

Accepted Manuscript

Accepted Manuscript (Uncorrected Proof)

Title: Comparative Investigation of Working Memory in Offspring of Alzheimer's Disease and Normal People

Authors: Sara Rabiee¹, Soomaayeh Heysieattalab^{1,*}, Zahra Vahabi², Saied Sabaghypour¹

1. *Department of Cognitive Neuroscience, University of Tabriz, Tabriz, Iran.*

2. *Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Roozbeh Hospital and Geriatric Department Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

To appear in: **Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology**

Received date: 2024/01/10

Revised date: 2024/07/31

Accepted date: 2024/08/18

First Online Published: 2024/08/18

This is a “Just Accepted” manuscript, which has been examined by the peer-review process and has been accepted for publication. A “Just Accepted” manuscript is published online shortly after its acceptance, which is prior to technical editing and formatting and author proofing. Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology provides “Just Accepted” as an optional service which allows authors to make their results available to the research community as soon as possible after acceptance. After a manuscript has been technically edited and formatted, it will be removed from the “Just Accepted” Website and published as a published article. Please note that technical editing may introduce minor changes to the manuscript text and/or graphics which may affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Please cite this article as:

Rabiee S, Heysieattalab S, Vahabi Z, Sabaghypour S. [Comparative Investigation of Working Memory in Offspring of Alzheimer's Disease and Normal People (Persian)]. Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology. Forthcoming 2024. Doi: <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.30.1.4871.1>

Doi: <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.30.1.4871.1>

نسخه پذیرفته شده پیش از انتشار

عنوان: بررسی مقایسه‌ای حافظه کاری در فرزندان افراد مبتلا به آلزایمر و فرزندان افراد نرمال

نویسندگان: سارا ربیعی^۱، سمیه حیثیت طلب^{۱*}، زهرا وهابی^۲، سعید صباغی پور^۱

۱. گروه علوم اعصاب شناختی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۲. گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، بیمارستان روزبه و گروه سالمندان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

نشریه: روانپزشکی و روانشناسی بالینی ایران

تاریخ دریافت: 1402/10/20

تاریخ ویرایش: 1403/05/10

تاریخ پذیرش: 1403/05/28

این نسخه «پذیرفته‌شده پیش از انتشار» مقاله است که پس از طی فرایند داوری، برای چاپ، قابل پذیرش تشخیص داده شده است. این نسخه در مدت کوتاهی پس از اعلام پذیرش به صورت آنلاین و قبل از فرایند ویراستاری منتشر می‌شود. نشریه روانپزشکی و روانشناسی بالینی ایران گزینه «پذیرفته‌شده پیش از انتشار» را به عنوان خدمتی به نویسندگان ارائه می‌دهد تا نتایج آن‌ها در سریع‌ترین زمان ممکن پس از پذیرش برای جامعه علمی در دسترس باشد. پس از آنکه مقاله‌ای فرایند آماده‌سازی و انتشار نهایی را طی می‌کند، از نسخه «پذیرفته‌شده پیش از انتشار» خارج و در یک شماره مشخص در وبسایت نشریه منتشر می‌شود. شایان ذکر است صفحه آرایی و ویراستاری فنی باعث ایجاد تغییرات صوری در متن مقاله می‌شود که ممکن است بر محتوای آن تأثیر بگذارد و این امر از حیطة مسئولیت دفتر نشریه خارج است.

لطفا این‌گونه استناد شود:

Rabiee S, Heysiattalab S, Vahabi Z, Sabaghypour S. [Comparative Investigation of Working Memory in Offspring of Alzheimer's Disease and Normal People (Persian)]. Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology. Forthcoming 2024. Doi: <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.30.1.4871.1>

Doi: <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.30.1.4871.1>

Abstract

Objectives: Considering that there is an increasing need for diagnostic symptoms to help reliably predict Alzheimer's disease. On the other hand, since neuropathological changes appear in brain areas, especially temporal areas before the onset of clinical symptoms, and there is a functional relationship between these structures with cognitive functions including spatial working memory (SWM), pattern recognition memory (PRM), and paired associated learning (PAL), we aimed to investigate these three functions in the children of people with Alzheimer's disease and children of normal people, using a CANTAB computerized test set.

Materials and methods: The current research design was comparative. The statistical population of the current study was individuals with the age range of 30 to 55 years in Tehran in 1401. The research sample consisted of 55 people who were selected using the available sampling method. In this study, 31 people were the children of people with Alzheimer's disease, and 24 people were the children of normal people, who were referred to the neurology clinic. They were evaluated using three tests from the automatic set of Cambridge neuropsychological assessment, including SWM, PRM, and PAL, and the results were evaluated using SPSS software and independent T-test and its non-parametric equivalent (Mann-Whitney U) were compared between two groups.

Results: The results of this study showed significant differences in spatial working memory performance in two out of three items: between-conditions errors (normal children: 14.21 ± 12.21 ; children of Alzheimer's patients: 37.03 ± 22.22) and total error (normal children: 12.96 ± 9.3 ; children of Alzheimer's patients: 37.03 ± 22.22) between the groups ($P < 0.01$). In visual recognition memory performance, there were significant differences in two items: mean delay (normal children: 1917.17 ± 364.03 ; children of Alzheimer's patients: 2186.94 ± 445.15) and percentage of correct responses (normal children: 96.33 ± 4.44 ; children of Alzheimer's patients: 84.39 ± 8.93) between the two groups. There was no significant difference in the mean delay for correct responses and the mean delay for incorrect responses ($P > 0.05$). In continuous paired associate learning performance, there were significant differences in all three items examined: memory score (normal children: 23.08 ± 1.59 ; children of Alzheimer's patients: 17.65 ± 4.32), mean error for success (normal children: 0.54 ± 0.36 ; children of Alzheimer's patients: 2.31 ± 1.83), and total error (normal children: 4.54 ± 2.87 ; children of Alzheimer's patients: 17.10 ± 1.83) between the two groups ($P < 0.01$).

Conclusion: Differences in PAL, PRM performance, and SWM between the children of Alzheimer's and non-Alzheimer people might be considered as signs of Alzheimer's disease.

Keywords: Cognitive Function; Working Memory; Alzheimer disease offspring

Extended abstract

Introduction and Objectives: Alzheimer's disease represents a formidable challenge in the realm of neurodegenerative disorders, primarily due to its gradual and elusive onset. Recent studies have highlighted the significance of preclinical neuropathological alterations, particularly in the temporal brain areas, as precursors to the emergence of clinical symptoms. These structural changes, preceding cognitive decline, present an opportunity for early intervention and prediction of Alzheimer's disease. The relationship between these affected brain regions, notably the temporal areas, and cognitive functions such as Spatial Working Memory (SWM), Pattern Recognition Memory (PRM), and Paired Associated Learning (PAL) motivated our investigation. These cognitive processes play crucial roles in daily functioning and have been associated with specific brain areas affected in Alzheimer's disease progression. Our primary objective was to comprehensively assess the performance of these cognitive domains in a cohort comprising offspring of individuals diagnosed with Alzheimer's disease and a control group consisting of offspring from healthy individuals. Utilizing the CANTAB computerized test set facilitated a standardized and precise evaluation of these cognitive functions. By comparing the cognitive performance between these groups, we aimed to identify potential early markers or differences indicative of Alzheimer's disease risk.

Method: The sample comprised 55 participants, with 31 being offspring of individuals diagnosed with Alzheimer's disease and 24 being offspring of healthy controls, recruited from a neurology clinic. Inclusion criteria encompassed individuals without a history of traumatic brain injury, major psychiatric disorders, vascular dementia, brain tumors, neurological disorders (such as Parkinson's disease), or orthopedic disorders that could impede test performance. Additionally, participants underwent neurocognitive evaluations to ensure cognitive competence for the study assessments. The assessments encompassed three cognitive domains: SWM, PRM, and PAL utilizing the Cambridge neuropsychological assessment tools. These tests were administered under controlled conditions, ensuring standardized testing procedures across all participants. Statistical analyses were performed using SPSS, employing both independent T-tests and their non-parametric equivalents (Mann-Whitney U) for inter-group comparisons, establishing any significant differences in cognitive performance between the offspring of Alzheimer's patients and healthy controls.

Results: The analysis revealed significant differences in cognitive performance between the offspring of individuals with Alzheimer's disease and the control group. Specifically, SWM assessments displayed significant differences in two of the three parameters evaluated between the groups. These differences indicated a distinctive cognitive pattern within the SWM domain among the offspring of Alzheimer's patients. Contrarily, PRM did not exhibit statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). This lack of significant variation suggests a comparable PRM performance between the offspring of Alzheimer's individuals and the healthy control group. PAL performance demonstrated significant discrepancies across all three parameters assessed between the two groups ($P < 0.01$). These findings underscore a substantial cognitive

divergence within the PAL domain, indicating potential cognitive markers associated with Alzheimer's disease susceptibility among the offspring of affected individuals.

Table 2: Working memory results comparing two groups: offspring of individuals with Alzheimer's and normal people

CANTAB	Variables	Control Group (n=24)	Experimental Group (n=31)	P
		Mean±SD		
Spatial Memory	between Errors	14.21 ± 12.21	34.58 ± 22.69	0.001
	Total Errors	12.96 ± 9.3	37.03 ± 22.22	0.001
	Strategy	31.38 ± 0.82	33.65 ± 1.09	0.1
Pattern Recognition	Mean latency	1917.17± 364.03	2186.94± 445.15	0.02
	Mean latency for correct response	1884.94± 337	2037.09± 363.84	0.091
	Mean latency for incorrect response	2385.14± 729.12	2903.02± 1210.05	0.2
	Correct response (%)	96.33± 4.44	84.39± 8.93	0.001
Paired Associated Learning	Memory first tries score	23.08 ± 1.59	17.65 ± 3.32	0.001
	Mean error of success	0.54± 0.36	2.31 ± 1.83	0.001
	Total Errors	4.54 ± 2.87	17.10 ± 1.83	0.001

Discussion and Conclusions: The observed differences in SWM and PAL performances between the offspring of Alzheimer's patients and the control group provide insights into the risk-factors that might be associated with Alzheimer's disease. These findings align with emerging evidence suggesting that alterations in cognitive functions manifest before the onset of clinical symptoms. However, the absence of significant differences in PRM between the two groups warrants further investigation. While this particular cognitive domain did not exhibit substantial disparities in the present study, it remains crucial to explore additional cognitive functions and their association with Alzheimer's disease. Comprehensive assessments encompassing a broader spectrum of cognitive domains may offer additional insights into the disease trajectory and aid in the identification of a comprehensive cognitive profile indicative of Alzheimer's disease risk. In conclusion, the findings suggest that variations in specific cognitive domains, notably SWM and PAL, among the offspring of individuals with Alzheimer's disease compared to controls, might serve as potential early indicators of susceptibility to the disease. However, further longitudinal studies involving a larger

cohort and a broader range of cognitive functions are essential to corroborate and expand upon these preliminary findings for more robust predictive models of Alzheimer's disease onset.

نسخه پذیرفته شده پیش از انتشار

چکیده

اهداف: مطالعات مختلف نشان داده‌اند، فرزندان والدینی که به آلزایمر دچار هستند احتمالاً با نرخ بالاتری در مقایسه با جمعیت‌های عمومی به این اختلال مبتلا خواهند شد. با توجه به اینکه نیاز فزاینده به نشانه‌های تشخیصی برای کمک به پیش‌بینی معتبر آلزایمر احساس می‌شود و از طرف دیگر قبل از شروع علائم بالینی، تغییرات آسیب‌شناختی عصبی در مناطق مغزی به‌ویژه نواحی گیجگاهی ظهور می‌یابند و ارتباط عملکردی این ساختارها با کارکردهای شناختی حافظه دیداری فضایی، بازشناسی شکل و یادگیری جدید را تحت تأثیر قرار می‌دهند، ما را بر آن داشت تا به بررسی این سه عملکرد در فرزندان افراد مبتلا به آلزایمر دیررس و فرزندان افراد عادی، با استفاده از یک مجموعه آزمون کامپیوتری کنتب بپردازیم.

مواد و روش‌ها: طرح پژوهش حاضر، مقایسه‌ای بود. جامعه آماری پژوهش حاضر، افراد با دامنه سنی ۳۰ تا ۵۵ سال شهر تهران در سال ۱۴۰۱ بودند. نمونه پژوهش شامل ۵۵ نفر بود که با بهره‌گیری از روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شد در این مطالعه ۳۱ نفر از فرزندان افراد مبتلا به آلزایمر (سن: 71.6 ± 43.03 ؛ ۱۵ مرد و ۱۶ زن) و ۲۴ نفر فرزندان افراد نرمال بالای ۶۵ سال (سن: 82.6 ± 40.67 ؛ ۱۲ مرد و ۱۲ زن) که از فرزندان افراد مراجعه‌کننده به کلینیک مغز و اعصاب و افراد در دسترس در ۲ گروه قرار گرفتند با استفاده از سه آزمون از مجموعه خودکار ارزیابی عصب روان‌شناختی کمبریج شامل حافظه کاری فضایی، حافظه بازشناسی شکل و یادگیری پیوسته جفتی مورد ارزیابی قرار گرفتند و نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با آزمون آماری T مستقل و معادل غیر پارامتریک آن (من ویتنی یو) بین دو گروه مقایسه شدند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد در عملکرد حافظه کاری فضایی در دو آیتم از سه آیتم، یعنی خطاهای بین شرایط (فرزندان نرمال: 21.14 ± 12.21 ؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر) و خطای کل (فرزندان نرمال: 96.12 ± 9.3 ؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: 37.03 ± 22.22) بین گروه‌ها اختلاف معنادار وجود دارد ($P < 0.01$). در عملکرد حافظه بازشناسی شکل در دو آیتم میانگین تاخیر (فرزندان نرمال: 17.17 ± 19.17 ؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: 9.44 ± 8.4) بین دو گروه اختلاف معنادار وجود داشت و در مورد میانگین تاخیر برای پاسخ درست و میانگین تاخیر برای پاسخ نادرست اختلاف معنی‌دار وجود نداشت ($P > 0.05$). در عملکرد یادگیری پیوسته جفتی در هر سه آیتم مورد بررسی یعنی نمره حافظه (فرزندان نرمال: 1.59 ± 23.08 ؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: 32.4 ± 17.6)، میانگین خطا برای موفقیت (فرزندان نرمال: 0.54 ± 0.36 ؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: 31.2 ± 1.83) و خطای کل (فرزندان نرمال: 4.54 ± 2.87 ؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: 1.71 ± 1.83) بین دو گروه اختلاف معنادار وجود داشت ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: عملکرد یادگیری جدید و حافظه کاری فضایی و بازشناسی شکل بین فرزندان افراد دارای آلزایمر و بدون آلزایمر دارای تفاوت است.

کلمات کلیدی: عملکرد شناخت، حافظه کاری، فرزندان افراد دچار آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD)^۱ به‌عنوان مهم‌ترین و شایع‌ترین علت زوال عقل جهان، نوعی اختلال مزمن، پیچیده و پیشرونده عصبی است که از نظر بالینی با اختلالات شناختی، اختلالات زبانی و مهارت‌های حرکتی و تغییرات رفتاری همراه است [۱، ۲]. از طرفی پژوهش‌ها نشان می‌دهند که مناطق خاصی از مغز، از جمله لوب گیجگاهی، هیپوکامپ، بخشی از قشر مغز و بخشی از لوب پیشانی با این بیماری در ارتباط است [۳]. روزانه هر ۴۷ ثانیه یک نفر به AD مبتلا می‌شود و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ هر ۳۳ ثانیه یک نفر جدید به AD مبتلا خواهد شد [۴] AD در فهرست ۱۰ بیماری منجر به مرگ در کشورهای در حال توسعه جای دارد [۱].

با توجه به افزایش روزافزون بیماری AD و بار اقتصادی آن، مطالعه روش‌هایی که به تشخیص زودهنگام در جمعیت‌های پرخطر می‌انجامد اهمیت پیدا می‌کند، چراکه تشخیص و شناسایی زودهنگام شروع AD در جمعیت‌های پرخطر می‌تواند در اتخاذ راهکارهای درمانی به‌موقع نقش قابل‌توجهی داشته باشد، پس تحقیقات روی جمعیت فرزندان افراد مبتلابه AD می‌تواند، فوریت ویژه‌ای داشته باشد [۵، ۶]. انتظار می‌رود که بیماران مبتلابه AD باگذشت زمان، دارای ۷۰ تا ۸۰ میلیون فرزند باشند که در معرض خطر بالای ابتلا به AD هستند. در یک فرا-تحلیل جامع گزارش شده است که وابستگان درجه اول افراد دچار بیماری دیررس در ریسک بالاتری نسبت به جمعیت‌های دیگر و ابتلا به این اختلال دارند. این مطالعه نتیجه می‌گیرد عملکردهای شناختی در فرزندان که والدینشان دچار AD دیررس هستند احتمالاً به میزان قابل‌توجهی تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد [۷].

چند مطالعه با پیش‌بینی بلندمدت به‌وسیله آزمون‌های شناختی ارتباط آماری معنی‌داری بین نقص‌های شناختی پیش‌بالینی یا سطوح پایین عملکرد شناختی و افزایش خطر ابتلا به AD را نشان داده است. در این مطالعات، تفاوت‌های شناختی پایه در واقع بسیار خفیف هستند، مطالعات بسیار کمی نتایج مربوط به فرزندان AD را به‌عنوان افرادی که در معرض خطر زوال عقل هستند گزارش کرده‌اند [۸]. مشکلات ناچیز حافظه و توجه در اواسط زندگی می‌تواند منعکس‌کننده فنوتیپ‌های شناختی نسبتاً پایداری باشد که ممکن است با تغییرات کمی ادامه یابد مگر اینکه فرد دچار AD یا دیگر انواع زوال عقل شود [۸].

باوجود تلاش‌هایی که برای پیدا کردن درمانی مناسب برای AD انجام‌شده است هنوز بشر قادر نیست بر سیر پیشروی بیماری تأثیر زیادی بگذارد. شاید دلیل این مسئله این باشد که تغییرات آسیب‌شناختی، دهه‌ها قبل از آغاز علائم بالینی شروع می‌شوند [۹]. همچنین تشخیص اختلالات شناختی در مراحل ابتدایی چالش مهمی برای پزشکان است. لذا در سال‌های اخیر میل به اتخاذ یک تصمیم دقیق‌تر در مورد مراحل اولیه بیماری ایجاد شده است [۱۰]. نقص حافظه یک نشانه‌ی پایه‌ای در AD است و آتروفی ساختارهای لوب گیجگاهی داخلی مربوط به حافظه مخصوصاً ساختار هیپوکامپ یکی از اولین نشانه‌های قابل‌رؤیت AD است که در مطالعات کالبدشکافی و تصویربرداری عصبی گزارش شده است [۱۱]. ساختارهای لوب گیجگاهی داخلی (هیپوکامپ، انتورینال، پریرینال و پاراهیپوکامپ) نقشی اساسی را در پردازش حافظه به‌ویژه در کدگذاری اطلاعات کسب‌شده جدید ایفا می‌کنند. از طرف دیگر این مناطق اولین مناطقی در AD هستند که حالت پاتولوژی را نشان می‌دهند [۱۲]. تحقیقات در افراد سالمند مبتلابه اختلال شناختی خفیف، آتروفی هیپوکامپ را که با روش‌هایی مثل اندازه‌گیری حجم با استفاده از MRI^۲ نشان داده شده است برملا می‌کند که می‌تواند نشانگری برای پیش‌بینی پیشرفت میزان اختلال حافظه در فرد باشد [۱۳]. همچنین مطالعات تصویربرداری عصبی نقش هیپوکامپ را در حفظ اطلاعات فضایی در طول دوره تأخیر و در سطوح مختلف پردازش حافظه کاری فضایی بیان کرده‌اند [۱۴، ۱۵].

¹ Alzheimer disease

² magnetic resonance imaging

حافظه کاری فضایی (SWM)^۱ یک مؤلفه حیاتی برای عملکردهای هدفمند است که در بازنمایی مشخصات فضایی و به‌روزرسانی مستمر و در موقع نیاز برای اجرای رفتار سازگارانه نقش دارد [۱۶-۱۸] و در اکثر عملکردهای سطح بالای شناختی مشارکت دارد. پس نقص عملکرد هیپوکامپ که منجر به نقایص SWM می‌شود می‌تواند در دامنه وسیعی از مهارت‌های شناختی مداخله کند [۱۴]. در AD در ابتدا گره‌های نروفیبریلاری در یکی از زیرمجموعه‌های قشر پری‌رینال گسترش می‌یابد. چندین مطالعه بر روی حیوانات نشان داده است که آسیب به قشر پری‌رینال منجر به آسیب عملکرد شدید به تکالیف حافظه بازشناسی شکل (PRM)^۲ می‌شود [۱۹]. حافظه بازشناسی شامل دو مؤلفه «به یاد آوردن»^۳ و «آشنایی»^۴ هست که به «یاد آوردن» وابسته به هیپوکامپ و «آشنایی» وابسته به قشر پری‌رینال است [۲۰، ۲۱]. همچنین مدارک تصویربرداری عملکردی fMRI^۵ نقش مهم هیپوکامپ و شکنج پاره‌هیپوکامپ را در جنبه‌های پیوستگی حافظه تأیید می‌کند و شبکه عصبی مورد نیاز برای یک آزمون عصب روان‌شناختی که یادگیری زوجی (PAL)^۶ و حافظه دیداری فضایی را می‌سنجد شامل هیپوکامپ و پاره‌هیپوکامپ است [۲۲]. PAL بینایی نوعی از حافظه رویدادی است که در آن جفت محرک بینایی (مثلاً شکل و مکان آن) در حافظه کد می‌شوند به طوری که بعد از آن با نشان دادن یک محرک، بازیابی محرک دیگر انجام می‌شود [۲۳]. لذا با توجه به اهمیت تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی و اختلال در عملکرد ساختارهای گیجگاهی و ارتباط عملکرد این ساختارها در کارکردهای شناختی SWM، PRM و PAL، بر آن شدیم تا با بررسی این سه عملکرد در دو گروه فرزندان افراد مبتلا به AD و فرزندان افراد عادی با استفاده از یک مجموعه آزمون کامپیوتری کنتب پردازیم تا احتمال وجود عملکرد متفاوت در بین گروه‌ها تحت بررسی قرار بگیرند.

۲-روش:

۱-۲ شرکت‌کنندگان:

این مطالعه از نوع مقایسه‌ای و مقطعی به روش در دسترس از فرزندان افراد مراجعه‌کننده به درمانگاه مغز و اعصاب انتخاب شدند نمونه مورد مطالعه شامل ۳۱ نفر از افرادی که به روش گرفتن شرح حال خانوادگی و بر اساس معیارهای NIA-AA2011^۷ [۲۴] و تشخیص پزشک متخصص مغز و اعصاب پدر یا مادر مبتلا به بیماری AD داشتند که برای والدین فرزندان افراد مبتلا به AD تصویربرداری MRI انجام شده بود و تغییرات متناسب با تشخیص ثبت شده بود. گروه دوم ۲۴ نفر از فرزندان افراد سالم در سطح استان تهران بود. تشخیص گروه فرزندان افراد سالم، والدینی که مبتلا به اختلالات نورولوژی نبوده (عدم ابتلا به ضربه مغزی، اختلالات روان‌پزشکی اساسی، دمانس عروقی، توده مغزی، اختلالات تحلیل عصبی دیگر نظیر پارکینسون و اختلالات اورتوپدیک (که مانع انجام آزمون‌ها شوند)) توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب و بر اساس مصاحبه و ارزیابی عصب‌شناختی انجام گرفت و در صورت عدم رضایت به ادامه همکاری و یا عدم توانایی انجام آزمون‌ها از مطالعه خارج می‌شدند. هر دو گروه (فرزندان دارای پدر یا مادر الزایمری و فرزندان افراد سالم) در محدوده سنی ۳۰ تا ۵۵ سال قرار داشتند و والدین بالای ۶۵ سال داشتند. بازه سنی مورد نظر به دلیل این موضوع انتخاب گردید که اکثر افراد شروع AD را بین این سال‌ها نشان می‌دهند [۲۵]. افراد از لحاظ میانگین سن و میزان تحصیلات و توزیع جنسیتی بین دو گروه طبق جدول ۱ همگن بودند.

¹ spatial working memory

² pattern recognition memory

³ recollection

⁴ familiarity

⁵ functional magnetic resonance imaging

⁶ paired associated learning (PAL)

⁷ national institute on aging and Alzheimer's association

۲-۲ طرح مطالعه و ارزیابی‌ها:

در ابتدا روند مطالعه با جزییات برای افراد شرکت‌کننده توضیح داده می‌شد و فرم رضایت‌نامه آگاهانه برای تکمیل کردن به ایشان ارائه می‌شد. سپس شرکت‌کننده تحت ارزیابی با آزمون‌های معاینه مختصر وضعیت شناختی MMSE^۱، ادن بروک و پرسشنامه افسردگی همیلتون قرار می‌گرفت. دلیل استفاده از MMSE (کسب نمره‌ی بالای ۲۴) و ادن بروک (کسب نمره‌ی بالای ۸۲) جهت تشخیص اختلال شناختی با علائم مشخص بالینی در آزمودنی‌ها بود، دلیل استفاده از پرسشنامه همیلتون این بود که آزمودنی‌ها افسردگی نداشته باشند (کسب نمره‌ی ۰-۷). سپس از آزمودنی‌ها خواسته می‌شد که سه آزمون کامپیوتری عصب روان‌شناختی در مجموعه خودکار ارزیابی عصب روان‌شناختی کمبریج (CANTAB)^۲ را اجرا کنند. افراد شرکت‌کننده در یک صندلی راحت و بافاصله حدود ۰٫۵ متر از مانیتور در حالت نشسته قرار می‌گرفتند و از آن‌ها خواسته می‌شد که با لمس کردن صفحه تکالیف را انجام دهند. بعد از یک توضیح اولیه سه آزمون SWM، PRM و PAL به ترتیب به شرکت‌کننده ارائه شد. آزمون‌ها در آزمایشگاه عصب‌شناختی مرکز ملی نقشه‌برداری مغز دانشگاه تهران انجام گرفت.

متغیرهای موردبررسی:

سن، شاخص توده بدنی، سطح تحصیلات، سطح شناختی، افسردگی، حافظه کاری (فضایی، بازشناسی الگو، جفت‌های متداعی)، جنسیت، دست غالب، سن شروع آلزایمر والدین.

معیارهای ورود:

داشتن حداقل یکی از والدین با تشخیص آلزایمر بر اساس معیارهای NIA-AA 2011^۳ و تأیید پزشک متخصص مغز و اعصاب، داشتن تحصیلات ابتدایی یا بیشتر، کسب نمره آزمون ادن بروک، MMSE و عدم افسردگی طبق پرسشنامه همیلتون برای هر دو گروه، هیچ شواهدی از بیماری عصبی پیشرونده فعلی یا پزشکی نداشته بخصوص شرایطی که احتمالاً عملکرد شناختی را مختل کند، در خانواده بیماری عصبی پیشرونده دیگری نباشد در هر دو گروه، گروه کنترل همان معیارهای ورود به مطالعه را داشتند به جز اینکه هیچ سابقه خانوادگی AD یا سایر بیماری‌های نورودژنراتیو مغزی نداشتند.

معیارهای خروج: ابتلا به سایر اختلال‌های روان‌پزشکی و نورولوژیکی، مصرف الکل یا دارو برای حداقل دو هفته قبل از مطالعه، دریافت هرگونه درمان روان‌شناختی، سابقه ترومای مغزی و سایر بیماری‌های ساختاری مغز، مصرف سیگار، مصرف داروهای تقویت‌کننده حافظه مثل امگا ۳ و مصرف اسیدفولیک، مصرف داروهای محرک مانند ریتالین، مصرف قهوه بیش از یک فنجان، شواهد بیماری عصبی پیشرونده فعلی برای اینکه تأثیرگذاری بر عملکرد شناختی نداشته باشد، سابقه سوءمصرف مواد

چگونگی تعیین حجم نمونه:

برای تعیین تعداد نمونه با استفاده از نرم‌افزار G.power3 با فرض خطای نوع اول آزمون ۰٫۰۵، خطای نوع دوم آزمون ۰٫۰۲ و اندازه ی اثر ۰٫۷ و بر اساس مقاله ی مرتبط با پژوهش تعداد نمونه ۵۵ نفر محاسبه گردید [۴۴].

¹ mini-mental state examination

² Cambridge neuropsychological test automated battery

³national institute on aging and Alzheimer's association

۳-۲ ابزارهای پژوهش:

مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون (HRS-D): HAM-D^۱ یک سنجش ۱۷ آیتمی است که برای ارزیابی بار علائم افسردگی (نوع و شدت) در قالب یک مصاحبه نیمه ساختاری مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ابزار یکی از پرکاربردترین ابزارهای ارزیابی برای علائم افسردگی در آزمایش‌ها بالینی است و روایی و پایایی آن نشان داده شده است. ۹ مورد این ابزار از ۰ (وجود ندارد) تا ۴ (شدید) و ۸ مورد آن از ۰ (وجود ندارد) تا ۲ (شدید) نمره بندی می‌شوند. دامنه نمره کلی از ۰ تا ۵۲ است که نمره بالاتر نمایانگر علائم افسردگی شدیدتر است. طبقه‌بندی شدت افسردگی بر اساس این ابزار به این صورت است که: ۰-۷ = بدون افسردگی، ۸-۱۶ = افسردگی خفیف، ۱۷-۲۳ = افسردگی متوسط و ۲۴ \geq نمایانگر افسردگی شدید [۲۶]. برای ارزیابی بار علائم افسردگی (نوع و شدت) در قالب یک مصاحبه نیمه ساختاری مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ابزار یکی از پرکاربردترین ابزارهای ارزیابی برای علائم افسردگی در آزمایش‌ها بالینی است و روایی و پایایی آن نشان داده شده است (۱۷). این ابزار در بسیاری از آزمایش‌ها بالینی در ایران که کارایی درمان افسردگی را بررسی می‌کنند به کار برده شده است [۲۷].

آزمون معاینه مختصر وضعیت شناختی (MMSE): این آزمون در سال ۱۹۷۵ به وسیله فولستاین و همکاران طراحی و تدوین شده است. فروغان و همکاران (۲۰۰۸) در مطالعه هنجاریابی این ابزار برای سالمندان شهر تهران نشان دادند که این آزمون از روایی و پایایی کافی برخوردار است. همچنین مطالعات دیگری از جمله مطالعه فولستاین و همکاران (۱۹۷۵) روایی هم‌زمان این آزمون را از طریق همبستگی آن با مقیاس هوش بزرگسالان و کسپلر به اثبات رسانده و پایایی آن را ۰،۸۸۷ محاسبه کرده‌اند [۲۸]. این ابزار احتمالاً رایج‌ترین ابزار سنجش برای شناسایی نقایص شناختی است. در ابتدا ۳۰ آیتم MMSE برای تمایز بین بیماران نورولوژی و روان‌پزشکی تعریف شد. این ابزار هم پایایی test-retest خوب (۰،۹۵ - ۰،۸) و هم حساسیت (۰،۸۶) و اختصاصی بودن (۰،۹۲) خوبی را نشان داده است. اگرچه کاربرد این ابزار برای فراتر از فاز شناسایی، مورد انتقاد قرار دارد اما به‌طور گسترده برای ارزیابی تأثیر عوامل درمانی بر عملکرد شناختی و در موارد پیگیری مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵، ۸].

این آزمون حاوی ۳۰ سؤال در حوزه عملکرد شناختی است که موارد توجه، جهت‌گیری، حافظه، ثبت کردن، فراخوانی، محاسبه، زبان و توانایی کشیدن یک‌چند ضلعی پیچیده را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. فواید MMSE شامل اجرای سریع، در دسترس بودن ترجمه‌های آن به زبان‌های مختلف و سطح پذیرش بالای آن به‌عنوان یک ابزار تشخیصی در میان متخصصین سلامتی و محققین است. در این آزمون وجود نقایص شناختی با نمره کلی مشخص می‌شود. به‌طور سنتی نمره برش ۲۴/۲۳ برای انتخاب بیماران مشکوک به نقص شناختی و یا دمانس مورد استفاده قرار گرفته است [۲۹].

آزمایش شناختی آدن بروک (ACE^۳): برای تشخیص دمانس در مراحل اولیه ابتلا توسط ماتورانات و همکاران در سال ۲۰۰۰ ساخته شده است که قادر به تشخیص افتراقی بین انواع دمانس مانند AD، دمانس پیشانی-گیجگاهی، فلج پیشرونده هسته فوقانی و دیگر نشانگان پارکینسونی است و در تشخیص اختلالات شناختی در بیماران آسیب‌دیده مغزی کمک‌کننده است [۳۰]. این آزمایش دارای ۵ خرده آزمون است که هر یک از خرده آزمون‌ها یک عملکرد شناختی را مورد ارزیابی قرار می‌دهند. حداکثر نمره در این آزمون ۱۰۰ نمره است که به ترتیب به موارد زیر اختصاص می‌یابد: توجه/جهت‌یابی ۱۸ نمره، حافظه ۲۶ نمره، روان و سلیس بودن ۱۴ نمره، زبان ۲۶ نمره و توانایی دیداری فضایی ۱۶ نمره. این آزمون بر روی ۲۴۱ نفر هنجاریابی شده است. پایایی این آزمون به‌وسیله آلفای کرون باخ و روایی هم‌زمان و همگرایی آن به‌وسیله همبستگی اسپیرمن دوسویه بین نمرات نهایی

¹ Hamilton rating scale for depression

² Hamilton depression rating scale (HDRS)

³ Addenbrooke's cognitive examination

ACE و CDR¹ حساب شده است. ضریب آلفای ACE مقدارش ۰/۸۰ است که پایایی خوبی محسوب می‌شود. میزان وضوح (دقت تشخیصی) و مقدار قدرت پیش‌بینی مثبت برای این آزمون مطرح شده است. نسخه فارسی پرسشنامه آدن بروک در سال ۱۳۸۷ بر اساس فرهنگ ایرانی هنجاریابی شد. ضریب آلفای کرون باخ کل آزمودنی‌ها ۰/۸۴، برای گروه هنجار ۰/۹۷، برای گروه MCI مقدارش ۰/۸۸ و برای گروه AD برابر با ۰/۹۳ به دست آمد که نشان‌دهنده پایایی بالای این آزمون محسوب می‌شود [۳۱].

مجموعه خودکار ارزیابی عصب روانشناختی کمبریج (CANTAB):

این مجموعه یک سری تست نیمه خودکار است که می‌تواند در یک لپ‌تاپ مورد استفاده قرار گیرد و اخیراً برای استفاده از طریق تبلت های دستی هم تنظیم شده است. این مجموعه شامل ۲۵ آزمون است که برای ارزیابی مؤلفه‌های عملکرد شناختی در گروه‌های تستی زیر طراحی شده است: حافظه بینایی، عملکرد اجرایی، حافظه کاری و طراحی، توجه، حافظه کلامی و معنایی، تصمیم‌گیری و کنترل پاسخ، شناخت اجتماعی و غربالگری. روایی ساختاری CANTAB بر اساس توانایی آزمون برای تمایز بین بزرگسالان سالم با افراد دارای اختلالات بالینی شامل اختلال شناختی خفیف، آلزایمر، صرع، اختلال بیش‌فعالی و نقص توجه و چندین اختلال سیستم اعصاب مرکزی بوده است [۴۳]. در این طرح زیرمجموعه‌هایی از مجموعه CANTAB که مورد ارزیابی قرار می‌گیرند شامل موارد زیر هست:

حافظه کاری فضایی: در این آزمون در طول آزمایش‌ها تعدادی جعبه در صفحه‌نمایش داده می‌شود به طوری که در هر آزمایش تعداد جعبه‌ها نسبت به آزمایش قبلی بیشتر است. از شرکت‌کننده خواسته می‌شود که با لمس کردن جعبه‌ها، آن‌ها را باز کند و دنبال یک نشانه باشد و به او توصیه می‌کنیم که جعبه‌ای که قبلاً در آن نشانه دیده شده است را دیگر باز نکند. مواردی که در این آزمون مورد ارزیابی قرار می‌گیرند شامل اشتباهات (تعداد دفعاتی که شرکت‌کننده جعبه‌ای را باز می‌کند که قبلاً در آن نشانه ظاهر شده است و یا دیده است که جعبه‌ای خالی است اما مجدداً آن را می‌زند) و استراتژی (شمار دفعاتی که شرکت‌کننده جستجوی خود را با لمس یک جعبه متفاوت از جعبه‌ای که دفعات قبل با آن شروع کرده است آغاز می‌کند) هست [۴۰].

یادگیری پیوسته جفتی: در این آزمون حافظه بینایی و یادگیری موارد جدید مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در اینجا شش جعبه در صفحه‌نمایش نشان داده می‌شود و به طور تصادفی یکی یکی باز می‌شوند و محتوی آن‌ها نشان داده می‌شود. درون یک و یا بیشتر از این جعبه‌ها یک شکل قرار دارد. سپس شکلی که درون جعبه‌ها قرار دارد در وسط صفحه‌نمایش نشان داده می‌شود (بطوریکه در هر زمان یکی از آن شکل‌ها نشان داده می‌شود) و در این زمان شرکت‌کننده باید جعبه‌ای را که آن شکل در آن بوده را لمس کند [۴۲].

حافظه بازشناسی شکل: در این آزمون با استفاده از یک الگوی تمایزی انتخاب بین دو گزینه، حافظه بینایی بازشناسی شکل مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در اینجا در وسط صفحه‌نمایش و به صورت یکی یکی به شرکت‌کننده یک سری از شکل‌ها نشان داده می‌شود این شکل‌ها به صورتی طراحی شده‌اند که به راحتی نمی‌توان برای آن‌ها برچسب کلامی در نظر گرفت. در مرحله بازشناسی از شرکت‌کننده خواسته می‌شود بین دو شکلی که به او نشان داده می‌شود انتخاب کند که کدام یک قبلاً نشان داده شده است و کدام یک جدید است و سپس با اشکال جدیدی تکرار می‌شود [۴۱].

¹ clinical dementia rating

در این مطالعه برای عملکرد SWM آیت‌های سنجش خطاهای بین شرایط و خطاهای کل^۱ و آیت‌های استراتژی بررسی شد. برای عملکرد PRM آیت‌های میانگین تأخیر برای پاسخ درست^۲ و میانگین تأخیر برای پاسخ نادرست^۳، میانگین تأخیر^۴ و درصد پاسخ صحیح^۵ بررسی شد. برای عملکرد PAL آیت‌های نمره حافظه اولین تلاش^۶ و میانگین خطاها برای موفقیت^۷ و خطاهای کل بررسی شد.

تحلیل آماری

برای بررسی داده‌ها ابتدا نرمال بودن داده‌ها بر اساس آزمون شاپیروویلک^۸ انجام شد و برای بررسی دو گروه از آزمون T مستقل استفاده شد در صورت عدم برقراری شرط نرمال بودن داده‌ها از معادل غیر پارامتری آن (من ویتنی یو) استفاده شد. از SPSS نسخه ی ۲۷ برای آنالیز استفاده شد.

یافته‌ها:

نتایج این مطالعه حاکی از آن است که ۲۸ نفر از شرکت‌کننده‌ها زن بودند که ۱۶ نفر در گروه فرزندان افراد مبتلابه AD، ۱۲ نفر در گروه فرزندان افراد عادی بودند و ۲۷ نفر از شرکت‌کننده‌ها مرد بودند که ۱۵ نفر در گروه فرزندان افراد مبتلابه AD، ۱۶ نفر در گروه فرزندان افراد عادی بودند و توزیع جنسیت در گروه‌ها اختلاف معنادار نداشت ($P=0.93$). از طرف دیگر میانگین سنی و سنوات تحصیلی و نمره مقیاس افسردگی، میانگین نمرات MMSE و ادن بروک در دو گروه طبق جدول ۱ اختلاف معناداری نداشتند و در همه این پارامترها دو گروه همگن بودند ($P>0.05$).

در متغیرهای نمرات آزمون ادن بروک، نمره‌ی اولین تلاش، خطاهای بین شرایط، استراتژی و خطاهای کل توزیع نرمال داشتند ($P>0.05$). بقیه‌ی متغیرهای مورد بررسی توزیع غیرنرمال داشتند. برای مقایسه‌ی متغیرهایی که توزیع نرمال داشتند از آزمون تی مستقل و برای مقایسه‌ی متغیرهایی که توزیع نرمال نداشتند از آزمون من ویتنی یو استفاده شد و طبق این آزمون‌ها عملکرد SWM در آیت‌های سنجش خطاهای بین شرایط^۹ و خطاهای کل^{۱۰} بین دو گروه اختلاف معنادار وجود داشت ($P=0.001$) و در آیت‌های استراتژی اختلاف بین دو گروه معنادار نبود ($P=0.01$). همچنین در عملکرد PRM در آیت‌های میانگین تأخیر برای پاسخ درست^{۱۱} و میانگین تأخیر برای پاسخ نادرست^{۱۲}، اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود ($P>0.05$) اما در میانگین تأخیر^{۱۳} و درصد پاسخ صحیح^{۱۴} اختلاف بین دو گروه معنادار بود ($P<0.05$). از طرف دیگر در عملکرد PAL در آیت‌های نمره حافظه اولین تلاش^{۱۵} و میانگین خطاها برای موفقیت^{۱۶} و خطاهای کل بین دو گروه اختلاف معنادار وجود داشت ($P=0.001$).

¹ total errors

² mean correct latency

³ mean incorrect latency

⁴ mean latency

⁵ percent correct

⁶ first trial memory score

⁷ mean errors to success

⁸ Shapiro-wilk test

⁹ between errors

¹⁰ total errors

¹¹ mean correct latency

¹² mean incorrect latency

¹³ mean latency

¹⁴ percent correct

¹⁵ first trial memory score

¹⁶ mean errors to success

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک متغیرهای پژوهش

توده بدنی	افسردگی	تحصیلات	ادن پروک	MMSE	سن	گروه
میانگین \pm انحراف معیار						
۲۲/۷ \pm ۲/۴	۳,۴ \pm ۱,۸	۱۵,۸ \pm ۲,۵	۸۷,۰۶ \pm ۲,۵	۲۸,۰۴ \pm ۱/۰	۴۰,۶۷ \pm ۶,۸۲	فرزندان افراد نرمال (تعداد=۲۴)
۲۲/۹۳ \pm ۳/۲	۴,۰۶ \pm ۱,۸	۱۴,۹ \pm ۲,۸۵	۸۵,۷۴ \pm ۲,۶	۲۷,۷ \pm ۱/۰۹	۴۳,۰۳ \pm ۷,۶۱	فرزندان افراد مبتلابه AD (تعداد=۳۱)
۰,۴۴۶	۰/۵۲	۱/۹۱	۰/۶۱	۰/۱۲	۱/۳۳	F
۵۳	۵۳	۵۳	۵۳	۵۳	۵۳	درجه آزادی
۲۵	۶	۲۱	۹۳	۲۹	۵۵	بیشینه
۱۸	۱	۹	۸۲	۲۵	۳۰	کمینه
۰,۶۸	۰,۴۸	۰,۲۳	۰,۶۲	۰,۳۳	۰,۲۵	سطح معناداری

پاییز فته شده پیش از انتشار

جدول ۲. نتایج حافظه کاری بین دو گروه فرزندان افراد دچار آلزایمر و فرزندان افراد سالم

سطح معناداری	درجه آزادی	آماره آزمون	کمینه	بیشینه	فرزندان افراد سالم (تعداد=۲۴)	فرزندان افراد دچار آلزایمر (تعداد=۳۱)	متغیرها	آزمون کنتب
۰,۰۰۰۱	۵۳	-۳/۱۴	۰	۸۸	۱۴,۲ ± ۱۲,۲	۳۴,۶ ± ۲۲,۷	خطاهای بین شرایط	حافظه فضایی
۰,۰۰۰۱	۵۳	-۲/۲۶	۰	۸۹	۱۲,۷ ± ۹,۳	۳۷,۰۳ ± ۲۲,۲	خطاهای کل	
۰,۰۱	۵۳	-۲/۲۵	۲۳	۴۸	۳۱,۴ ± ۰/۸	۶/۳۳ ± ۱/۹	استراتژی	
۰,۰۰۲	۵۳	-۰/۶۴۵	۱۴۶۰	۵۸۹۱	۱۹۱۷,۲ ± ۳۶۴,۰۳	۲۱۸۶,۹ ± ۴۴۵,۰۱	میانگین تأخیر	بازشناسی شکل
۰,۰۰۹۱	۵۳	-۰/۲۴	۱۴۱۷	۳۸۱۷	۱۸۸۴,۹ ± ۳۳۷	۲۰۳۷,۰۹ ± ۳۶۳,۰۸	میانگین تأخیر برای پاسخ درست	
۰,۰۲	۵۳	-۱/۴۴	۱۴۸۶	۱۰۹۲۸	۲۳۸۵,۱ ± ۷۲۹,۰۱	۲۹۰۳,۰۲ ± ۱۲۱۰,۵	میانگین تأخیر پاسخ نادرست	
۰,۰۰۰۱	۵۳	-۴/۹۴	۶۶	۱۰۰	۹۶,۳ ± ۴,۴	۸۴,۴ ± ۸,۰۹	درصد پاسخ صحیح	
۰,۰۰۰۱	۵۳	۵/۸۶	۸	۲۶	۲۳,۰۸ ± ۱,۰۶	۱۷,۶ ± ۴,۳	نمره حافظه تلاش اول	یادگیری پیوسته
۰,۰۰۰۱	۵۳	-۴/۱۲	۰	۸/۱۴۳	۰,۵۴ ± ۰/۳۶	۲,۳ ± ۱,۰۸	میانگین خطا برای موفقیت	متداعی
۰,۰۰۰۱	۵۳	-۴/۲۷	۱	۵۷	۴,۵۴ ± ۲,۰۸۷	۱۷,۰۱ ± ۱,۰۸	خطای کل	

۵. بحث

با توجه به نیاز روزافزون به نشانه‌های تشخیصی برای پیش‌بینی بیماری آلزایمر و تغییرات عصبی قبل از بروز علائم بالینی، که بر عملکردهای شناختی چون SWM، RPM و PAL تأثیر می‌گذارند، در این مطالعه عملکردهای مذکور در فرزندان افراد مبتلابه آلزایمر و افراد نرمال با استفاده از آزمون‌های کامپیوتری کنتب مورد ارزیابی قرار گرفتند. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تفاوت‌های قابل‌توجهی در عملکرد حافظه کاری فضایی و یادگیری پیوسته جفتی بین فرزندان افراد مبتلابه آلزایمر و افراد عادی وجود دارد. همچنین، تفاوت‌های معناداری در عملکرد حافظه بازشناسی الگو، به‌ویژه در میانگین تأخیر و درصد پاسخ صحیح بین

این دو گروه مشاهده شد. این اختلافات در عملکرد شناختی حافظه نشان‌دهنده‌ی شروع زود هنگام بیماری آلزایمر در فرزندان افراد مبتلا است.

علت اینکه فرآیندهای تشخیص آسیب‌شناختی در بیماری AD قوی نیست تا حدودی به این دلیل است که این بیماری طی سالیان متمادی ایجاد می‌شود. پیش‌بینی سن شروع بیماری AD دیررس غالب فرصتی را فراهم می‌کند برای تعیین توالی و به اوج رسیدن میزان تغییرات پاتولوژیکی تا زمانی که بیمار علامت‌دار شود [۳۲]. با توجه به اینکه در مراحل اولیه AD هدف مداخلات درمانی جدید کاهش سرعت پیشرفت اختلال است و نیاز فزاینده‌ای به نشانه‌های تشخیصی برای کمک به پیش‌بینی معتبر AD احساس می‌شود [۳۳]، لذا این مطالعه با هدف مقایسه عملکردهای شناختی مبتنی بر حافظه سه عملکرد SWM، PRM، PAL در فرزندان افراد مبتلا به AD و فرزندان افراد عادی با استفاده از مجموعه آزمون کنتب انجام شد.

بررسی میانگین‌ها در آیت‌های مورد بررسی مطالعه حاضر نشان می‌دهد بین دو گروه در دو آیت عملکرد SWM، اختلاف معناداری وجود دارد ولی در آیت استراتژی تفاوت معنادار نبوده است. در مورد عملکرد حافظه بازشناسی در میانگین تأخیر و درصد پاسخ صحیح اختلاف معنی‌دار بود اما میانگین تأخیر برای پاسخ درست و نادرست تفاوت معنی‌دار نبود و در عملکرد یادگیری زوجی در سه آیت مورد بررسی عملکرد دو گروه تفاوت معنادار داشتند. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر احتمالاً بتوان بیان کرد از بررسی عملکرد PAL (نمره‌ی تلاش اول، میانگین خطا برای موفقیت، خطای کل) و عملکرد SWM (خطاهای بین شرایط، خطاهای کل، استراتژی) و PRM (میانگین تأخیر، میانگین تأخیر برای پاسخ درست، میانگین تأخیر پاسخ نادرست، درصد پاسخ صحیح) برای بررسی سیر حرکت فرد نرمال به سمت اختلال شناختی و در نهایت به سمت AD استفاده کرد و کاربرد این عملکردها برای ردیابی شروع اختلال شناختی خفیف مفید خواهد بود. گروه فرزندان افراد مبتلا به AD تاکنون در مطالعه‌ای با این آزمون مورد بررسی قرار نگرفتند اما در مقایسه با مطالعاتی که افراد مبتلا به AD و افراد مبتلا به اختلال شناختی خفیف را مورد بررسی قرار دادند می‌توان گفت اکثر آن‌ها هر یک از زمینه‌های شناختی را به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار داده‌اند و تعداد کمی از مطالعات سه زمینه (SWM، PRM، PAL) را با هم بررسی کرده‌اند و از طرف دیگر نتایج حاصل از آن‌ها بعضاً با هم متفاوت است که به بررسی آن‌ها می‌پردازیم، ارکوس دونیکس و همکاران (۲۰۱۲) روی تأثیر تاریخچه خانوادگی بیماری AD و خطر عوامل ژنتیکی در عملکرد شناختی میان سالان سالم و افراد مسن تحقیق کردند و بیان کردند معاینات عصب روان‌شناختی در ابتدا و پس از دو سال در افراد با سابقه خانوادگی AD نمرات پایه پایین‌تری در سرعت پردازش، عملکرد اجرایی، رمزگذاری حافظه و حافظه بلندمدت در مقایسه با کسانی که سابقه خانوادگی ندارند نشان دادند [۳۴]. نتایج این مطالعه از منظر افت عملکردهای شناختی با مطالعه‌ی ما همسو هستند. البته این نکته را نیز باید مورد توجه قرار داد که مطالعه مذکور از محرک‌های کلامی استفاده کرده است و همچنین در پیگیری یافته‌ها تفاوت معناداری دیده نشد که این موضوع می‌تواند از یک چشم‌انداز مانع مقایسه مستقیم پژوهش جاری با مطالعه دونیکس و همکاران (۲۰۱۲) در نظر گرفته شود.

کاسلی و همکارانش (۲۰۰۴) در مطالعه‌ای بیان کردند فرزندان بزرگسال افراد مبتلا به AD به دلیل عوامل خطر ساز ارثی، محیطی و سلامتی در معرض خطر بیشتر ابتلا به AD هستند. ارزیابی اولیه روی فرزندان که حداقل یک والد مبتلا به AD داشته‌اند، با آزمون‌های مختلفی بررسی شدند. تفاوت‌های قابل توجهی بین گروه فرزندان افراد دارای AD و گروه کنترل از نظر آزمون‌های حافظه‌ای در خط پایه نشان نداد [۳۵]. لیکن در یک بررسی پیگیری از منظر عملکرد حافظه‌ای تفاوت‌های معناداری بین دو گروه مشاهده شد که با نتایج مطالعه جاری همسو است.

کسلس^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۰ و ۲۰۱۵ در دو مطالعه به بررسی عملکرد SWM پرداختند که در یک مطالعه افراد جوان، مسن و مبتلایان به اختلال شناختی خفیف را با استفاده از تکلیف باکس^۲ مقایسه کردند و نتایج آن نشان داد گروه اختلال شناختی خفیف و گروه مسن در لوح دیداری فضایی^۳ اختلافی نداشتند؛ اما در خطای حین جستجو^۴ که اطلاعات باید مدت طولانی تری نگه داشته شوند گروه اختلال شناختی خفیف بدتر عمل کرده است [۳۶] که همسو با مطالعه‌ی ما است و در مطالعه دیگری حافظه کاری در اختلال شناختی خفیف و AD را با استفاده از مجموعه وکسلر و آزمون گسترده‌ی فضایی حافظه^۵ بررسی کردند که افراد مبتلابه اختلال شناختی خفیف برخلاف افراد مبتلابه AD در گسترده‌ی فضایی نقص نداشتند که با مطالعه‌ی ما مغایر است اما یک آزمون حافظه کاری بینایی فضایی دیگر نقص را در هر دو گروه AD و اختلال شناختی خفیف نشان داد که هم‌راستا با مطالعه‌ی ما است [۳۶، ۳۷]. به این ترتیب می‌توان این‌طور اظهار نظر کرد که مشکلات خفیف مرتبط با برخی از ساختارها از جمله هیپوکامپ، که در سطح بالینی قابل ارزیابی نیستند را می‌توان از طریق ابزارهای نوروسایکولوژیک از جمله کنتب مورد بررسی دقیق‌تر انجام داد.

در زمینه یادگیری جدید اختلاف نتایج بین مطالعات قبلی کمتر است در مطالعه‌ی نتایج هرال^۶ و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان داد که در تکلیف PAL به صورت ادامه‌دار، گروه اختلال شناختی خفیف خطاهای کلی بیشتری نسبت به گروه کنترل داشتند [۳۸] و همچنین در مطالعه ناندا^۷ و همکاران در سال ۲۰۱۹ در تداعی آزاد^۸ برای آزمون PAL به صورت نامیدن-چهره^۹ تفاوت معناداری بین گروه اختلال شناختی خفیف و کنترل و همین‌طور بین اختلال شناختی خفیف و AD مشاهده کردند [۳۹] که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.

کاکچيامنی^{۱۰} و همکاران در سال ۲۰۱۸ نیز در قسمتی از مطالعه خود عملکرد افراد مبتلابه اختلال شناختی خفیف و افراد نرمال را در عملکردهای SWM، PRM و PAL با استفاده از مجموعه کنتب مورد مقایسه قرار دادند که در هیچ‌کدام از آزمون‌ها اختلاف معنادار بین گروه‌ها مشاهده نشده است و در همین مطالعه نیاز به مطالعات بیشتر برای کاربرد مجموعه آزمون کنتب در این حوزه تأکید شده است [۴۰]. اگرهازی^{۱۱} و همکاران در سال ۲۰۰۷ نیز در مطالعه‌ی نشان دادند که حافظه بازشناسی در AD برخلاف افراد دچار اختلال شناختی خفیف، اختلال محسوس نشان داده است اما در PAL و SWM هر دو گروه AD و اختلال شناختی خفیف، تفاوت معناداری را نشان داده بودند [۳۳]؛ اما مسئله‌ای که در این مطالعه وجود دارد این است که گروه کنترل نرمال نداشته‌اند و از پایگاه داده به‌عنوان گروه نرمال استفاده شده است در حالی که در تحقیق حاضر برای مقایسه از گروه نرمال در شرایط یکسان با گروه دیگر استفاده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود نتایج تحقیق حاضر با نتایج کاکچيامنی^{۱۲} همخوانی ندارد اما با نتایج اگرهازی در مورد PAL همخوانی دارد.

مطالعات تصویربرداری نشان داده‌اند آتروفی هیپوکامپ غالباً در اختلال AD اتفاق می‌افتد و این حالت می‌تواند یک اتفاق اولیه در انتقال از اختلال شناختی خفیف به AD باشد [۱۰] و از طرف دیگر خیلی قبل از شروع علائم بالینی دمانس تغییرات آسیب‌شناختی

¹ Kessels

² Box task

³ visuospatial sketchpad

⁴ between search error

⁵ spatial span test

⁶ Harel

⁷ Nanda

⁸ free recall

⁹ face-name

¹⁰ Cacciamani

¹¹ Egerhazi

¹² Cacciamani

عصبی در مناطق گیجگاهی داخلی^۱ (هیپوکامپ، شکنج پراهیپوکامپ و قشر انتورینال) ظهور می‌یابد [۲۴] و این ساختارها بعلاوه پرینال قبل از مناطق دیگر قشر جدید نظیر پیشانی در AD تحت تأثیر قرار می‌گیرد. آسیب به قشر خلفی آهیانه ای راست، هیپوکامپ و شکنج پراهیپوکامپ (مخصوصاً در راست) منجر به آسیب فضایی شدید می‌شود و این مناطق همان‌هایی هستند که نقش ضروری در پیمایش فضایی انسان ایفا می‌کنند. دلپولی^۲ و همکاران در سال ۲۰۰۷ نیز در مطالعه خود نشان دادند که آتروفی قسمت خلفی هیپوکامپ راست با ناتوانی پیمایش فضایی در AD و اختلال شناختی خفیف همراه است [۳۶]. از طرف دیگر مشخص شده است که همکاری قشر پیش پیشانی داخلی و هیپوکامپ منجر به SWM موفق می‌شود [۱۲]. با توجه به این مطالب و همین‌طور نقش ناحیه گیجگاهی داخلی در عملکردهای شناختی مربوط به حافظه، نتایج به‌دست‌آمده از تحقیق حاضر مخصوصاً در مورد اختلاف عملکرد افراد مبتلابه AD با افراد نرمال و افراد مبتلابه اختلال شناختی خفیف قابل توجه است؛ اما در مطالعه‌ای بیان شده است که هیپوکامپ یک ساختار همگن نیست بلکه شامل چندین زیرمجموعه با مشخصات بافت‌شناسی مجزا (سابیکولوم، سه منطقه CA1-CA3T و شکنج دندان‌های) می‌شود و با وجود ارتباط عملکردی این زیرمجموعه‌ها با یکدیگر مدارکی وجود دارد که این مناطق از نظر عملکردی تخصصی شده‌اند. برای مثال CA3 برای اطلاعات فضایی و CA1 برای اطلاعات زمانی تخصصی شده‌اند و مطالعه بر روی حیوانات نشان داده است که در AD نقص سلول عصبی بیشتر در CA1 دیده شده است و یافته‌های مولر^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داده است که CA3 و شکنج دندان‌های در AD دست‌نخورده باقی‌مانده است [۸]؛ اما با وجود اینکه در این مطالعه بیان شده است که CA3 در AD سالم باقی می‌ماند، نتیجه مطالعه حاضر نشان داده است که عملکرد SWM در گروه فرزندان افراد مبتلابه AD کاهش معنادار نسبت به افراد نرمال پیدا می‌کند.

۵.۱. محدودیت‌ها:

تعداد زیادی از افراد واجد شرایط تمایلی به شرکت در مطالعه نداشتند و این مسئله منجر به طولانی شدن روند اجرای مطالعه شد. همچنین با توجه به محدوده سنی، امکان دارد والدین گروه مقایسه هنوز در مراحل پیش بالینی یا در مرحله MCI قرار داشته باشند و این موضوعی است که باید در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار بگیرد. عدم انجام مطالعه ژنی روی نمونه فرزندان افراد آلزایمری از دیگر محدودیت‌های مطالعه می‌باشد. جدا سازی گروه‌های فرزندان آلزایمری و سالم بر اساس داشتن جهش در ژنهای درگیر در آلزایمر برای مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود

۵.۲. نتیجه‌گیری:

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد بررسی عملکرد یادگیری جدید و SWM می‌تواند به‌عنوان نشانه‌هایی برای تشخیص اختلال شناختی خفیف در فرزندان افراد دچار آلزایمر و سیر حرکت این افراد به سمت AD باشد درحالی‌که بررسی عملکرد بازشناسی شکل نمی‌تواند سرنخی برای تشخیص باشد.

ملاحظات اخلاقی:

مطالعه دارای کد اخلاق از کارگروه علوم اعصاب/ کمیته اخلاق در دانشگاه تبریز با شناسه IR.TABRIZU.REC.1401.057 است. پرسشنامه، محرمانه ماندن اطلاعات و ثبت بر اساس کدهای منحصر به فرد انجام شد. شرکت در مطالعه داوطلبانه بود و رضایت آگاهانه از افراد واجد شرایط پس از ارائه توضیحات کامل مطالعه اخذ شد. اطمینان به شرکت‌کنندگان در مطالعه که در صورت تمایل

¹ mesial temporal

² Delpolyi

³Mueller

می‌توانند در هر زمان از شرکت انصراف دهند و عدم شرکت آن‌ها در اجرای طرح تحقیقاتی هیچ‌گونه محدودیتی در ارائه مراقبت یا خدمات برای آن‌ها ایجاد نخواهد کرد. ارائه نتایج تحقیقات به واحدهای پژوهشی و مسئولین حوزه‌های تحقیقاتی در ارائه نتایج طرح پژوهشی کلیه حقوق مادی و معنوی دانشگاه لحاظ شد.

مشارکت نویسندگان:

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع:

بنا بر اظهار کلیه نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی:

از مشارکت‌کنندگان در مطالعه و تمامی افرادی که در طراحی و اجرای این مطالعه مساعدت کردند، قدردانی می‌شود.

منابع

1. Porsteinsson, A.P., et al., *Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021*. The journal of prevention of Alzheimer's disease, 2021. **8**: p. 371-386.
2. Mansoori, S., et al., *Relationship Between Neuropsychological and Physical Environmental Perception in Patients With Dementia and Alzheimer Disease*. Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology, 2019. **24**(4): p. 426-443.
3. Ashiq, S. and K. Ashiq, *The association of apolipoprotein-E (APOE) gene polymorphisms with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis*. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2021. **22**: p. 1-8.
4. Pourzabih, S., et al., *The Effectiveness of "Body-Centered Meditation" on Insomnia and Agitation in Alzheimer's Patients*. Iranian Journal of Health Psychology; Vol, 2021. **4**(2).
5. Jarvik, L.F. and D. Blazer, *Children of Alzheimer patients: an overview*. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 2005. **18**(4): p. 181-186.
6. Guest, F.L., H. Rahmoune, and P.C. Guest, *Early diagnosis and targeted treatment strategy for improved therapeutic outcomes in Alzheimer's disease*. Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders, 2020: p. 175-191.
7. Ramos, A.A., N. Galiano-Castillo, and L. Machado, *Cognitive Functioning of Unaffected First-degree Relatives of Individuals With Late-onset Alzheimer's Disease: A Systematic Literature Review and Meta-analysis*. Neuropsychology Review, 2023. **33**(4): p. 659-674.
8. Jarvik, L., et al., *Children of persons with Alzheimer disease: what does the future hold?* Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2008. **22**(1): p. 6-20.
9. Horvath, A., et al., *EEG and ERP biomarkers of Alzheimer's disease: a critical review*. Frontiers in bioscience (Landmark edition), 2018. **23**: p. 183-220.
10. Petersen, R.C., *Mild cognitive impairment*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(23): p. 2227-2234.
11. Mueller, S.G., et al., *Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Human brain mapping, 2010. **31**(9): p. 1339-1347.
12. Juottonen, K., et al., *Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease*. Neurobiology of aging, 1998. **19**(1): p. 15-22.
13. Dhikav, V. and K. Anand, *Potential predictors of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease*. Drugs & aging, 2011. **28**(1): p. 1-11.
14. Toepfer, M., et al., *Hippocampal involvement in working memory encoding of changing locations: an fMRI study*. Brain Research, 2010. **1354**: p. 91-99.
15. Wirt, R.A., et al., *Altered theta rhythm and hippocampal-cortical interactions underlie working memory deficits in a hyperglycemia risk factor model of Alzheimer's disease*. Communications Biology, 2021. **4**(1): p. 1036.
16. Spellman, T., et al., *Hippocampal–prefrontal input supports spatial encoding in working memory*. Nature, 2015. **522**(7556): p. 309-314.
17. Van Ede, F. and A.C. Nobre, *Turning attention inside out: How working memory serves behavior*. Annual Review of Psychology, 2023. **74**: p. 137-165.
18. Sheybani, F., et al., *The Effect of Training Working Memory and Attention Control in Combination on Cravings, Impulsivity, and Working Memory of Opiate Users under Methadone Maintenance treatment: A Randomized Controlled Clinical Trial*. Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology, 2024. **29**(4): p. 0-0.
19. Barbeau, E., et al., *Evaluation of visual recognition memory in MCI patients*. Neurology, 2004. **62**(8): p. 1317-1322.

20. Squire, L.R., J.T. Wixted, and R.E. Clark, *Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007. **8**(11): p. 872-883.
21. Sohrabi, h.r., h. Ashayeri, and m. Nasr, *Retrieving from Visual Memory in Schizophrenics Right Hemisphere Brain Damaged and Normal Group*. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*, 1998. **4**(2): p. 21-31.
22. de Rover, M., et al., *Hippocampal dysfunction in patients with mild cognitive impairment: a functional neuroimaging study of a visuospatial paired associates learning task*. *Neuropsychologia*, 2011. **49**(7): p. 2060-2070.
23. O'Donnell, J., et al., *Understanding failure of visual paired associate learning in amnesic mild cognitive impairment*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2011. **33**(10): p. 1069-1078.
24. Rosenberg, A., et al., *Research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: findings from the LipiDiDiet randomized controlled trial*. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2021. **13**: p. 1-11.
25. Ayodele, T., et al., *Early-onset Alzheimer's disease: what is missing in research?* *Current neurology and neuroscience reports*, 2021. **21**: p. 1-10.
26. Bucks, R.S., et al., *Discerning depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy on Hamilton Depression Rating Scale symptoms*. *Sleep*, 2018. **41**(12): p. zsy178.
27. Kashani, L., et al., *Comparison of saffron versus fluoxetine in treatment of mild to moderate postpartum depression: a double-blind, randomized clinical trial*. *Pharmacopsychiatry*, 2017. **50**(02): p. 64-68.
28. Frooghian, M., et al., *Standardization of brief examination of cognitive status of elderly in Tehran*. *Advanced cognitive science Journal*, 2008. **10**(2): p. 29-37.
29. Arevalo-Rodriguez, I., et al., *Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(3).
30. Mathuranath, P.S., et al., *A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia*. *Neurology*, 2000. **55**(11): p. 1613-1620.
31. Pouretmad, H.R., et al., *Validation of Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in a Persian-speaking population*. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2009. **28**(4): p. 343-347.
32. Bateman, R.J., et al., *Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease*. *New England Journal of Medicine*, 2012. **367**(9): p. 795-804.
33. Égerházi, A., et al., *Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007. **31**(3): p. 746-751.
34. Donix, M., et al., *Influence of Alzheimer disease family history and genetic risk on cognitive performance in healthy middle-aged and older people*. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2012. **20**(7): p. 565-573.
35. Caselli, R.J., et al., *Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele*. *Neurology*, 2004. **62**(11): p. 1990-1995.
36. Kessels, R.P., et al., *Spatial working memory in aging and mild cognitive impairment: effects of task load and contextual cueing*. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 2010. **17**(5): p. 556-574.

37. Kessels, R.P., A. Overbeek, and Z. Bouman, *Assessment of verbal and visuospatial working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia*. *Dementia & Neuropsychologia*, 2015. **9**: p. 301-305.
38. Harel, B.T., et al., *Examining the nature of impairment in visual paired associate learning in amnesic mild cognitive impairment*. *Neuropsychology*, 2011. **25**(6): p. 752.
39. Nanda, S., et al., *Novel face-name paired associate learning and famous face recognition in mild cognitive impairment: A neuropsychological and brain volumetric study*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2019. **9**(1): p. 114-128.
40. Cacciamani, F., et al., *Evidence of practice effect in CANTAB spatial working memory test in a cohort of patients with mild cognitive impairment*. *Applied Neuropsychology: Adult*, 2018. **25**(3): p. 237-248.
41. Balbaid, N. T., Al-Dawalibi, A., Khattab, A. M., Al-Saqr, F., AbuSittah, A., Alqarni, S., & Bashir, S. (2020). *The Relationship between Cognitive Impairment and Coronary Artery Disease in Middle-aged Adults*. *Cureus*, **12**(1), 1-6.
42. Soares FC, de Oliveira TCG. *CANTAB object recognition and language tests to detect aging cognitive decline: an exploratory comparative study*. *Clinical interventions in aging*. 2015;**10**:37
43. Lenehan ME, Summers MJ, Saunders NL, Summers JJ, Vickers JC. *Does the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) distinguish between cognitive domains in healthy older adults? Assessment*. 2016;**23**:٧٢-١٤٣:(٢)
44. Rodriguez R, Lopera F, Alvarez A, Fernandez Y, Galan L, Quiroz Y, et al. (2014). *Spectral analysis of EEG in familial Alzheimer's disease with E280A presenilin-1 mutation gene*. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2014, 180741, 1-10.