هیپرپلاریزه کننده بر فعالیت آکسون‌ها دارد و همچنین عملکرد سیناپسی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد (۶۲).

#### استفاده از tDCS بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی

قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی به این دلیل که در اعمال شناختی به‌ویژه در حافظه کاری، برنامه‌ریزی<sup>۵۶</sup>، رفتار مبتنی بر هدف<sup>۵۷</sup>، تمرکز و کنترل مهارتی<sup>۵۸</sup> نقش مهمی دارد، هدف قراردادن این قشر از مغز به نظر می‌رسد ظرفیت بالایی در ارتقاء عملکردهای شناختی و تداخل با رفتارهای بیمارگونه داشته باشد. در این قسمت به مروری بر تحقیقات انجام شده درباره استفاده از tDCS برای ارتقاء عملکردهای شناختی در افراد سالم و دچار اختلالات شناختی خواهیم داشت.

تاکنون اغلب مطالعات صورت گرفته بر روی افراد سالم برای بررسی اثرات tDCS بر ارتقاء تکلم و دید فضایی<sup>۵۹</sup> در حافظه کاری متمرکز بوده است که استفاده از آزمون n-back این دو عامل را به طور هم‌زمان مورد ارزیابی قرار می‌دهد. در مطالعه‌ای دیده شد که tDCS آنودی ۱ میلی‌آمپر به مدت ۱۰ دقیقه بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی سمت چپ افراد سالم دقت در انجام آزمون three-back letter task را افزایش می‌دهد (۶۴). مطالعه قابل توجه دیگری نیز بر روی افراد سالم با تحریک ۲۰ دقیقه‌ای قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی سمت چپ نیز حاکی از ارتقاء حافظه کاری بود (۶۵).

مطالعه دیگری که تأثیرات تحریک الکتریکی را از لحاظ زمانی مورد مطالعه قرار داد با استفاده از آزمون three-back letter task، نشان داد که تعداد پاسخ‌های درست حدوداً بیست دقیقه پس از شروع تحریک افزایش پیدا می‌کنند (۶۶). تحقیق دیگری نیز با بررسی اثرات tDCS بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی به مدت ۱۰ دقیقه در افراد سالم نیز نشان‌دهنده ارتقاء در سرعت انجام آزمون n-back بود (۶۷). در سال ۲۰۱۲ نیز بررسی جامع دیگری نیز نشان داد که تحریک قشر پیش‌پیشانی به مدت ۲۰ دقیقه در افراد سالم می‌تواند سرعت و دقت را در آزمون 2-back افزایش دهد (۶۸) و در آخر لازم به ذکر مطالعه‌ای است که با به کارگیری tDCS به مدت ۲۰ تا ۲۵ دقیقه بر روی قشر پیش‌پیشانی حتی توانست قابلیت در انجام سخت‌ترین حالت آزمون n-back را در افراد سالم ارتقاء دهد (۶۹). در این آزمون فرد مورد آزمون بایستی اعداد را با همان توالی که به خاطر سپرده به یاد بیاورد.

مطالعه اخیر انجام شده با تعداد افراد بیشتری نشان داد که چنین نتایجی را تنها در زمان تحریک کردن می‌توان به دست آورد و اثری از تغییرات شناختی ناشی از تحریک

متصل شونده بر روی پوست است که یکی به‌عنوان آنود و دیگری به‌عنوان کاتود است. جریان الکتریکی یک تا دو میلی‌آمپر به مدت بیست دقیقه بین این دو الکترود که هر کدام معمولاً سطح مقطعی برابر با ۳۵ سانتی‌متر مربع دارند اعمال می‌گردد. جهت جریان آنود به کاتود بوده و با توجه به جهت و شدت جریان میزان تحریک‌پذیری قشر مغز افزایش و یا کاهش می‌یابد (۵۸).

جالب اینکه اثرات رفتاری یک جلسه استفاده از tDCS تا حدود یک ساعت باقی می‌ماند. tDCS آنودی با دپلاریزه کردن نورون‌ها اثری تحریکی بر سلول‌های عصبی داشته درحالی‌که نوع کاتودی آن با هیپرپلاریزه کردن نورون‌ها منجر به مهار و خاموشی بافت عصبی می‌گردد (۵۹). قابل ذکر است که هر چه سطح الکترود فرانس بزرگ‌تر شود و اندازه الکترود تحریک کننده کوچکتر گردد اثرات درمانی آن از لحاظ مکانی و فضایی محدودتر می‌شود (۶۰). در مجموع استفاده از پروتکل‌های tDCS نشان داده‌اند که این روش اثرات سوء جانبی خاصی ندارد و تنها سردردی خفیف و حس خارش زیر محل کار گذاشتن الکترودها ایجاد می‌کند. طبق گزارش‌های داده شده tDCS تولید گرما نکرده، باعث آسیب نورون‌ها، ادم مغزی و تغییراتی در سد خونی - مغزی نمی‌شود و اثرات سوء شناختی هم در طی درمان بیماران دچار افسردگی به جای نگذاشته است (۶۱).

مطالعات دارویی در پاسخ دادن به چگونگی اثرات tDCS کمک شایان توجهی کرده‌اند. به طور مثال می‌توان گفت که داروهای بلاک کننده کانال‌های سدیمی و کلسیمی از اثرات فوری و طولانی مدت تحریک آنودی و بلاک گیرنده NMDA گلوتاماتی از اثرات طولانی مدت tDCS نیز بدون تفاوت در جهت تحریک، جلوگیری می‌کنند (۵۹). مطالعه دیگری نشان داد که tDCS کاتودی از طریق تأثیر بر عمده‌تانتانسیل غشای نورون‌ها و نه بر قدرت و فعالیت سیناپس‌ها، میانجیگر اثرات طولانی مدت بر فعالیت خودبخودی در بافت عصبی محیطی و مرکزی می‌شود (۶۲).

این مطالعه اثرات دیگری از قبیل تغییر در غلظت‌های یون‌ها، تغییر در پروتئین‌های غشای نورون‌ها و همچنین بر تغییرات مرتبط با الکترولیز در غلظت یون‌های هیدروژن نیز اشاره شده است. نیچه و همکارانش نشان دادند که tDCS کاتودی تسهیل در قشر<sup>۵۵</sup> را کاهش داده درحالی‌که نوع آنودی تسهیل را افزایش و مهار را کاهش می‌دهند (۶۳). این نتایج به این معنی هستند که tDCS این قابلیت را دارد که تحریک‌پذیری نورون‌های تحریکی و همچنین اینترنورون‌ها را تغییر دهد.

در نتیجه از مجموع تحقیقات صورت گرفته به نظر

<sup>۵۵</sup> Intracortical facilitation

<sup>۵۶</sup> Planning

<sup>۵۷</sup> Goal-directed behavior

<sup>۵۸</sup> Inhibitory control

<sup>۵۹</sup> Visuospatial

جلسه بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی سمت چپ بیماران دچار اسکیزوفرنی حافظه کاری تعداد زیادی از بیماران را بهتر کرد (۸۲). البته این نتایج چنین تفسیر شد که ارتقاء حافظه کاری در افرادی صورت گرفته است که این افراد حتی قبل از گرفتن tDCS دارای توانایی قابل ملاحظه‌ای در اعمال شناختی و عصبی نیز بوده‌اند. پژوهش اخیر با استفاده از تحریک ۲ میلی‌آمپر نیز نشان‌دهنده نتایج مشابهی بر روی حافظه کاری بود (۸۳). از آنجا که خواب در تثبیت حافظه نقش دارد و این قابلیت در افراد دچار اسکیزوفرنی مختل می‌شود، دیده شده که اعمال tDCS در حین خواب، تثبیت حافظه وابسته به خواب را بهبود می‌بخشد (۸۴).

ویژگی‌های ارتقاء دهنده قابلیت‌های شناختی tDCS همچنین بر روی برخی بیماری‌های نورولوژیک نیز بررسی شده‌اند. در سال ۲۰۰۹ نشان داده شد که تحریک آنودی ۳۰ دقیقه با شدت ۲ میلی‌آمپر بر روی قشرهای پیش‌پیشانی و گیجگاهی بدون تأثیر بر تمرکز، حافظه کاری مختل شده این بیماران را برای مدت کوتاهی افزایش داد (۸۵). جدیدترین تحقیق در این زمینه حاکی از افزایش حافظه کاری با استفاده از دو روش هم‌زمان tDCS آنودی بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی سمت چپ و یادگیری حافظه کامپیوتری بود (۸۶).

استفاده از tDCS تأثیرات سودمندی بر روی افراد دچار بیماری پارکینسون نیز داشته است. تحریک آنودی بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی سمت چپ با شدت ۲ میلی‌آمپر به مدت ۲۰ دقیقه نشان داده شده که سرعت و دقت در انجام آزمون n-back مربوط به حافظه کاری را در این بیماران بهبود می‌بخشد، در حالی که تحریک با شدت ۱ میلی‌آمپر و یا تحریک قشر حرکتی در قشر پیشانی اثری بر حافظه کاری نگذاشت (۸۷). مطالعه جدیدتری نیز حاکی از افزایش چشمگیر در عملکرد حافظه کاری بیماران دچار پارکینسون با استفاده از تحریک آنودی با شدت ۲ میلی‌آمپر بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی سمت چپ بود (۸۸).

یافته‌های امیدوار کننده‌ای نیز از تأثیر tDCS بر روی افراد دچار سکته مغزی به دست آمده است. برای مثال، بررسی ده بیمار دچار اختلالات شناختی پس از سکته مغزی نشان داد که ۱ و ۳ ساعت پس از تحریک آنودی با شدت ۲ میلی‌آمپر بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی قدرت تمرکز این افراد را بالا می‌برد (۸۹). همچنین اینکه تحریک tDCS بر روی قشر پیش‌پیشانی چپ با شدت ۲ میلی‌آمپر به مدت ۳۰ دقیقه در افراد دچار سکته تحت حاد<sup>۶۰</sup>، حافظه کاری را به طور چشمگیری افزایش داد (۹۰).

پس از ۴۸ ساعت دیده نمی‌شود (۷۰). همچنین تحقیق بر روی اثر tDCS آنودی بر حافظه کاری نشان می‌دهد که حتی تحریک کردن برای یک جلسه انجام آزمون digit span forward که یکی از آزمون‌های شناخته شده در بررسی حافظه کاری است را بهبود می‌بخشد (۷۱). مطالعه جالب توجه دیگر نیز نشان می‌دهد که تحریک آنودی بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی راست و یا چپ به مدت ۱۰ دقیقه حافظه کاری را، با در نظر گرفتن سرعت و دقت در انجام آزمون n-back، تنها در افراد با سطح تحصیلات بالا افزایش می‌دهد و انجام این پروتکل بر روی افراد با سطح تحصیلات پایین تأثیری ندارد (۷۲).

البته مطالعاتی نیز بر روی دیگر اشکال حافظه نیز صورت گرفته‌اند و اثر tDCS بر آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفته است. به عنوان مثال، انجام tDCS آنودی بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی سمت چپ با دامنه ۱ میلی‌آمپر، یادگیری ضمنی<sup>۶۱</sup> را در فاصله زمانی کوتاهی بهبود می‌بخشد (۷۳). در یادگیری ضمنی فرد اطلاعاتی را به صورت اتفاقی یاد می‌گیرد بدون اینکه به طور آگاهانه متوجه یادگیری خودش باشد (۷۳). اخیراً نشان داده شد که تحریک آنودی در افراد بالغ و جوان، حافظه طولانی‌مدت مربوط به وقایع را ارتقاء می‌بخشد و البته این اثر در گروه جوان بسیار بارزتر بود (۷۴). جدیدترین یافته در این زمینه حاکی از این بود که تحریک آنودی در حین به خاطر سپاری تصاویر، تعداد خطاها را افزایش و تحریک کاتودی آن را کاهش می‌دهد (۷۵).

از روش tDCS در ارتقاء قابلیت‌های شناختی در اختلالات نورولوژیک و روانپزشکی نیز استفاده شده است که در اینجا به مرور برخی از آن‌ها خواهیم پرداخت. به عنوان مثال در افراد دچار افسردگی دیده شده است که تحریک دوطرفه قشر پیشانی با tDCS با ایجاد کاهش در فعالیت قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی سمت راست منجر به پیشگیری در یادگیری امور مهارتی<sup>۶۱</sup> می‌شود (۷۶، ۷۷). البته چنین اثری به عنوان یک اثر منفی نتیجه‌گیری می‌شود ولی استفاده از این روش در افراد دچار افسردگی به همین اثر پایان پذیرفته است. جالب اینکه اثرات مفید تحریک بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی سمت چپ بر روی حافظه کاری، تمرکز و پردازش اطلاعات بهتر در این بیماران گزارش شده است (۸۲-۷۸).

اطلاعات اندکی از تأثیر tDCS بر روی قابلیت‌های شناختی بیماران دچار اسکیزوفرنی در دست می‌باشد. البته قابل ذکر است که چند تحقیق صورت گرفته در این زمینه حاکی از بهبود حافظه کاری در این بیماران است. تحقیقی نشان داد که اعمال tDCS آنودی در یک

<sup>۶۰</sup> Implicit learning

<sup>۶۱</sup> Procedural learning

<sup>۶۲</sup> Subacute stroke

## استفاده از tDCS برای ارتقاء حافظه کاری وابسته به مخچه

هر چند عملکردهای رفتاری و شناختی مخچه در انسان به خوبی شناخته نشده‌اند، تغییرات ایجاد شده با tDCS بر روی مخچه برای اولین بار در امور شناختی بر روی حافظه کاری مورد بررسی قرار گرفته است (۹۶). در این مطالعه که بر روی ۱۳ انسان سالم انجام شد tDCS از طریق یک الکترود سطحی به مدت ۱۵ دقیقه جریانی با دامنه ۲ میلی‌آمپر را تزریق کرد و قابلیت حافظه کاری را در این افراد ارتقاء داد. همین کار بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی-جانبی نیز انجام شد که نشان داد نوع ویژه‌ای از حافظه کاری که با تحریک مخچه تحت تأثیر قرار می‌گیرد، با تحریک قشر پیش‌پیشانی ایجاد نمی‌شود و این یافته حاکی از تخصصی بودن قابلیت مخچه در انجام چنین کاری است. در ادامه همین کار برای بررسی اینکه آیا قشر آهیانه‌ای نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد، پتانسیل‌های برانگیخته را در این قشر بررسی و تغییر در این ویژگی دیده نشد (۹۶).

مطالعه دیگری بر روی چهل نفر سالم انجام شد و به این پرسش پاسخ دادند که چگونه tDCS کاتودی حافظه کاری زبانی<sup>۶۶</sup> را با اندازه‌گیری شمارش اعداد<sup>۶۷</sup> می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد (۹۸). برای این کار از تحریک ۲۵ دقیقه‌ای با دامنه ۲ میلی‌آمپر استفاده شد. در این مطالعه همچنین مهارت‌های خواندن کلمات، ضربه زدن با انگشت<sup>۶۸</sup> و هماهنگی حسی-حرکتی به کمک بینایی<sup>۶۹</sup> نیز استفاده شد. نتایج این بررسی نشان دادند که استفاده از tDCS بر روی مخچه، عمل شمارش اعداد را مختل کرده و در نتیجه موجب سرکوب ارتقاء مهارت وابسته به تمرین<sup>۷۰</sup> می‌شود. بنابراین می‌توان گفت که از این روش احتمالاً می‌توان برای مقابله با پلاستیسیته غیرطبیعی پس از ضایعات مغزی استفاده کرد (۹۸).

مطالعه قابل توجه دیگری در این زمینه در سال ۲۰۱۲ انجام شد که نشان داد tDCS می‌تواند بر فرایندهای حافظه تأثیر گذارد (۹۹). در این مطالعه از tDCS کاتودی بر روی مخچه سمت راست استفاده شد که با اندازه‌گیری شاخص‌های مورد سنجش در آزمون‌های PASST<sup>۷۱</sup> و PASAT<sup>۷۲</sup> تغییر در قابلیت شناختی ارزیابی گردید. این دو آزمون شناختی به مهارت‌های حرکتی یکسانی برای انجام نیاز دارند ولی وابستگی آن‌ها به میزان حافظه کاری و تمرکز متفاوت است و پردازش محاسباتی را می‌سنجد. از لحاظ درجه سختی، آزمون PASST دشوارتر از آزمون PASAT می‌باشد.

اثر بخشی بالای استفاده هم‌زمان از درمان tDCS آنودی با نوروفیدبک در بهبود قابلیت تمرکز در بیماران دچار سکتۀ مغزی با اختلالات شناختی خفیف تا متوسط نیز اخیراً گزارش شده است (۹۱).

## استفاده از tDCS بر روی قشر گیجگاهی

از روش tDCS بر روی قشر گیجگاهی نیز با هدف درمان و ارتقاء قابلیت‌های شناختی افراد دچار بیماری آلزایمر استفاده شده است. تحقیق نشان می‌دهد که اعمال tDCS با دامنه ۲ میلی‌آمپر و به مدت ۳۰ دقیقه بر روی قشرهای گیجگاهی چپ و پیش‌پیشانی پشتی-جانبی چپ به طور معنی‌داری عملکرد شناختی افراد دچار آلزایمر را در انجام آزمون حافظه بازیابی بینایی<sup>۶۳</sup> افزایش می‌دهد (۸۵). در این تحقیق همچنین تمرکز و حافظه کاری نیز ارزیابی شدند ولی انجام tDCS بر این دو قابلیت تأثیر چشمگیری ایجاد نکرد.

## استفاده از tDCS بر روی مخچه

از دیر باز مشخص شده است که افراد دچار بیماری‌های مربوط به مخچه علاوه بر مشکلات حرکتی، با اختلالات متعدد شناختی و رفتاری نیز همراه بوده‌اند (۹۲). در تحقیقات مشخص شده است که تخریب و یا تحریک قشر و همچنین هسته‌های عمقی مخچه، رفتار انسان را تغییر داده و می‌تواند اعمالی چون یادگیری و درک حواس را دچار اختلال کند (۹۳).

تحریک الکتریکی مخچه با استفاده از tDCS باعث افزایش هوشیاری و خلق بالا می‌شود. چنین تغییراتی به طور غیرمستقیم می‌توانند عملکردهای ویژه‌ای نظیر درک حواس، یادگیری و هیجانات در انسان را بهبود بخشد. جالب اینکه تحقیقات بر روی انسان‌های سالم نقش مخچه را در کنترل خلق<sup>۶۴</sup> و هیجانات بسیار پررنگ نشان داده‌اند (۹۴). روش غیرتهاجمی که در دهه‌های گذشته برای تحریک مخچه استفاده می‌شده TMS بوده (۹۵)، درحالی‌که در چندین سال اخیر روش ساده‌تری از آن به نام تحریک مخچه با تحریک الکتریکی (tDCS)<sup>۶۵</sup> است (۹۶). این روش همان روش معمول tDCS است، ولی به دلیل کاربرد اختصاصی آن بر روی مخچه tDCS نام گرفته است. در این روش نیز مانند tDCS، جریانات ضعیفی که معمولاً کمتر از ۳-۲ میلی‌آمپر هستند برای چند دقیقه به وسیله دو الکترود بر روی مجسمه روی مخچه قرار گرفته و تزریق می‌شوند و تغییرات طولانی‌مدت در نواحی مغزی تحت آن ایجاد می‌شود (۹۷).

<sup>63</sup> Visual recognition memory task

<sup>64</sup> Mood control

<sup>65</sup> Transcranial cerebellar direct current stimulation

<sup>66</sup> Verbal working memory

<sup>67</sup> Digit span

<sup>68</sup> Finger tapping

<sup>69</sup> Visually cued sensorimotor task

<sup>70</sup> Practice-dependent proficiency increase

<sup>71</sup> Paced Auditory Serial Subtraction Task

<sup>72</sup> Paced Auditory Serial Addition Task

انجام شد tcDCS بر روی مخچه قرار گرفت و تحریکی به مدت ۲۰ دقیقه و با دامنه ۲ میلی آمپر اعمال کرد. برای ارزیابی میزان بازیابی هیجانات، قبل و بعد از tcDCS آزمون بازشناسی هیجان صورت انجام شد. در این کار تمرکز بینایی، مورد سنجش قرار گرفت. جالب اینکه تحریک آنودی و کاتودی پاسخ به بازیابی صورت‌های با بار هیجانی منفی را افزایش دادند و تغییری در پاسخ به صورت‌های با بار هیجانی مثبت و خنثی مشاهده نشد. برای بررسی اختصاصی بودن نتایج به دست آمده به مخچه، همین روند را بر روی قشر پیش‌پیشانی راست انجام گرفت درحالی‌که هیچ تفاوتی حاصل نشد. این مطالعه نشان داد که تحریک با تزریق جریان به مخچه از روی مجسمه می‌تواند بر قابلیت بازیابی و هیجانات تأثیر گذارد. دوم اینکه نشان می‌دهد مخچه انسان در بازیابی بار هیجانی منفی صورت‌ها نیز نقش دارد (۱۰۱). این یافته‌ها می‌توانند کاربرد جالب توجهی در روانپزشکی نیز داشته باشند.

از مطالعات صورت گرفته و ذکر شده در این قسمت می‌توان نتیجه گرفت که مخچه مهارت وابسته به تمرین (مانند یادگیری) را در انجام حافظه کاری تسهیل می‌کند ولی یک اثر مهارتی بر شناخت بار منفی هیجانی صورت‌ها دارد. در مطالعه‌ای (۱۰۱) نشان داده شد که بیشترین و مؤثرترین دامنه میدان الکتریکی ایجاد شده در مخچه را می‌توان از طریق اتصال الکترود تحریک کننده بر پوست روی مخچه و اتصال الکترود زوج شده به آن بر روی بازو به دست آورد.

در مجموع مطالعات نشان می‌دهند که tcDCS می‌تواند عملکردهای شناختی وابسته به مخچه را تغییر دهد و مطالعات بیشتری برای پاسخ دادن به چگونگی این اثرات و برای به دست آوردن نحوه بهینه تحریک<sup>۷۶</sup> لازم هستند. این یافته‌ها اهمیت ویژه‌ای در مداخلات بالینی برای درمان و پیشگیری از بیماری‌های مربوط به مخچه دارند.

لازم به ذکر است که دخالت مخچه در بیماری‌هایی مانند اوتیسم، اسکیزوفرنی و برخی اختلالات شناختی دیگر با سوء عملکرد قشر پیش‌پیشانی همراه است. به طوری که تحریک کردن هسته دنتیت<sup>۷۷</sup> در عمق مخچه باعث رهایش دوپامین در قشر پیش‌پیشانی داخلی<sup>۷۸</sup> می‌شود. جالب اینکه اختلال در فعالیت مخچه در بیماری‌های نام برده حتی می‌تواند باعث تغییر در فعالیت نابجای دوپامین در قشر پیش‌پیشانی داخلی شود (۱۰۲) و tcDCS قابلیت بالایی در بازیابی سیستم‌های ناقلین عصبی به حال طبیعی می‌تواند داشته باشد که نحوه چگونگی بهره‌برداری از آن را باید با تحقیق بیشتر دریافت.

سه گروه ۲۲ نفری این دو آزمون را قبل و پس از tcDCS کاتودی و یا آنودی به مدت ۲۰ دقیقه و با دامنه ۲ میلی آمپر انجام دادند. عملکرد شرکت‌کنندگان در آزمون دشوار PASST پس از تحریک کاتودی بهبودی قابل توجهی را نشان می‌داد درحالی‌که تحریک شم و یا آنودی تغییری ایجاد نکرد. نکته قابل توجه این است که هر سه گروه در انجام آزمون PASAT که یک آزمون ساده است به یک میزان بهبودی نشان دادند. این نتایج نشان می‌دهند که tcDCS کاتودی سمت راست، حافظه کاری و تمرکز را با توجه به میزان دشواری آزمون مورد استفاده تحت تأثیر قرار می‌دهد (۹۹).

گونگونگی در تغییرات ناشی از tcDCS کاتودی در حافظه کاری در مطالعات ذکر شده می‌تواند به دلیل تفاوت در محل الکترودها (مخچه سمت راست و یا دوطرفه) و یا به دلیل تفاوت در آزمون مورد استفاده باشد. به همین دلایل، نتیجه‌گیری درباره سودمندی چنین روشی در به کار بردن بر روی مخچه نیازمند مطالعات بیشتری است.

#### استفاده از tcDCS برای ارتقاء یادگیری وابسته به مخچه

مخچه همچنین در یادگیری امور مهارتی نیز نقش بازی می‌کند. این گونه یادگیری‌ها را به طور روزانه استفاده می‌کنیم بدون اینکه به آن حتی به صورت آگاهانه فکر کنیم (۱۰۰). مطالعه اخیر با بررسی آزمون زمان واکنش سریالی<sup>۷۳</sup> به بررسی تأثیر tcDCS بر یادگیری امور مهارتی پرداخت که در آن افراد در پاسخ به محرک بینایی بایستی کلیدی را فشار دهند (۱۰۱). در این مطالعه، بیست و یک نفر آزمون یاد شده را قبل و پس از tcDCS به مدت ۲۰ دقیقه و با دامنه ۲ میلی آمپر انجام دادند. یافته مورد توجه در این مطالعه این است که tcDCS آنودی توانست مهارت در انجام آزمون یادگیری امور مهارتی را بهبود بخشد.

این مطالعه نشان می‌دهد که tcDCS ظرفیت این را دارد که حتی برای ارتقاء دادن سطح یادگیری وابسته به مخچه نیز به کار رود و با این حال لازم به ذکر است که تعداد مطالعاتی که چنین بررسی‌هایی را انجام داده‌اند بسیار اندک هستند و لازم است برای روشن شدن جزئیات و اطمینان از سودمندی و اثربخشی آن مطالعات بیشتری طراحی و انجام شوند.

#### استفاده از tcDCS برای ارتقاء عملکرد بازیابی هیجانات وابسته به مخچه

از دیگر عملکردهای غیرحرکتی مخچه بازشناسی هیجانات<sup>۷۴</sup> است. مطالعه اخیر دیگری به بررسی تأثیر احتمالی tcDCS بر بازشناسی هیجانات صورت<sup>۷۵</sup> پرداخت (۱۰۱). در این مطالعه که بر روی بیست و یک فرد سالم

<sup>۷۳</sup> Serial reaction time task

<sup>۷۴</sup> Emotion recognition

<sup>۷۵</sup> Facial emotion recognition

<sup>۷۶</sup> Optimum stimulation settings

<sup>۷۷</sup> Dentate nucleus

<sup>۷۸</sup> Medial prefrontal cortex

آزمایشگاهی و بیمارستانی انجام شده‌اند و با در نظر گرفتن عوارض جانبی این روش‌ها و با داشتن اختیار در استفاده از آن‌ها، این سؤال مطرح می‌شود که آیا می‌توان در زندگی معمول و به دور از محیط‌ها و شرایط کنترل شده از این روش‌ها استفاده کرد؟ حتی باید در نظر داشت که تحقیقات صورت گرفته تاکنون اثرات استفاده بلندمدت از این روش‌ها را به خوبی روشن نکرده‌اند و بروز عوارض جانبی مانند تشنج در اثر استفاده بلندمدت TMS گزارش شده است. حتی موضوع قابل توجه دیگر میزان گستره اثرگذاری این روش‌ها بر روی قشر مغز است به طوری که مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تحریک ناحیه کوچکی از قشر مغز می‌تواند فعالیت قسمت‌های گسترده‌ای از مغز را تحت تأثیر قرار دهد (۱۰۵).

از نمونه‌های جالب استفاده از tDCS بر روی قشر پیش-حرکتی بوده که برای ارتقاء تمرکز افراد جهت شناسایی محرک‌های مورد نظر بهره‌برداری شده است (۱۰۶). در این تحقیق نشان داده شد که توانایی تمرکز افراد نظامی در شناسایی و افتراق بین محرک‌های تصویری که به صورت انسان و حیوان نمایش داده می‌شد بالا رفته، درحالی‌که از نکات منفی قابل ذکر در این تحقیق بالا بودن تعداد اشتباهات است که نمایانگر پایین بودن حساسیت در درک<sup>۷۹</sup> و شناسایی محرک<sup>۸۰</sup> بوده است. در نتیجه این تحقیق نشان می‌دهد که احتمال استفاده از tDCS برای شناسایی محرک‌های نشان دهنده خطر<sup>۸۱</sup> نمی‌تواند بالا باشد. در ضمن این تحقیق به این سؤال پاسخ نداده که آیا تأثیر این مداخله برای مدت چند ساعت و حتی بیشتر باقی می‌ماند. تحقیق بعدی به این سؤالات پاسخ گفت.

در این تحقیق با تحریک آنودی بر روی منطقه F10 قشر پیشانی ۲ میلی‌آمپر به مدت ۳۰ دقیقه توانست قابلیت شناسایی خطر را در تصاویری که به فرد مورد آزمایش بلافاصله و ۲۴ ساعت پس از tDCS نمایش داده می‌شدند بالا برد (۱۰۷). این تحقیق نشان داد که tDCS می‌تواند به‌عنوان مداخله‌ای جهت بالا بردن توانایی شناسایی خطر در افراد استفاده گردد و دوم اینکه این مداخله می‌تواند اثراتی پایدار حداقل به مدت ۲۴ ساعت داشته باشد.

در تحقیق دیگری نشان داده شده که استفاده از tDCS با دامنه ۲ میلی‌آمپر به مدت ۳۰ دقیقه قابلیت یادگیری و تشخیص نشانه‌های خطر را از بین تصاویر نشان داده شده به افراد در حد قابل توجهی بالا می‌برد و حتی سطح عملکرد این افراد به صورت وابسته به دامنه tDCS است (۱۰۴).

از قابلیت‌های استفاده شده دیگر در محیط‌های نظامی

در مجموع از یافته‌های به دست آمده در بهره‌برداری از tDCS بر روی قشر پیش‌پیشانی به‌ویژه بر روی قسمت پشتی-جانبی سمت چپ، می‌توان نتیجه گرفت که اعمال این روش با شدت ۲ میلی‌آمپر و به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه بر قابلیت‌های شناختی از قبیل حافظه کاری، تمرکز، سرعت واکنش و پاسخ‌دهی بسیار مؤثر و مفید است. استفاده از این روش همانطور که در تحقیقات اخیر هم نشان داده شد به‌شدت در حال گسترش بوده و کاربردهای متعددی برای آن در شرایط طبیعی و بیمارگونه مغز در نظر گرفته شده است که در قسمت پیشین به مهم‌ترین این مطالعات اشاره شد. همچنین با توجه به ارزان بودن و بی‌خطر بودن آن می‌توان انتظار داشت یکی از پرکاربردترین ابزارهای نوینی باشد که برای اهداف درمانی و همچنین برای ارتقاء دادن قابلیت‌های شناختی بتوان از آن بهره‌برداری کرد.

### استفاده از روش‌های تحریک کننده غیرتهاجمی مغز برای ارتقاء قابلیت‌های شناختی نیروهای نظامی

از کاربردهای دیگر و بالقوه tDCS و TMS در ارتقاء قابلیت‌های شناختی در امور نظامی و امنیتی و حتی در استفاده‌هایی مانند بازی کودکان و نوجوانان است که اخیراً مورد توجه گروه‌های زیادی قرار گرفته است. در نتیجه با توجه به مواردی که در اینجا بحث خواهند شد استفاده از این روش‌ها باید با شرایط و احتیاط ویژه‌ای صورت گیرد.

اولین مسئله‌ای که باید مورد توجه قرار گیرد این است که استفاده از این روش‌ها تاکنون تحت شرایط آزمایشگاهی و با در نظر گرفتن آزمون‌های ویژه‌ای انجام شده‌اند و سؤال مطرح شده در اینجا این است که آیا افراد می‌توانند با توجه به میل و اختیار خودشان از چنین وسایلی در هر جا که فرد دوست داشته باشد از آن استفاده کند؟ همین مسئله انتخاب زمان و مکان استفاده از این وسایل خودش مباحث اخلاقی متعدد را می‌تواند به دنبال داشته باشد (۱۰۳). در اینجا می‌توان از یک کاربرد جالب توجه تحریک غیرتهاجمی مغز نام برد که توسط وزارت دفاع آمریکا قبل از اعزام نیروهای نظامی به خاورمیانه به‌منظور آشنا شدن این افراد با شرایط محیطی این منطقه و برای بالا بردن توان شناسایی خطر در یک شرایط شبیه‌سازی شده، از tDCS استفاده می‌کند (۱۰۴).

دومین مسئله مربوط می‌شود به اختصاصی بودن کاربرد این روش‌ها در تغییر دادن قابلیت‌های شناختی. اینکه آیا ارتقاء یک قابلیت شناختی بر قابلیت‌های دیگر نیز تأثیری می‌گذارد؟ همه این تحقیقات و همچنین استفاده‌های بالینی از این روش‌ها در محیط‌های

<sup>79</sup> Perceptual sensitivity

<sup>80</sup> Signal detection

<sup>81</sup> Threat detection

قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی افرادی که با ترس مواجه شده‌اند می‌توان به خاطر آوری آن را حتی یک روز پس از ایجاد ترس به میزان قابل توجهی کاهش دهد (۱۵). این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از tDCS کاتودی بر روی این قشر بر تثبیت حافظه ترس اثرات مخربی دارد. همانطور که گفته شد از tDCS در درمان اختلالات اضطرابی کمتر استفاده شده و اثربخشی آن مشخص نیست، با این وجود استفاده از آن در درمان اختلالات دیگری مانند افسردگی نشان از اثرات مفید احتمالی آن را در پی خواهد داشت (۷۷). مطالعه دیگری اخیراً نشان داد که استفاده ترکیبی از tDCS و یادگیری کامپیوتری حافظه کاری بر روی چهار بیمار دچار استرس پس از حادثه نتایج قابل توجهی بر واکنش‌های هیجانی و عملکردهای شناختی آن‌ها دارد (۱۶).

#### مقایسه استفاده از TMS و tDCS

درباره روش‌های TMS و tDCS در بالا توضیحاتی داده شد و می‌توان نتیجه‌گیری کلی داشت که هر دو روش در بهبود بسیاری از قابلیت‌های شناختی وابسته به قشر مغز و مخچه چه در افراد سالم و چه در افراد دچار بیماری‌های نورولوژیک و روانپزشکی می‌تواند اثرات مثبت داشته باشند. البته در موقع انتخاب هر کدام از این دو روش بایستی موارد دیگری را نیز مورد بررسی و لحاظ قرارداد که در این قسمت به این موارد اشاره‌ای خواهد شد (۱۷).

از لحاظ مکانیسم عمل نشان داده شده که tDCS باعث تولید پتانسیل عمل در نورون‌ها نمی‌شود بلکه با تغییر دادن ۱ تا ۲ میلیولت در پتانسیل استراحت غشای نورون‌ها زمینه ایجاد تغییر در تحریک‌پذیری نورون‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد، درحالی‌که TMS با ایجاد تغییر در میدان مغناطیسی و در نتیجه باعث جریان یونی قوی در دو سوی غشا و آکسون نورون‌ها می‌شود. این کار باعث تغییر مستقیم در شلیک پتانسیل‌های عمل و یا خاموشی فعالیت الکتریکی نورون‌ها می‌شود.

دوم می‌توان از لحاظ تجهیزات دستگاهی این دو روش مقایسه‌ای با هم داشت. سیستم‌های مربوط به TMS معمولاً دارای ابعاد بزرگ و سنگین هستند درحالی‌که دستگاه tDCS بسیار کوچک و با وزن حتی کمتر از یک کیلوگرم می‌باشد و به راحتی قابل حمل است. در ضمن از لحاظ قیمت اقتصادی هزینه تهیه TMS بسیار گران‌تر از tDCS می‌باشد. برای همین در بسیاری از مطالعات که هدف درمانی دارند از tDCS استفاده می‌گردد.

با در نظر گرفتن پروتکل‌های گوناگون TMS می‌توان دستجات نورونی ویژه‌ای را مورد هدف تغییر عملکرد قرارداد. به‌عنوان مثال اندازه‌گیری آستانه قشر حرکتی با TMS اطلاعاتی درباره تحریک‌پذیری آکسون‌ها

می‌توان از ارتقاء تمرکز دید فضایی، تمرکز شنوایی، جستجو کردن، چرخش سه‌بعدی تصویر اجسام در ذهن، حافظه کاری، حافظه وقایع، حافظه هیجانی مثبت و همچنین قابلیت‌های حرکتی نام برد (۱۰۸، ۱۰۹). جدیدترین مطالعه با tDCS در افراد نظامی نشان داد که استفاده از آن به مدت ۱۰ دقیقه با دامنه ۱ میلی‌آمپر بر روی قشر پیش‌پیشانی تعداد پاسخ‌های صحیح را در یک آزمون سنجش هوشیاری افزایش و تأخیر در پاسخ را کاهش می‌دهد (۱۱۰). قبل از این مطالعه هم tDCS توانست توانایی افراد نظامی را در دید و تصور فضایی افزایش دهد (۱۱۱). همچنین اینکه در تعدادی از افراد نظامی دیده شده که استفاده از tDCS با دامنه ۲ میلی‌آمپر به مدت ۳۰ دقیقه از کاهش هوشیاری ناشی از محرومیت از خواب جلوگیری می‌کند و تأثیر آن بیشتر از مصرف کافئین است (۱۱۲).

در مجموع مطالعات گسترده‌ای در حال انجام هستند تا قابلیت بالا بردن توانمندی‌های شناختی و حرکتی توسط دو روش TMS و tDCS به طور کامل شناخته شود. بدون تردید توانایی این دو روش به‌ویژه tDCS به دلیل ارزان‌تر بودن، ایمنی بالا برای سیستم بدن و کارایی بالای آن در ارتقاء دادن توانایی‌های شناختی در انسان به اثبات رسیده است. از لحاظ علمی و آزمایشگاهی نتایج قابل ملاحظه‌ای به دست آمده است و اکنون مباحثی درباره چگونگی انتقال آن‌ها از محیط آزمایشگاهی به محیط کاری و استفاده نظامی مطرح است (۱۱۳). در نتیجه می‌توان با در نظر گرفتن یک مطالعه برای استفاده از این دو روش به‌ویژه tDCS بر روی افراد نظامی و آزمودن تعدادی از قابلیت‌های شناختی مورد نیاز در این افراد، پتانسیل استفاده از این روش‌ها را در نیروهای نظامی سنجید.

#### استفاده از tDCS در درمان اختلال استرس پس از حادثه

استرس پس از حادثه ناشی از اختلالاتی اغراق گونه در به یادآوری خاطرات و تصاویر ذهنی با بار هیجانی منفی است. با توجه به این موضوع، مطالعه اخیری نشان می‌دهد که تحریک آنودی سمت راست و مهار کاتودی سمت چپ نواحی پیشانی و گیجگاهی مغز با استفاده از tDCS باعث تسهیل در به یادآوری تصاویر مثبت به ذهن فرد مورد مطالعه می‌شود و بر عکس اینکه تحریک آنودی سمت چپ و مهار کاتودی سمت راست منجر به یادآوری تصاویر با بار منفی می‌شود (۱۱۴). این مطالعه نشان می‌دهد که با تحریک الکتریکی احتمالاً بتوان استرس پس از حادثه را درمان کرد.

مطالعه‌ای که اثر tDCS را بر حافظه ترس بررسی کرده باشد بسیار اندک است و نیاز به تحقیق در این زمینه احساس می‌شود. تنها مطالعه در این زمینه نشان می‌دهد که اعمال tDCS کاتودی و نه آنودی بر روی

## نتیجه‌گیری

در مجموع از تحقیقاتی که اثرات tDCS را بر روی قشر پیش‌پیشانی پشتی - جانبی افراد سالم و همچنین افراد دچار بیماری‌های روانپزشکی به کار برده‌اند می‌توان دریافت که این روش یک روش مؤثری در ارتقاء حافظه کاری هر دو گروه بوده و برای مقاصد مختلف می‌توان از آن استفاده کرد. قابل توجه اینکه در مطالعات متا-آنالیز این گونه نتیجه‌گیری می‌شود که برخلاف TMS که هر دو عامل سرعت و دقت در حافظه کاری را افزایش می‌دهد، tDCS عمدتاً در بالا بردن سرعت در انجام کار بیشتر مورد تأثیر بوده تا دقت عمل. مزیتی که برای TMS می‌توان برخلاف tDCS متصور بود احاطه بیشتر محقق بر میزان گستردگی ناحیه مورد تأثیر است که به این قابلیت دقت فضایی<sup>۸۴</sup> گفته می‌شود که در TMS کوچک‌تر از tDCS است. در نتیجه تمرکز بهتری می‌توان با استفاده از TMS بر روی ناحیه مورد نظر داشت (۱). نکته دیگر اینکه، انجام tDCS برخلاف TMS در حین انجام آزمون مربوط به حافظه کاری، تداخل مخربی با عملکرد مغز ایجاد نمی‌کند.

در پایان اینکه، از روش‌های غیرتهاجمی که برای تغییر دادن فعالیت مغز به کار می‌روند روش‌های TMS و tDCS را نام بردیم که در متون علمی گزارشات متعددی از این روش‌ها برای تغییر دادن فعالیت‌های شناختی مغز وجود دارد. گفته شد که TMS با استفاده از امواج مغناطیسی و tDCS با استفاده از جریان الکتریکی اعمال اثر می‌کنند. موفقیت‌های بسیاری در استفاده از این دو روش در درمان اختلالات شناختی و همچنین به دلیل ارتقاء و بالاتر بردن عملکردهای شناختی در افراد سالم و طبیعی به دست آمده است. همچنین نشان دادیم که از روش TMS در حال حاضر برای درمان برخی اختلالات روانپزشکی مانند افسردگی استفاده می‌شود و برخی دیگر از کاربردهای آن و همچنین استفاده از برخی از این تکنولوژی‌ها فعلاً در شرایط آزمایشگاهی محدود مانده و نیاز به بررسی‌های آزمایشگاهی و بالینی بیشتری دارند.

می‌دهد. جالب اینکه استفاده از TMS با پالس‌های زوجی اطلاعاتی درباره سیناپس‌های مهارى گابا می‌دهد (۱۱۷).

از آنجا که استفاده از TMS بر روی قشر حرکتی و یا قشر بینایی به ترتیب باعث تکانه‌های عضلانی در طرف مقابل بدن و ایجاد نقاط چشمک زن<sup>۸۲</sup> در میدان بینایی می‌شود، این روش قابلیت تعیین رابطه تحریک و پاسخ را به محقق می‌دهد، درحالی که چنین قابلیت‌هایی را در tDCS که باعث تکانه‌های عضلانی یا ایجاد نقاط چشمک زن در میدان بینایی نمی‌شود را نمی‌توان به دست آورد (۱۱۷).

استفاده هم‌زمان از این روش‌ها با انجام حرکات و یا اعمال شناختی مورد بررسی را روش online گویند و اگر این بررسی‌های حرکتی و یا شناختی پس از استفاده از روش‌های نام برده باشد، روش offline نامیده می‌شود. انجام روش online برای روشی مانند TMS که باید بر روی سر با جهت خاصی نصب گردد و دارای تجهیزات بزرگ است بدون شک امری مشکل می‌باشد درحالی که انجام چنین کاری با استفاده از tDCS راحت‌تر می‌باشد. انجام روش‌های offline با استفاده از هر دو روش بدون مشکلی قابل انجام است (۱۱۷).

موضوع دیگر درباره سالم و بی‌ضرر بودن<sup>۸۳</sup> این دو روش است. در متون مختلف درباره نحوه استفاده از TMS و پروتکل‌های صحیح آن به طور کامل توضیح داده شده است با این حال گفته می‌شود که چنانچه تحریکات بیشتر از حد لازم صورت گیرند احتمال وقوع تشنج وجود خواهد داشت. نکته قابل ذکر دیگر برای افرادی است که به‌عنوان تکنسین TMS شناخته می‌شوند و در معرض اثرات مضر احتمالی ناشی از امواج مغناطیسی آن هستند. درباره tDCS باید گفت که تنها مسئله مشکل‌ساز مشخص شده آن واکنش‌های پوستی مانند سوختگی تدریجی در زیر الکترودهای تحریک کننده است (۱۱۷).

## منابع

- Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neuroscience*. 2013; 16: 838-44.
- Lisanby SH, Kinnunen LH, Crupain MJ. Applications of TMS to Therapy in Psychiatry. *J Clin Neurophysiol*. 2002; 19(4): 344-60.
- Aleman A. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013; 11(2): 53-9.
- Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(12): 1133-41.
- Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus.

<sup>82</sup> Phosphens

<sup>83</sup> Safety

<sup>84</sup> Spatial resolution

J Neurosci. 2001; 21(15): RC157.

6. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. PLoS One. 2009; 4(8): e6725.

7. Poldrack RA, Clark J, Pare-Blagoev EJ, Shohamy D, Creso Moyano J, Myers C, et al. Interactive memory systems in the human brain. Nature. 2001; 414(6863): 546-50.

8. Brown RM, Robertson EM. Off-line processing: reciprocal interactions between declarative and procedural memories. J Neurosci. 2007; 27(39): 10468-75.

9. Costanzi M, Saraulli D, Rossi-Arnaud C, Aceti M, Cestari V. Memory impairment induced by an interfering task is reverted by pre-frontal cortex lesions: a possible role for an inhibitory process in memory suppression in mice. Neuroscience. 2009; 158(2): 503-13.

10. Diekelmann S, Buchel C, Born J, Rasch B. Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. Nat Neurosci. 2011; 14: 381-6.

11. Cohen DA, Robertson EM. Preventing interference between different memory tasks. Nat Neurosci. 2011; 14(8): 953-5.

12. Lenroot RK and Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. Neurosci Biobehav Rev. 2006; 30(6): 718-29.

13. Ramia L, Gironell A, Kulisevsky J, Garcia-Sánchez C, Berthier M, Estévez-González A. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on memory subtypes: a controlled study. Neuropsychologia. 2003; 41(14): 1877-83.

14. Esslinger C, Schuler N, Sauer C, Gass D, Mier D, Braun U, et al. Induction and quantification of prefrontal cortical network plasticity using 5 Hz rTMS and fMRI. Hum Brain Mapp. 2014; 35(1): 140-51.

15. Gaudeau-Bosma C, Moulier V, Allard AC, Sidhoumi D, Bouaziz N, Braha S, et al. Effect of two weeks of rTMS on brain activity in healthy subjects during an n-back task: A randomized double blind study. Brain Stimulation. 2013; 6(4): 569-75.

16. Barr MS, Farzan F, Rajji TK, Voineskos AN, Blumberger DM, Arenovich T, et al. Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in

schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. Biol Psychiatry. 2013; 73(6): 510-7.

17. Guse B, Falkai P, Gruber O, Whalley H, Gibson L, Hasan A, et al. The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls – A randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study. Behav Brain Res. 2013; 237: 300-7.

18. Beckers G and Homberg V. Impairment of visual perception and visual short term memory scanning by transcranial magnetic stimulation of occipital cortex. Exp Brain Res. 1991; 87(2): 421-32.

19. Kammer T. Masking visual stimuli by transcranial magnetic stimulation. Psychol Res. 2007; 71(6): 659–66.

20. Silvanto J and Soto D. Causal evidence for subliminal percept-to-memory interference in early visual cortex. NeuroImage. 2011; 59(1): 840-5.

21. Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, et al. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. Science. 1999; 284(5411): 167-70.

22. Wheeler ME, Petersen SE, Buckner RL. Memory's echo: vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(20): 11125-9.

23. Mottaghy FM, Sparing R, Töpper R. Enhancing picture naming with transcranial magnetic stimulation. Behav Neurol. 2006; 17(3-4): 177-186.

24. Pope PA, Miall RC. Restoring cognitive functions using non-invasive brain stimulation techniques in patients with cerebellar disorders. Front Psychiatry. 2014; 5(33): doi: 10.3389/fpsyt.2014.00033.

25. Ito M. Movement and thought: identical control mechanisms by the cerebellum. Trends Neurosci. 1993; 16(11): 448-50.

26. Argyropoulos GP. Cerebellar theta-burst stimulation selectively enhances lexical associative priming. Cerebellum. 2011; 10(3): 540-50.

27. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron. 2005; 45(2): 201-6.

28. Argyropoulos GP, Muggleton NG. Effects of Cerebellar Stimulation on Processing Semantic Associations. Cerebellum. 2013; 12(1): 83-96.

29. Schutter DJLG, Van Honk J, D'Alfonso AL, Peper JS, Panksepp J. High frequency repetitive transcranial magnetic over the medial cerebellum induces a shift in the prefrontal electroencephalography gamma spectrum: a pilot study. *Neurosci Lett.* 2003; 336(2): 73-6.
30. Lang P, Bradley M, Cuthbert B. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Gainesville, Fla: NIMH, Center for the Study of Emotion and Attention. 2005.
31. Schutter DJ, Van Honk J. The cerebellum in emotion regulation: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Cerebellum.* 2009; 8(1): 28-34.
32. Balsters JH, Ramnani N. Cerebellar plasticity and the automation of first-order rules. *J Neurosci.* 2011; 31(6): 2305-12.
33. Fierro B, Palermo A, Puma A, Francolini M, Panetta ML, Daniele O, et al. Role of the cerebellum in time perception: a TMS study in normal subjects. *J Neurol Sci.* 2007; 263(1-2): 107-12.
34. Lee KH, Egleston PN, Brown WH, Gregory AN, Barker AT, Woodruff PW. The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Cog Neurosci.* 2007; 19(1): 147-57.
35. Koch G, Oliveri M, Torriero S, Salerno S, Lo Gerfo E, Caltagirone C. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Exp Brain Res.* 2007; 179(2): 291-9.
36. Pridmore S, Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999; 53(5): 541-8.
37. Bartrés-Faz D, Tormos JM, Junqué C, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: contribution to psychiatry and to the study of brain-behavior relationship. *Actas Esp Psiquiatr.* 2000; 28(2): 130-6.
38. Delgado Baquero Y, Crespo Hervás D, Cisneros S, López-Ibor Aliño JJ. Transcranial magnetic stimulation. Clinical trials in psychiatry: therapeutic use. *Actas Esp Psiquiatr.* 2002; 30(2): 120-8.
39. López-Ibor JJ, López-Ibor MI, Pastrana JI. Transcranial magnetic stimulation. *Curr Opin Psychiatry.* 2008; 21(6): 640-4.
40. Pigot M, Loo C, Sachdev P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment for anxiety disorders. *Expert Rev Neurother.* 2008; 8(10): 1449-55.
41. Zwanzger P, Fallgatter AJ, Zavorotnyy M, Padberg F. Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation - an alternative treatment option in anxiety disorders? *J Neural Transm.* 2009; 116(6): 767-75.
42. Rossi S, De Capua A, Tavanti M, Calossi S, Polizzotto NR, Mantovani A, et al. Dysfunctions of cortical excitability in drug-naïve posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry.* 2009; 66(1): 54-61.
43. Rossi S, Cappa SF, Ulivelli M, De Capua A, Bartalini S, Rossini PM. rTMS for PTSD: induced merciful oblivion or elimination of abnormal hypermnesia? *Behav Neurol.* 2006; 17(3-4): 195-9.
44. Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry.* 1998; 44(1): 52-5.
45. Rosenberg PB, Mehndiratta RB, Mehndiratta YP, Wamer A, Rosse RB, Balish M. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14(3): 270-6.
46. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(3): 515-24.
47. Osuch EA, Benson BE, Luckenbaugh DA, Geraci M, Post RM, McCann U. Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study. *J Anxiety Disord.* 2009; 23(1): 54-9.
48. Watts BV, Landon B, Groft A, Young-Xu Y. A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimul.* 2012; 5(1): 38-43.
49. Centonze D, Palmieri MG, Boffa L, Pierantozzi M, Stanzione P, Brusa L, et al. Cortical hyperexcitability in post-traumatic stress disorder secondary to minor accidental head trauma: a neurophysiologic study. *J Psychiatry Neurosci.* 2005; 30(2): 127-32.
50. Marin MF, Camprodón JA, Dougherty DD, Milad MR. Device-based brain stimulation to augment fear extinction: implications for PTSD treatment and beyond. *Depress Anxiety.* 2014; 31(4): 269-78.
51. Karsen EF, Watts BV, Holtzheimer PE. Review

of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Brain Stimul.* 2014; 7(2):151-7.

52. Berlim MT, Van Den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex for treating posttraumatic stress disorder: an exploratory meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Can J Psychiatry.* 2014; 59(9): 487-96.

53. Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanhã C, et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71(8): 992-9.

54. Isserles M, Shalev AY, Roth Y, Peri T, Kutz I, Zlotnick E, et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder--a pilot study. *Brain Stimul.* 2013; 6(3): 377-83.

55. Nam DH, Pae CU, Chae JH. Low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of patients with posttraumatic stress disorder: a double-blind, sham-controlled Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013; 11(2): 96-102.

56. Tillman GD, Kimbrell TA, Calley CS, Kraut MA, Freeman TW, Hart J Jr. Repetitive transcranial magnetic stimulation and threat memory: selective reduction of combat threat memory p300 response after right frontal-lobe stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011; 23(1): 40-7.

57. Oznur T, Akarsu S, Celik C, Bolu A, Ozdemir B, Akcay BD, et al. Is transcranial magnetic stimulation effective in treatment-resistant combat related posttraumatic stress disorder? *Neurosci (Riyadh).* 2014; 19(1): 29-32.

58. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117(7): 1623-9.

59. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol.* 2003; 553(1): 293-301.

60. Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human

motor cortex. *J Neurophysiol.* 2007; 97(4): 3109-17.

61. Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115(10): 2419-23.

62. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol.* 2005; 568(2): 653-63.

63. Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol.* 2005; 568(1): 291-303.

64. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bermanpohl F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res.* 2005; 166(1): 23-30.

65. Keeser D, Padberg F, Reisinger E, Pogarell O, Kirsch V, Palm U, et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage.* 2013; 55(2): 644-57.

66. Ohn SH, Park CI, Yoo WK, Ko MH, Choi KP, Kim GM, et al. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport.* 2008; 19(1): 43-7.

67. Mulquiney PG, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clin Neurophysiol.* 2011; 122(12): 2384-9.

68. Mylius V, Jung M, Menzler K, Haag A, Khader PH, Oertel WH, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on pain perception and working memory. *Europ J Pain.* 2012; 16(7): 974-82.

69. Teo F, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Investigating the role of current strength in tDCS modulation of working memory performance in healthy controls. *Front Psychiatry.* 2011; 2: 45. doi: 10.3389/fpsy.2011.00045.

70. Lally N, Nord CL, Walsh V, Roiser JP. Does excitatory fronto-extracerebral tDCS lead to improved working memory performance? *F1000Research.* 2013; 2: 219. doi: 10.12688/f1000research.2-219.v2.

71. Andrews SC, Hoy KE, Enticott PG, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul.* 2011; 4(2): 84-9.
72. Berryhill ME, Jones KT. tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neurosci Lett.* 2012; 521(2): 148-51.
73. Kincses TZ, Antal A, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia.* 2004; 42(1): 113-7.
74. Manenti R, Brambilla M, Petesi M, Ferrari C, Cotelli M. Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 49. doi: 10.3389/fnagi.2013.00049.
75. Zwissler B, Sperber C, Aigeldinger S, Schindler S, Kissler J, Plewnia C. Shaping memory accuracy by left prefrontal transcranial direct current stimulation. *J Neurosci.* 2014; 34(11): 4022-6.
76. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70(4): 383-91.
77. Brunoni AR, Zanao TA, Ferrucci R, Priori A, Valiengo L, De Oliveira JF, et al. Bifrontal tDCS prevents implicit learning acquisition in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 43: 146-50.
78. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord.* 2006a; 8(2): 203-4.
79. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety.* 2006b; 23(8): 482-4.
80. Oliveira JF, Zanao TA, Valiengo L, Lotufo PA, Bensenor IM, Fregni F, et al. Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neurosci Lett.* 2013; 537: 60-4.
81. Wolkenstein L, Plewnia C. Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. *Biol Psychiatry.* 2013; 73(7): 646-51.
82. Vercammen A, Rushby JA, Loo C, Short B, Weickert CS, Weickert TW. Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011; 131(1-3): 198-205.
83. Hoy KE, Arnold SL, Emonson MR, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014; 155(1-3): 96-100.
84. Goder R, Baier PC, Beith B, Baecker C, Seeck-Hirschner M, Junghanns K, et al. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013; 144(1-3): 153-4.
85. Boggio PS, Khoury LP, Martins DC, Martins OE, DeMacedo EC, Fregni F. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2009; 80(4): 444-7.
86. Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Petesi M, Rosini S, Ferrari C, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 38. doi: 10.3389/fnagi.2014.00038.
87. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006; 249(1): 31-8.
88. Pereira JB, Junque C, Bartres-Faz D, Marti MJ, Sala-Lluch R, Compta Y, et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2013; 6(1): 16-24.
89. Kang EK, Baek MJ, Kim S, Paik NJ. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline. *Restor Neurol Neurosci.* 2009; 27(6): 645-50.
90. Jo JM, Kim YH, Ko MH, Ohn SH, Joen B, Lee KH. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009; 88(5): 404-9.
91. Park SH, Koh EJ, Choi HY, Ko MH. A double-blind, sham- controlled, pilot study to assess the effects of the concomitant use of transcranial direct current stimulation with the computer assisted cognitive rehabilitation to the prefrontal cortex on cognitive functions in patients with stroke. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013; 54(6): 484-8.

92. De Smet HJ, Paquier P, Verhoeven J, Marien P. The cerebellum: its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain Lang.* 2013; 127(3): 334-42.
93. Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum.* 2012; 11(2): 352-65.
94. Baumann O, Mattingley JB. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *NeuroImage.* 2012; 61(4): 805-11.
95. Minks E, Kopickova M, Marecek R, Streitova H, Bares M. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010; 154(2): 133-9.
96. Ferrucci R, Marceglia S, Vergari M, Cogiamanian F, Mrakic-Spota S, Mameli F, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. *J Cogn Neurosci.* 2008; 20(9): 1687-97.
97. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114(4): 589-95.
98. Boehringer A, Macher K, Dukart J, Villringer A, Pleger B. Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates verbal working memory. *Brain Stimul.* 2013; 6(4): 649-53.
99. Pope PA, Miall RC. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Brain Stimul.* 2012; 5(2): 84-94.
100. O'Halloran CJ, Kinsella GJ, Storey E. The cerebellum and neuropsychological functioning: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2012; 34(1): 35-56.
101. Ferrucci R, Brunoni AR, Parazzini M, Vergari M, Rossi E, Fumagalli M, et al. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum.* 2013; 12(4): 485-92.
102. Rogers TD, Dickson PE, Heck DH, Goldowitz D, Mittleman G, Blaha CD. Connecting the dots of the cerebro-cerebellar role in cognitive function: neuronal pathways for cerebellar modulation of dopamine release in the prefrontal cortex. *Synapse.* 2012; 65(11): 1204-12.
103. Sehm B, Ragert P. Why non-invasive brain stimulation should not be used in military and security services. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7: 553. doi: 10.3389/fnhum.2013.00553.
104. Clark VP, Coffman BA, Mayer AR, Weisend MP, Lane TD, Calhoun VD, et al. TDCS guided using fMRI significantly accelerates learning to identify concealed objects. *Neuroimage.* 2012; 59(1): 117-28.
105. Sehm B, Schaefer A, Kipping J, Margulies D, Conde V, Taubert M, et al. Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol.* 2012; 108(12): 3253-63.
106. Pavlidou A, Edwards, M, Lange J, Schnitzler A, Bell J. Anodal stimulation of premotor cortex facilitates the recognition of different forms of movements. In *Proceedings of the Neuro Visionen 8 Conference*, 95, (Aachen). 2012.
107. Falcone B, Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R. Transcranial direct current stimulation enhances perceptual sensitivity and 24-hour retention in a complex threat detection task. *PLoS One.* 2012; 7(4): e34993. doi: 10.1371/journal.pone.0034993.
108. McKinley RA, Bridges N, Walters CM, Nelson J. Modulating the brain at work using noninvasive transcranial stimulation. *Neuroimage.* 2012; 59(1): 129-37.
109. Parasuraman R, McKinley RA. Using noninvasive brain stimulation to accelerate learning and enhance human performance. *Hum Factors.* 2014; 56: 1-9.
110. Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage.* 2014; 85: 909-17.
111. McKinley RA, McIntire L, Bridges N, Goodyear C, Weisend MP. Acceleration of image analyst training with transcranial direct current stimulation. *Behav Neurosci.* 2013; 127(6): 936-46.
112. McIntire LK, McKinley RA, Goodyear C, Nelson J. A comparison of the effects of transcranial direct current stimulation and caffeine on vigilance and cognitive performance during extended wakefulness. *Brain Stimul.* 2014; 7(4): 499-507.
113. Nelson JT, Tepe V. Neuromodulation research and application in the u.s. department of defense. *Brain Stimul.* 2015; 8(2): 247-52.
114. Penolazzi B, Di Domenico A, Marzoli D, Mammarella N, Fairfield B, Franciotti R, et al. Effects

of transcranial direct current stimulation on episodic memory related to emotional visual stimuli. *PloS One*. 2010; 5(5): e10623. doi: 10.1371/journal.pone.0010623.

115. Asthana M, Nueckel K, Mühlberger A, Neueder D, Polak T, Domschke K. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on consolidation of fear memory. *Front Psychiatry*. 2013; 4: 107. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00107.

116. Saunders N, Downham R, Turman B, Kropotov J, Clark R, Yumash R, et al. Working memory training with tDCS improves behavioral and neurophysiological symptoms in pilot group with post-traumatic stress disorder (PTSD) and with poor working memory. *Neurocase*. 2015; 21(3): 271-8.

117. Priori A, Hallett M, Rothwell J. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul*. 2009; 2(4): 241-5.