

Research Paper

A Comparative Study on the Working Memory of the Children of Parents With and Without Alzheimer's Disease

Sara Rabiee¹ , Soomaayeh Heysieattalab¹ , Zahra Vahabi² , Saied Sabaghypour¹

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

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



Citation Rabiee S, Heysieattalab S, Vahabi Z, Sabaghypour S. [A Comparative Study on the Working Memory of the Children of Parents With and Without Alzheimer's Disease (Persian)]. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2024; 30:E4871.1. <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.30.4871.1>

<http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.30.4871.1>

Received: 10 Jan 2024

Accepted: 18 Aug 2024

Available Online: 10 Nov 2024

ABSTRACT

Objectives Considering the increasing need for finding diagnostic criteria to help reliably predict Alzheimer's disease (AD) and given that neuropathological changes occur in brain areas, especially temporal areas, before the onset of AD clinical symptoms, and there is a functional relationship between these regions and the cognitive functions including spatial working memory (SWM), pattern recognition memory (PRM), and paired associates learning (PAL), this study aims to investigate these three functions in the children of parents with AD and healthy parents.

Methods This is a comparative study. The statistical population consists of the children of parents aged 30-55 years referred to a neurology clinic in Tehran, Iran, in 2022. Of these, 55 children were selected using a convenience sampling method; 31 were the children of AD parents and 24 were the children of healthy parents. They were evaluated using three tests from the Cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB), including SWM, PRM, and PAL. The data were analyzed in SPSS software using independent t-test and Mann-Whitney U test.

Results Regarding the SWM performance, there were significant differences in the items of between errors (control group: 14.21 ± 12.21 ; AD group: 34.58 ± 22.69) and total errors (control group: 12.96 ± 9.3 ; AD group: 37.03 ± 22.22) between the two groups ($P < 0.01$). Regarding the PRM performance, there were significant differences between the two groups in two items of mean latency (control group: 1917.17 ± 364.03 ; AD group: 2186.94 ± 445.15 , $P = 0.020$) and percent correct (control group: 96.33 ± 4.44 ; AD group: 84.39 ± 8.93 ; $P = 0.001$). There were no significant differences in the mean correct and incorrect latencies in the PRM test ($P > 0.05$). Regarding the PAL performance, there were significant differences in all three items of first trial memory score (control group: 23.08 ± 1.59 ; AD group: 17.65 ± 4.32), mean errors to success (control group: 0.54 ± 0.36 ; AD group: 2.31 ± 1.83), and total errors (control group: 4.54 ± 2.87 ; AD group: 17.10 ± 1.83) between the two groups ($P < 0.01$).

Conclusion The PAL, PRM, and SWM of the children of AD and non-AD parents are different which may be considered as the indicators of AD.

Key words:Cognitive function,
Working memory,
Alzheimer's disease
extended abstract,
Children of AD,
SWM, PAL, PRM*** Corresponding Author:**

Soomaayeh Heysieattalab, Associate Professor.

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

Tel: +98 (041) 33392154

E-mail: heysieattalab@gmail.com; heysieattalab@tabrizu.ac.ir

Copyright © 2024 The Author(s); Publisher by Iran University Medical Sciences
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is one of common neurodegenerative disorders, characterized by a slowly progressive loss of memory and cognitive impairments. Some brain regions, notably the temporal areas, are involved in AD. These affected brain regions are related to cognitive functions such as spatial working memory (SWM), pattern recognition memory (PRM), and paired associates learning (PAL). These cognitive processes play crucial roles in daily functioning. This study aims to assess the performance of these three cognitive functions in the children of parents diagnosed with AD and healthy parents using the Cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB). By comparing the cognitive performance between these groups, we aimed to identify potential early markers that can be indicative of the AD risk.

Method

In this comparative study, participants were 55 children, 31 children of parents diagnosed with AD and 24 children of healthy parents, recruited from a neurology clinic in Tehran, Iran. Inclusion criteria for the healthy group were having parents with no 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 tests to ensure cognitive competence for the study assessments. The tests assessed three cognitive domains: SWM, PRM, and PAL utilizing the CANTAB method. These tests were administered under controlled conditions, ensuring standardized testing procedures for all participants. Statistical analyses were performed in SPSS using independent t-test and Mann-Whitney U test to examine the differences in cognitive performance between the two groups.

Results

Table 1 shows the mean scores of SWM, PRM, and PAL in two study groups. Regarding the SWM, there were significant differences between the two groups in the items measuring between errors and total errors. These differences indicated a distinctive SWM domain among the children of AD patients. The PRM did not show significant differences between the two groups in mean correct latency and mean incorrect latency ($P>0.05$), but the difference was significant in mean latency and percent correct ($P<0.05$). This suggests a comparable PRM between the children of AD and healthy parents. The PAL performance demonstrated significant differences in all three parameters (first trial memory score, mean errors to success, and total errors) assessed between the two groups ($P<0.01$). These findings indicate potential cogni-

Table 1. The mean scores of SWM, PRM, and PAL in two study groups

Variables	Group	Mean±SD		P
		Control (n=24)	AD (n=31)	
SWM	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	0.100
PRM	Mean latency	1917.17±364.03	2186.94±445.15	0.020
	Mean correct latency	1884.94±337	2037.09±363.84	0.091
	Mean incorrect latency	2385.14±729.12	2903.02±1210.05	0.200
	Percent correct (%)	96.33±4.44	84.39±8.93	0.001
PAL	First trial memory score	23.08±1.59	17.65±3.32	0.001
	Mean errors to success	0.54±0.36	2.31±1.83	0.001
	Total Errors	4.54±2.87	17.10±1.83	0.001

tive markers associated with AD susceptibility among the children of affected parents.

Conclusion

The observed differences in SWM and PAL between the children of AD parents and healthy parents can indicate the factors that may be associated with the AD risk. However, the absence of significant differences in PRM between the two groups in mean correct and incorrect latencies. Although this cognitive domain did not exhibit significant difference, it remains crucial to conduct more studies to assess its association with AD. In this regard, further longitudinal studies involving a different cognitive functions are recommended to expand these findings for more robust predictive models of AD onset.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

Participation in this study was voluntary, and informed consent was obtained from all participants after explaining the study objectives and ensuring their confidentiality and the right to leave the study at any time. This study has ethical approval from the ethics committee of the [University of Tabriz](#) (Code: IR.TABRIZU.REC.1401.057).

Funding

This article was extracted from the PhD thesis of Sara Rabiei in neuroscience, brain and cognition, at the [University of Tabriz](#). This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contributions

The authors contributed equally to preparing this paper.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank all participants for their cooperation in this study.

مقاله پژوهشی

مطالعه مقایسه‌ای حافظه کاری در فرزندان افراد مبتلابه آلزایمر و فرزندان افراد سالم

سارا ربیعی^۱، سمیه حیثیت طلب^۱، زهرا وهابی^۲، سعید صباغی پور^۱

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



Citation Rabiee S, Heysiattalab S, Vahabi Z, Sabaghypour S. [A Comparative Study on the Working Memory of the Children of Parents With and Without Alzheimer's Disease (Persian)]. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2024; 30:E4871.1. <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.30.4871.1>

doi <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.30.4871.1>

چکیده

اهداف مطالعات مختلف نشان داده‌اند، فرزندان والدینی که به آلزایمر دچار هستند در مقایسه با جمعیت‌های عمومی احتمالاً با نرخ بالاتری 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 کنتب‌بهردازیم.

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 مبتلابه آلزایمر (سن: ۴۲/۰۲±۷/۶۱؛ مرد و ۱۶ زن) و ۲۴ نفر فرزندان افراد نرمال بالای ۶۵ سال (سن: ۴۰/۶۷±۶/۸۲؛ 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 ارزیابی شدند. نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با آزمون آماری تی 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 ۲ مورد از ۳ مورد، یعنی خطاهای بین شرایط (فرزندان نرمال: ۱۴/۲۱±۱۲/۲۱؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر ۳۴/۵۸±۲۲/۶۹) و خطای کل (فرزندان نرمال: ۱۲/۹۶±۹/۳؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: ۳۷/۰۳±۲۲/۲۲) بین گروه‌ها اختلاف معنی‌دار وجود دارد (P<۰/۰۱). در عملکرد حافظه بازشناسی شکل در دو آیتم میانگین تأخیر (فرزندان نرمال: ۱۹۱۷/۱۷±۳۶۴/۰۳؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: ۲۱۸۶/۹۴±۴۴۵/۱۵) و درصد پاسخ صحیح (فرزندان نرمال: ۹۶/۳±۴/۴۴؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: ۸۴/۳۹±۸/۹۳) بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت و در مورد میانگین تأخیر برای پاسخ درست و میانگین تأخیر برای پاسخ نادرست اختلاف معنی‌دار وجود نداشت (P<۰/۰۵). در عملکرد یادگیری پیوسته جفتی در هر ۳ مورد مورد بررسی یعنی نمره حافظه (فرزندان نرمال: ۲۳/۰۸±۱/۵۹؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: ۱۷/۶۵±۴/۳۲)، میانگین خطا برای موفقیت (فرزندان نرمال: ۵/۴±۰/۳۶؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: ۲/۳۱±۱/۸۳) و خطای کل (فرزندان نرمال: ۴/۵۴±۲/۸۷؛ فرزندان افراد دارای آلزایمر: ۱۷/۱۰±۱/۸۳) بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت (P<۰/۰۱).

نتیجه‌گیری نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد عملکرد یادگیری جدید و حافظه کاری فضایی و بازشناسی شکل بین فرزندان افراد دارای آلزایمر و بدون آلزایمر دارای تفاوت است. 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، در حالی که بررسی عملکرد بازشناسی شکل نمی‌تواند سرنخی برای تشخیص باشد.

کلیدواژه‌ها:

عملکرد شناخت، حافظه کاری، فرزندان افراد دچار آلزایمر

* نویسنده مسئول:

دکتر سمیه حیثیت طلب

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

تلفن: ۲۳۳۹۲۱۵۴ (۴۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: heysiattalab@gmail.com; heysiattalab@tabrizu.ac.ir



مقدمه

تغییرات آسیب‌شناختی، دهه‌ها قبل از آغاز علائم بالینی شروع می‌شوند [۱۹]. همچنین تشخیص اختلالات شناختی در مراحل ابتدایی چالش مهمی برای پزشکان است. بنابراین در سال‌های اخیر میل به اتخاذ یک تصمیم دقیق‌تر در مورد مراحل اولیه بیماری ایجاد شده است [۱۰]. نقص حافظه یک نشانه پایه‌ای در آلزایمر است و آتروفی ساختارهای لوب گیجگاهی داخلی مربوط به حافظه مخصوصاً ساختار هیپوکامپ یکی از اولین نشانه‌های قابل‌رؤیت آلزایمر است که در مطالعات کالبدشکافی و تصویربرداری عصبی گزارش شده است [۱۱]. ساختارهای لوب گیجگاهی داخلی (هیپوکامپ، آنتورینال، پری‌رینال و پاراهیپوکامپ) نقشی اساسی در پردازش حافظه به‌ویژه در کدگذاری اطلاعات کسب‌شده جدید ایفا می‌کنند. از طرف دیگر این مناطق، اولین مناطق در آلزایمر هستند که حالت پاتولوژی را نشان می‌دهند [۱۲]. تحقیقات در افراد سالمند مبتلا به 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].

حافظه کاری فضایی^۳ 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 به نقایص SWM منجر می‌شود می‌تواند در دامنه وسیعی از مهارت‌های شناختی مداخله کند [۱۴]. در بیماری آلزایمر 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 به آسیب عملکرد شدید به تکالیف حافظه بازشناسی شکل^۴ منجر می‌شود [۱۹].

حافظه بازشناسی شامل دو مؤلفه «به یاد آوردن^۵» و «آشنایی^۶» است که «به یاد آوردن» به هیپوکامپ و «آشنایی» به قشر پری‌رینال وابسته است [۲۰، ۲۱]. همچنین مدارک تصویربرداری عملکردی^۷ نقش مهم هیپوکامپ و شکنج پاراهیپوکامپ را در جنبه‌های پیوستگی حافظه تأیید می‌کند و شبکه عصبی

بیماری آلزایمر^۱ به‌عنوان مهم‌ترین و شایع‌ترین علت زوال عقل در 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 مناطق خاصی از مغز، مانند لوب گیجگاهی، هیپوکامپ، بخشی از قشر مغز و بخشی از لوب پیشانی با این بیماری در ارتباط است [۳]. روزانه هر ۴۷ ثانیه ۱ نفر به آلزایمر مبتلا می‌شود و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ هر ۳۳ ثانیه ۱ نفر جدید به آلزایمر مبتلا خواهد شد [۴]. آلزایمر در فهرست ۱۰ بیماری منجر به مرگ در کشورهای در حال توسعه جای دارد [۱].

باتوجه به افزایش روزافزون بیماری آلزایمر و بار اقتصادی آن، مطالعه روش‌هایی که به تشخیص زودهنگام در جمعیت‌های پرخطر می‌انجامد اهمیت پیدا می‌کند، چرا که تشخیص و شناسایی زودهنگام شروع آلزایمر در جمعیت‌های پرخطر می‌تواند در اتخاذ راهکارهای درمانی به‌موقع نقش قابل توجهی داشته باشد، بنابراین تحقیقات بر روی جمعیت فرزندان افراد مبتلا به آلزایمر می‌تواند فوریت ویژه‌ای داشته باشد [۵، ۶]. ممکن است بیماران مبتلا به آلزایمر با گذشت زمان، دارای ۷۰ تا ۸۰ میلیون فرزند باشند که در معرض خطر بالای ابتلا به آلزایمر هستند. در یک فراتحلیل جامع گزارش شده است 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 آلزایمر دیررس هستند احتمالاً به میزان قابل توجهی تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۷].

چند مطالعه با پیش‌بینی بلندمدت به‌وسیله آزمون‌های شناختی، بین نقص‌های شناختی پیش‌بالینی یا سطوح پایین عملکرد شناختی و افزایش خطر ابتلا به آلزایمر ارتباط آماری معنی‌داری نشان داده است. در این مطالعات، تفاوت‌های شناختی پایه در واقع بسیار خفیف هستند، مطالعات بسیار کمی نتایج مربوط به فرزندان آلزایمر 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 آلزایمر یا دیگر انواع زوال عقل شود [۸].

باوجود تلاش‌هایی که برای پیدا کردن درمانی مناسب برای آلزایمر انجام شده است هنوز بشر قادر نیست بر سیر پیشروی بیماری تأثیر زیادی بگذارد. شاید دلیل این مسئله این باشد که

2. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

3. Spatial Working Memory (SWM)

4. Pattern Recognition Memory (PRM)

5. Recollection

6. Familiarity

7. Functional magnetic resonance imaging (fMRI)

1. Alzheimer Disease (AD)

طرح مطالعه و ارزیابی‌ها

در ابتدا روند مطالعه با جزئیات برای افراد شرکت کننده توضیح داده می‌شد و فرم رضایت‌نامه آگاهانه برای تکمیل کردن به ایشان ارائه می‌شد. سپس شرکت کننده تحت ارزیابی با آزمون‌های معاینه مختصر وضعیت شناختی^{۱۰}، ادن بروک و پرسش‌نامه افسردگی همیلتون قرار می‌گرفت. دلیل استفاده از MMSE (کسب نمره بالای ۲۴) و ادن بروک (کسب نمره 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 نمره ۰-۷). سپس از آزمودنی‌ها خواسته می‌شد که ۳ آزمون کامپیوتری عصب روان‌شناختی در مجموعه خودکار ارزیابی عصب روان‌شناختی کمبریج^{۱۱} را اجرا کنند. افراد شرکت کننده در یک صندلی راحت و با فاصله حدود ۰/۵ متر از صفحه نمایش در حالت نشسته قرار می‌گرفتند و از آن‌ها خواسته می‌شد که با لمس کردن صفحه تکالیف را انجام دهند. بعد از یک توضیح اولیه، ۳ آزمون PRM، SWM، PAL به ترتیب به شرکت کننده ارائه شد. آزمون‌ها در آزمایشگاه عصب‌شناختی مرکز ملی نقشه‌برداری مغز دانشگاه تهران انجام شد.

متغیرهای مورد بررسی

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

شامل داشتن حداقل یکی از والدین با تشخیص آلزایمر براساس معیارهای مؤسسه ملی کهن‌سالی و آلزایمر NIA-AA 2011 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 به‌خصوص شرایطی که احتمالاً عملکرد شناختی را مختل کند و در هر دو گروه در خانواده بیماری عصبی پیش‌رونده دیگری نباشد است؛ گروه کنترل همان معیارهای ورود به مطالعه را داشتند به‌جز اینکه هیچ سابقه خانوادگی آلزایمر یا سایر بیماری‌های نورودژنراتیو مغزی نداشتند.

معیارهای خروج

شامل ابتلا به سایر اختلال‌های روان‌پزشکی و نورولوژیکی،

موردنیاز برای یک آزمون عصب روان‌شناختی که یادگیری زوجی^۸ و حافظه دیداری فضایی را می‌سنجد شامل هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ است [۲۲]. PAL بینایی نوعی از حافظه رویدادی است که در آن جفت محرک بینایی (مثلاً شکل و مکان آن) در حافظه کد می‌شوند، به‌طوری‌که بعد از آن با نشان دادن یک محرک، بازیابی محرک دیگر انجام می‌شود [۲۳]. بدین ترتیب با توجه به اهمیت تشخیص زود هنگام اختلالات شناختی و اختلال در عملکرد ساختارهای گیجگاهی و ارتباط عملکرد این ساختارها در کارکردهای شناختی PRM، SWM، PAL، بر آن شدیم تا به بررسی این سه عملکرد در دو گروه فرزندان افراد مبتلابه آلزایمر و فرزندان افراد عادی با استفاده از یک مجموعه آزمون کامپیوتری کنتب پردازیم تا احتمال وجود عملکرد متفاوت در بین گروه‌ها بررسی شوند.

روش

شرکت کنندگان

این مطالعه از نوع مقایسه‌ای و مقطعی به روش در دسترس از فرزندان افراد مراجعه کننده به درمانگاه مغز و اعصاب انتخاب شدند. نمونه مورد مطالعه شامل ۳۱ نفر از افرادی که به روش گرفتن شرح حال خانوادگی و براساس معیارهای مؤسسه ملی کهن‌سالی و آلزایمر-۲۰۱۱ [۲۴] و تشخیص پزشک متخصص مغز و اعصاب، پدر یا مادر مبتلابه بیماری آلزایمر داشتند که برای والدین فرزندان افراد مبتلابه آلزایمر تصویربرداری MRI انجام شده 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 نبودند (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 براساس مصاحبه و ارزیابی عصب‌شناختی انجام شد 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 آلزایمر 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 شد که اکثر افراد شروع آلزایمر را بین این سال‌ها نشان می‌دهند [۲۵]. افراد از لحاظ میانگین سن و میزان تحصیلات و توزیع جنسیتی بین دو گروه طبق جدول شماره ۱ همگن بودند.

10. Mini-mental State Examination (MMSE)

11. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)

8. Paired Associated Learning (PAL)

9. National institute on aging and Alzheimer's association (NIA-AA2011)

[۲۹]. این ابزار احتمالاً رایج‌ترین ابزار سنجش برای شناسایی نقایص شناختی است. در ابتدا ۳۰ گزینه MMSE برای تمایز بین بیماران نورولوژی و روان‌پزشکی تعریف شد. این ابزار هم پایایی آزمون بازآزمون خوب (۰/۸ - ۰/۹۵) 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 استفاده می‌شود [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 ارزیابی می‌کند. 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 استفاده شده است [۳۰].

آزمایش شناختی آدن بروک^{۱۴}

ماتورانان و همکاران در سال ۲۰۰۰ برای تشخیص دمانس در مراحل اولیه ابتلا ساخته‌اند که قادر به تشخیص افتراقی بین انواع دمانس مانند آلزایمر، دمانس پیشانی-گیجگاهی، فلج پیش‌رونده هسته فوقانی و دیگر نشانگان پارکینسونی است و در تشخیص اختلالات شناختی در بیماران آسیب‌دیده مغزی کمک‌کننده است [۳۱]. این آزمایش دارای ۵ خرده‌آزمون است که هر یک از خرده‌آزمون‌ها یک عملکرد شناختی را ارزیابی می‌کند. حداکثر نمره در این آزمون ۱۰۰ است که به‌ترتیب 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 کرونباخ و روایی هم‌زمان و همگرای آن به‌وسیله همبستگی اسپیرمن دوسویه بین نمرات نهایی ACE و CDR^{۱۵} حساب شده است. ضریب آلفای ACE برابر با 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 براساس فرهنگ ایرانی هنجاریابی شد. ضریب آلفای کرونباخ کل آزمودنی‌ها ۰/۸۴، برای گروه هنجار ۰/۹۷، برای گروه MCI برابر با ۰/۸۸ و برای گروه آلزایمر برابر با ۰/۹۳ به دست آمد که نشان‌دهنده پایایی بالای این آزمون است [۳۲].

مصرف الکل یا دارو برای حداقل ۲ 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 و سابقه سوءمصرف مواد است.

چگونگی تعیین حجم نمونه

برای تعیین تعداد نمونه با استفاده از نرم‌افزار جی‌پاور^{۱۲} نسخه ۳ با فرض خطای نوع اول آزمون ۰/۰۵، خطای نوع دوم آزمون ۰/۲، اندازه اثر ۰/۷ و براساس مقاله مرتبط با پژوهش تعداد نمونه ۵۵ نفر محاسبه شد [۲۶].

ابزارهای پژوهشی

مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون^{۱۳}

HAM-D یک سنجش ۱۷ گزینه‌ای است که برای ارزیابی بار علائم افسردگی (نوع و شدت) در قالب یک مصاحبه نیمه‌ساختاری استفاده می‌شود. این ابزار یکی از پرکاربردترین ابزارهای ارزیابی برای علائم افسردگی در آزمایش‌های بالینی است و روایی و پایایی آن نشان داده شده است. ۹ مورد این ابزار از صفر (وجود ندارد) تا ۴ (شدید) و ۸ مورد آن از صفر (وجود ندارد) تا ۲ (شدید) نمره‌بندی می‌شوند. دامنه نمره کلی از (۰) تا (۵۲) است که نمره بالاتر نمایانگر علائم افسردگی شدیدتر است. طبقه‌بندی شدت افسردگی براساس این ابزار به این صورت است که: ۰-۷=بدون افسردگی، ۸-۱۶=افسردگی خفیف، ۱۷-۲۳=افسردگی متوسط و ۲۴ نمایانگر افسردگی شدید [۲۷]. این ابزار یکی از پرکاربردترین ابزارهای ارزیابی برای علائم افسردگی در آزمایش‌های بالینی است و روایی و پایایی آن نشان داده شده است [۱۷]. این ابزار در بسیاری از آزمایش‌های بالینی در ایران که کارایی درمان افسردگی را بررسی می‌کنند به کار برده شده است [۲۸].

آزمون معاینه مختصر وضعیت شناختی (MMSE)

در سال ۱۹۷۵ فولستاین و همکاران این آزمون را طراحی و تدوین کرده‌اند. فروغان و همکاران در سال ۲۰۰۸ در مطالعه هنجاریابی این ابزار برای سالمندان شهر تهران نشان دادند این آزمون از روایی و پایایی کافی برخوردار است. همچنین مطالعات دیگری از جمله مطالعه فولستاین و همکاران در سال ۱۹۷۵ روایی هم‌زمان این آزمون را از طریق همبستگی آن با مقیاس هوش بزرگسالان و کسرها اثبات و پایایی آن را ۰/۸۸۷ محاسبه کرده‌اند

14. Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)

15. Clinical dementia rating

12. G*power3

13. Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)

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 [۳۶].

در این مطالعه برای عملکرد SWM، موارد سنجش خطاهای بین شرایط و خطاهای کل^{۱۶} و مورد استراتژی بررسی شد. برای عملکرد PRM، موارد میانگین تأخیر برای پاسخ درست^{۱۷} و میانگین تأخیر برای پاسخ نادرست^{۱۸}، میانگین تأخیر^{۱۹} و درصد پاسخ صحیح^{۲۰} بررسی شد. برای عملکرد PAL، موارد نمره حافظه اولین تلاش^{۲۱} و میانگین خطاها برای موفقیت^{۲۲} و خطاهای کل بررسی شد.

تحلیل آماری

برای بررسی داده‌ها ابتدا نرمال بودن داده‌ها براساس آزمون شاپیروویلک^{۲۳} انجام شد. برای بررسی دو گروه از آزمون تی مستقل^{۲۴}، در صورت عدم برقراری شرط نرمال بودن داده‌ها از معادل غیر پارامتری آن (من ویتنی یو^{۲۵}) و برای تحلیل از SPSS نسخه ۲۷ 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 آلزایمر، ۱۲ نفر در گروه فرزندان افراد عادی بودند؛ ۲۷ نفر از شرکت‌کننده‌ها مرد بودند که ۱۵ نفر در گروه فرزندان افراد مبتلابه آلزایمر، ۱۶ نفر در گروه فرزندان افراد عادی بودند و توزیع جنسیت در گروه‌ها اختلاف معنی‌دار 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 شماره ۱ اختلاف معنی‌داری نداشتند و در همه این پارامترها دو گروه همگن بودند ($P>0/05$).

در متغیرهای نمرات آزمون ادن بروک، نمره اولین تلاش، خطاهای بین شرایط، استراتژی و خطاهای کل توزیع نرمال

مجموعه خودکار ارزیابی عصب روانشناختی کمبریج (CANTAB)

این مجموعه یک سری تست نیمه خودکار است که می‌تواند در یک لپ‌تاپ استفاده شود و اخیراً برای استفاده از طریق تبلت‌های 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. رویی ساختاری CANTAB براساس 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 [۳۳]. در این طرح زیرمجموعه‌هایی از مجموعه CANTAB که ارزیابی می‌شوند شامل موارد زیر است:

حافظه کاری فضایی

در این آزمون در طول آزمایش‌ها تعدادی جعبه در صفحه نمایش نشان داده می‌شود، به طوری که در هر آزمایش تعداد جعبه‌ها نسبت به آزمایش قبلی بیشتر است. از شرکت‌کننده خواسته می‌شود 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 نکنند. مواردی که در این آزمون ارزیابی می‌شوند 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 راهکار (شمار دفعاتی که شرکت‌کننده جست‌وجوی خود را با لمس یک جعبه متفاوت از جعبه‌ای که دفعات قبل با آن شروع کرده است آغاز می‌کند) است [۳۴].

یادگیری پیوسته جفتی

در این آزمون حافظه بینایی و یادگیری موارد جدید ارزیابی می‌شود. در اینجا ۶ جعبه در صفحه نمایش نشان داده می‌شود و به‌طور 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 صفحه نمایش نشان داده می‌شود (به طوری که 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 [۳۵].

حافظه بازشناسی شکل

در این آزمون با استفاده از یک الگوی تمایزی انتخاب بین ۲ گزینه، حافظه بینایی بازشناسی شکل ارزیابی می‌شود. در اینجا در وسط صفحه نمایش و به صورت یکی یکی به شرکت‌کننده یک سری از شکل‌ها نشان داده می‌شود این شکل‌ها به صورتی طراحی

16. Total errors
17. Mean correct latency
18. Mean incorrect latency
19. Mean latency
20. Percent correct
21. First trial memory score
22. Mean errors to success
23. Shapiro-wilk test
24. Independent Samples T-Test
25. Mann-Whitney U test

جدول ۱. اطلاعات جمعیت‌شناختی متغیرهای پژوهش

میانگین ± انحراف معیار						گروه
توده بدنی	افسردگی	تحصیلات	ادن بروک	MMSE	سن	
۲۲/۷±۲/۴	۳/۴±۱/۸	۱۵/۸±۲/۵	۸۷/۰۶±۲/۵	۲۸/۰۴±۱/۰	۴۰/۶۷±۶/۸۲	فرزندان افراد نرمال (تعداد=۲۴)
۲۲/۹±۳/۲	۴/۰±۱/۸	۱۴/۹±۲/۸۵	۸۵/۷۴±۲/۶	۲۷/۷±۱/۰۹	۴۳/۰۳±۷/۶۱	فرزندان افراد مبتلا به 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	-۰/۳۳	-۰/۶۲	-۰/۳۳	-۰/۲۵	سطح معنی‌داری

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

و افراد نرمال با استفاده از آزمون‌های کامپیوتری کنتب ارزیابی شدند. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد تفاوت‌های قابل توجهی در عملکرد حافظه کاری فضایی و یادگیری پیوسته جفتی بین فرزندان افراد مبتلا به آلزایمر و افراد عادی وجود دارد. همچنین، تفاوت‌های معنی‌داری 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 نشان‌دهنده شروع زود هنگام بیماری آلزایمر در فرزندان افراد مبتلا است.

علت اینکه فرآیندهای تشخیص آسیب‌شناختی در بیماری آلزایمر قوی نیست تا حدودی به این دلیل است که این بیماری طی سالیان متمادی ایجاد می‌شود. پیش‌بینی سن شروع بیماری (AD) دیررس غالباً فرصتی برای تعیین توالی و به اوج رسیدن میزان تغییرات پاتولوژیکی تا زمانی که بیمار علامت‌دار شود، فراهم می‌کند [۳۷]. با توجه به اینکه در مراحل اولیه بیماری آلزایمر، هدف مداخلات درمانی جدید کاهش سرعت پیشرفت اختلال است و نیاز فزاینده‌ای به نشانه‌های تشخیصی برای کمک به پیش‌بینی معتبر AD احساس می‌شود [۳۸]، بنابراین این مطالعه با هدف مقایسه عملکردهای شناختی مبتنی بر حافظه سه عملکرد PAL، PRM، SWM در فرزندان افراد مبتلا به AD و فرزندان افراد عادی با استفاده از مجموعه آزمون کنتب انجام شد.

بررسی میانگین‌ها در گزینه‌های مورد بررسی مطالعه حاضر نشان می‌دهد بین دو گروه در دو گزینه عملکرد SWM، اختلاف معنی‌داری وجود دارد، اما در گزینه استراتژی تفاوت معنی‌دار 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 ۳ گزینه مورد بررسی عملکرد دو گروه تفاوت معنی‌دار داشتند. بر اساس نتایج مطالعه حاضر احتمالاً بتوان بیان

داشتند ($P > 0/05$). بقیه متغیرهای مورد بررسی توزیع غیرنرمال داشتند. برای مقایسه متغیرهایی که توزیع نرمال داشتند از آزمون تی مستقل و برای مقایسه متغیرهایی که توزیع نرمال نداشتند از آزمون من ویتنی یو استفاده شد و طبق این آزمون‌ها عملکرد SWM در موارد سنجش خطاهای بین شرایط^{۲۶} و خطاهای کل^{۲۷} بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت ($P = 0/001$) و در مورد استراتژی اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود ($P = 0/1$) (جدول شماره ۲).

همچنین در عملکرد PRM در گزینه‌هایی مثل میانگین تأخیر برای پاسخ درست^{۲۸} و میانگین تأخیر برای پاسخ نادرست^{۲۹}، اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود ($P > 0/05$)، اما در میانگین تأخیر^{۳۰} و درصد پاسخ صحیح^{۳۱} اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ($P > 0/05$). از طرف دیگر در عملکرد PAL در موارد نمره حافظه اولین تلاش^{۳۲} و میانگین خطاها برای موفقیت^{۳۳} و خطاهای کل بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت ($P = 0/001$).

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، PAL تأثیر می‌گذارد، در این مطالعه عملکردهای یاد شده در فرزندان افراد مبتلا به آلزایمر

26. Between errors
27. Total errors
28. Mean correct latency
29. Mean incorrect latency
30. Mean latency
31. Percent correct
32. First trial memory score
33. Mean errors to success

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

آزمون کتتب	متغیرها	میانگین ± انحراف معیار				
		فرزندان افراد دچار آلزایمر (تعداد=۳۱)	فرزندان افراد سالم (تعداد=۲۴)	بیشینه	کمینه	آماره آزمون آزادی درجه
خطاهای بین شرایط	خطاهای کل	۳۴/۶±۲۲/۷	۱۴/۲۱±۱۲/۲۱	۸۸	۰	۵۳
حافظه فضایی	خطاهای کل	۲۷/۰۳±۲۲/۲	۱۲/۷±۹/۳	۸۹	۰	۵۳
	استراتژی	۶/۳۳±۱/۹	۳/۱/۴±۰/۸	۴۸	۲۳	۵۳
	میانگین تأخیر	۲۱۸۶/۹±۴۴۵/۱	۱۹۱۷/۲±۳۶۴/۰۳	۵۸۹۱	۱۴۶۰	۵۳
بازشناسی شکل	میانگین تأخیر برای پاسخ درست	۲۰۳۷/۹±۳۶۳/۸	۱۸۸۴/۹±۳۳۷	۲۸۱۷	۱۴۱۷	۵۳
	میانگین تأخیر پاسخ نادرست	۲۹۰۳/۰۲±۱۲۱۰/۵	۲۳۸۵/۱±۷۲۹/۱	۱۰۹۲۸	۱۴۸۶	۵۳
	درصد پاسخ صحیح	۸۴/۴±۸/۹	۹۶/۳±۴/۴	۱۰۰	۶۶	۵۳
	نمره حافظه تلاش اول	۱۷/۶±۴/۳	۲۳/۰۸±۱/۶	۲۶	۸	۵۳
یادگیری پیوسته متداعی	میانگین خطا برای موفقیت	۲/۳±۱/۸	۰/۵۴±۰/۳۶	۸/۱۴۳	۰	۵۳
	خطای کل	۱۷/۱±۱/۸	۴/۵۴±۲/۸۷	۵۷	۱	۵۳

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالین ایران

از محرک‌های کلامی استفاده کرده است و همچنین در پیگیری یافته‌ها تفاوت معنی‌داری دیده نشد که این موضوع می‌تواند از یک چشم‌انداز مانع مقایسه مستقیم پژوهش جاری با مطالعه دونیکس و همکاران در نظر گرفته شود.

کاسلی و همکاران در مطالعه‌ای بیان کردند فرزندان بزرگسال افراد مبتلابه آلزایمر به دلیل عوامل خطر ساز ارثی، محیطی و سلامتی در معرض خطر بیشتر ابتلا به آلزایمر هستند. ارزیابی اولیه بر روی فرزندان که حداقل یک والد مبتلابه آلزایمر 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 [۴۰]. لیکن در یک بررسی پیگیری از منظر عملکرد حافظه‌ای تفاوت‌های معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد که با نتایج مطالعه حاضر همسو است.

کسلس و همکاران در سال‌های ۲۰۱۰ و ۲۰۱۵ در دو مطالعه به بررسی عملکرد SWM پرداختند که در یک مطالعه افراد جوان، مسن و مبتلابان به اختلال شناختی خفیف را با استفاده از تکلیف باکس^{۳۴} مقایسه کردند و نتایج آن نشان داد گروه اختلال شناختی خفیف و گروه مسن در لوح دیداری فضایی^{۳۵} اختلافی نداشتند، اما در خطای حین جست‌وجو^{۳۶} که اطلاعات باید مدت طولانی‌تری نگهداشته شوند، گروه اختلال شناختی خفیف

کرد از بررسی عملکرد PAL (نمره تلاش اول، میانگین خطا برای موفقیت و خطای کل) و عملکرد SWM (خطاهای بین شرایط، خطاهای کل و استراتژی) و PRM (میانگین تأخیر، میانگین تأخیر برای پاسخ درست، میانگین تأخیر پاسخ نادرست و 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.

تاکنون گروه فرزندان افراد مبتلابه آلزایمر در مطالعه‌ای با این آزمون بررسی نشدند، اما در مقایسه با مطالعاتی که افراد مبتلابه آلزایمر و افراد مبتلابه اختلال شناختی خفیف را بررسی کردند می‌توان گفت اکثر آن‌ها هر یک از زمینه‌های شناختی را به‌طور جداگانه بررسی کردند و تعداد کمی از مطالعات ۳ زمینه (SWM، PAL، PRM) را باهم بررسی کرده‌اند. از طرف دیگر نتایج حاصل از آن‌ها بعضاً باهم متفاوت است که به بررسی آن‌ها می‌پردازیم:

ارکوس دونیکس و همکاران بر روی تأثیر تاریخچه خانوادگی بیماری AD و خطر عوامل ژنتیکی در عملکرد شناختی میان‌سالان سالم و افراد مسن تحقیق کردند و بیان کردند معاینات عصب روان‌شناختی در ابتدا و پس از ۲ سال در افراد با سابقه خانوادگی AD نمرات پایه پایین‌تری در سرعت پردازش، عملکرد اجرایی، رمز گذاری حافظه و حافظه بلندمدت در مقایسه با کسانی که سابقه خانوادگی ندارند نشان دادند [۳۹]. نتایج این مطالعه از منظر افت عملکردهای شناختی با مطالعه ما همسو هستند. البته باید به این نکته نیز توجه کرد که مطالعه یادشده

34. Box task
35. Visuospatial sketchpad
36. Between search error

که مشاهده می‌شود نتایج تحقیق حاضر با نتایج کاکچيامنی^{۴۴} هم‌خوانی ندارد اما با نتایج آگره‌ازی 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 عصبی در مناطق گیجگاهی داخلی^{۴۵} (هیپوکامپ، شکنج پراهیپوکامپ و قشر انتورینال) ظهور می‌یابند [۲۴] و این ساختارها به‌علاوه پریتال قبل از مناطق دیگر قشر جدید نظیر پیشانی در AD تحت تأثیر قرار می‌گیرد. آسیب به قشر خلفی آهیانه‌ای راست، هیپوکامپ و شکنج پراهیپوکامپ (مخصوصاً در راست) به آسیب فضایی شدید منجر می‌شود و این مناطق همان‌هایی هستند که نقش ضروری در پیمایش فضایی انسان ایفا می‌کنند.

دلپولی^{۴۶} 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 [۴۱]. از سوی دیگر مشخص شده است همکاری قشر پیش‌پیشانی داخلی و هیپوکامپ به SWM موفق منجر می‌شود [۱۲].

باتوجه به این مطالب و همین‌طور نقش ناحیه گیجگاهی داخلی در عملکردهای شناختی مربوط به حافظه، نتایج به‌دست‌آمده از تحقیق حاضر مخصوصاً در مورد اختلال عملکرد افراد مبتلابه AD با افراد نرمال و افراد مبتلابه اختلال شناختی خفیف قابل توجیه 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-CA3) 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^{۴۷} و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داده است که CA3 و شکنج دندانهای در AD دست‌نخورده باقی مانده 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 معنی‌دار نسبت به افراد نرمال پیدا می‌کند.

بدتر عمل کرده است [۴۱] که همسو با مطالعه ما است و در مطالعه دیگری حافظه کاری در اختلال شناختی خفیف و AD را با استفاده از مجموعه وکسلر و آزمون گستره فضایی حافظه بررسی کردند که افراد مبتلابه اختلال شناختی خفیف برخلاف افراد مبتلابه آلزایمر در گستره فضایی نقص نداشتند که با مطالعه 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 مطالعه ما است [۴۱، ۴۲]. به‌این ترتیب می‌توان این‌طور اظهار نظر کرد که مشکلات خفیف مرتبط با برخی از ساختارها از جمله هیپوکامپ که در سطح بالینی قابل‌ارزیابی نیستند را می‌توان از طریق ابزارهای نوروسایکولوژیک از جمله کنتب دقیق‌تر بررسی کرد.

در زمینه یادگیری جدید اختلاف نتایج بین مطالعات قبلی کمتر است؛ در مطالعه‌ای نتایج هرال^{۳۸} و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان داد در تکلیف PAL به‌صورت ادامه‌دار، گروه اختلال شناختی خفیف خطاهای کلی بیشتری نسبت به گروه کنترل داشتند [۴۳] و همچنین در مطالعه ناندان^{۳۹} و همکاران در سال ۲۰۱۹ در تداعی آزاد^{۴۰} برای آزمون PAL به‌صورت نامیدن چهره^{۴۱} تفاوت معنی‌داری بین گروه اختلال شناختی خفیف و کنترل و همین‌طور بین اختلال شناختی خفیف و آلزایمر مشاهده کردند [۴۴] که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

کاکچيامنی^{۴۲} و همکاران در سال ۲۰۱۸ نیز در قسمتی از مطالعه خود عملکرد افراد مبتلابه اختلال شناختی خفیف و افراد نرمال را در عملکردهای PRM، SWM و PAL با استفاده از مجموعه کنتب مقایسه کردند که در هیچ‌کدام از آزمون‌ها اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها مشاهده نشده است و در همین مطالعه نیاز بر مطالعات بیشتر برای کاربرد مجموعه آزمون کنتب در این حوزه تأکید شده است [۳۴]. آگره‌ازی^{۴۳} و همکاران در سال ۲۰۰۷ نیز در مطالعه‌ای نشان دادند حافظه بازشناسی در آلزایمر 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 معنی‌داری را نشان داده بودند [۳۸]؛ 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

37. Spatial span test

38. Harel

39. Nanda

40. Free recall

41. Face-name

42. Cacciamani

43. Egerhazi

44. Cacciamani

45. Mesial temporal

46. Delpolyi

47. Mueller

نتیجه‌گیری

مشارکت‌نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

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

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد عملکرد یادگیری جدید و حافظه کاری فضایی و بازشناسی شکل بین فرزندان افراد دارای آرایمر و بدون آرایمر دارای تفاوت است. بررسی عملکرد یادگیری جدید و SWM می‌تواند به‌عنوان نشانه‌هایی برای تشخیص اختلال شناختی خفیف در فرزندان افراد دچار آرایمر و سیر حرکت این افراد به سمت AD باشد، درحالی‌که بررسی عملکرد بازشناسی شکل نمی‌تواند سرنخی برای تشخیص باشد.

بررسی یافته‌های رفتاری نشان داد میانگین نمرات تست حافظه کاری فضایی در موارد سنجش خطاهای بین شرایط و خطاهای کل و در حافظه بازشناسی الگو در آیتم‌های میانگین تأخیر و درصد پاسخ صحیح و در یادگیری پیوسته جفتی در آیتم‌های نمره حافظه اولین تلاش و میانگین خطا برای موفقیت و خطاهای کل بین دو گروه اختلاف معنادار وجود داشت ($P \leq 0.05$) که به نظر می‌رسد این تفاوت‌ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای بالقوه برای تشخیص زودهنگام آرایمر در فرزندان افراد مبتلا به آرایمر استفاده شوند.

تعداد زیادی از افراد واجد شرایط تمایلی به شرکت در مطالعه نداشتند و این مسئله به طولانی شدن روند اجرای مطالعه منجر شد. همچنین با توجه به محدوده سنی، امکان دارد والدین گروه مقایسه هنوز در مراحل پیش‌بالینی یا در مرحله MCI قرار داشته باشند و این موضوعی است که باید در مطالعات بعدی بررسی شود. عدم انجام مطالعه زنی بر روی نمونه فرزندان افراد آرایمری از دیگر محدودیت‌های مطالعه می‌باشد. جداسازی گروه‌های فرزندان آرایمری و سالم براساس داشتن جهش در ژن‌های درگیر در آرایمر برای مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

شرکت در این مطالعه داوطلبانه بود و رضایت آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان پس از توضیح اهداف مطالعه و اطمینان از محرمانه بودن آن‌ها و حق ترک مطالعه در هر زمان اخذ شد. این مطالعه دارای کد اخلاق از کارگروه علوم اعصاب/کمیته اخلاق در دانشگاه تبریز با شناسه IR.TABRIZU.REC.1401.057 است.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری سارا ربیعی دانشجوی دکتری علوم شناختی در گروه علوم اعصاب شناختی، گرایش مغز و شناخت دانشگاه تبریز می‌باشد و هیچ‌گونه کمک مالی از سازمانی‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

References

- [1] Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of early Alzheimer's disease: Clinical practice in 2021. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2021; 8:8(3):371-86. [DOI:10.14283/jpad.2021.23] [PMID]
- [2] Mansoori S, Mozaffar F, Noroozian M, Faizi M, Ashayeri H. [Relationship between neuropsychological and physical environmental perception in patients with dementia and alzheimer disease (Persian)]. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2019; 24(4):426-43. [DOI:10.32598/ijpcp.24.4.426]
- [3] Ashiq S, Ashiq K. 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; 22:16. [DOI:10.1186/s43042-021-00135-2]
- [4] Pourzabih S, Arefnazari M, Tajeri B, Delbari A. The effectiveness of "body-centered meditation" on insomnia and agitation in Alzheimer's patients. *Iranian Journal of Health Psychology*. 2021; 4(3):47-54. [Link]
- [5] Jarvik LF, Blazer D. Children of Alzheimer patients: An overview. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2005; 18(4):181-6. [DOI:10.1177/0891988705281859] [PMID]
- [6] Guest FL, Rahmoune H, Guest PC. Early diagnosis and targeted treatment strategy for improved therapeutic outcomes in Alzheimer's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020; 1260:175-91. [DOI:10.1007/978-3-030-42667-5_8] [PMID]
- [7] Ramos AA, Galiano-Castillo N, Machado L. 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):659-74. [DOI:10.1007/s11065-022-09555-2] [PMID]
- [8] Jarvik L, LaRue A, Blacker D, Gatz M, Kawas C, McArdle JJ, et al. Children of persons with Alzheimer disease: What does the future hold? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2008; 22(1):6-20. [DOI:10.1097/WAD.0b013e31816653ac] [PMID]
- [9] Horvath A, Szucs A, Csukly G, Sakovics A, Stefanics G, Kamondi A. EEG and ERP biomarkers of Alzheimer's disease: A critical review. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*. 2018; 23(2):183-220. [DOI:10.2741/4587] [PMID]
- [10] Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(23):2227-34. [DOI:10.1056/NEJMc0910237] [PMID]
- [11] Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW. Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*. 2010; 31(9):1339-47. [DOI:10.1002/hbm.20934] [PMID]
- [12] Juottonen K, Laakso MP, Insausti R, Lehtovirta M, Pitkänen A, Partanen K, et al. Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 1998; 19(1):15-22. [DOI:10.1016/S0197-4580(98)00007-4] [PMID]
- [13] Dhikav V, Anand K. Potential predictors of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Drugs & Aging*. 2011; 28(1):1-11. [DOI:10.2165/11586390-000000000-00000] [PMID]
- [14] Toepfer M, Markowitsch HJ, Gebhardt H, Beblo T, Thomas C, Gallhofer B, et al. Hippocampal involvement in working memory encoding of changing locations: An fMRI study. *Brain Research*. 2010; 1354:91-9. [DOI:10.1016/j.brainres.2010.07.065] [PMID]
- [15] Wirt RA, Crew LA, Ortiz AA, McNeela AM, Flores E, Kinney JW, 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):1036. [DOI:10.1038/s42003-021-02558-4] [PMID]
- [16] Spellman T, Rigotti M, Ahmari SE, Fusi S, Gogos JA, Gordon JA. Hippocampal-prefrontal input supports spatial encoding in working memory. *Nature*. 2015; 522(7556):309-314. [DOI:10.1038/nature14445] [PMID]
- [17] van Ede F, Nobre AC. Turning attention inside out: How working memory serves behavior. *Annual Review of Psychology*. 2023; 74:137-65. [DOI:10.1146/annurev-psych-021422-041757] [PMID]
- [18] Sheybani F, Aalaei S, Talaie A, Salimi Z, Emran R. [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 (Persian)]. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2024; 29 (4):438-59. [DOI:10.32598/ijpcp.29.4.4643.1]
- [19] Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*. 2004; 62(8):1317-22. [DOI:10.1212/01.WNL.0000120548.24298.DB] [PMID]
- [20] Squire LR, Zola-Morgan M, Clark RE. Recognition memory and the medial temporal lobe: A new perspective. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007; 8(11):872-83. [DOI:10.1038/nrn2154] [PMID]
- [21] Sohrabi HR, Ashayeri H, Nasr M. [Retrieving from visual memory in schizophrenics right hemisphere brain damaged and normal group (Persian)]. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 1998; 4(2):21-31. [Link]
- [22] de Rover M, Pironti VA, McCabe JA, Acosta-Cabronero J, Arana FS, Morein-Zamir S, 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):2060-70. [DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.037] [PMID]
- [23] O'Donnell J, Pietrzak RH, Ellis KC, Snyder PJ, Maruff P. Understanding failure of visual paired associate learning in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2011; 33(10):1069-78. [DOI:10.1080/13803395.2011.596821] [PMID]
- [24] Rosenberg A, Solomon A, Soininen H, Visser PJ, Blennow K, Hartmann T, et al. Research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: Findings from the LipiDiDiet randomized controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021; 13(1):64. [DOI:10.1186/s13195-021-00799-3] [PMID]
- [25] Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-onset Alzheimer's disease: What is missing in research? *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2021; 21(2):4. [DOI:10.1007/s11910-020-01090-y] [PMID]
- [26] Rodriguez R, Lopera F, Alvarez A, Fernandez Y, Galan L, Quiroz Y, et al. Spectral analysis of EEG in familial Alzheimer's disease with E280A presenilin-1 mutation gene. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2014; 2014:180741. [DOI:10.1155/2014/180741] [PMID]

- [27] Bucks RS, Nanthakumar S, Starkstein SS, Hillman DR, James A, McArdle N, 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):zsy178. [DOI:10.1093/sleep/zsy178]
- [28] Kashani L, Eslatmanesh S, Saedi N, Niroomand N, Ebrahimi M, Hosseinian M, et al. Comparison of saffron versus fluoxetine in treatment of mild to moderate postpartum depression: A double-blind, randomized clinical trial. *Pharmacopsychiatry*. 2017; 50(2):64-8. [DOI:10.1055/s-0042-115306] [PMID]
- [29] Foroughan M, Jafari Z, Shirin Bayan P, Ghaem Magham Farahani Z, Rahgozar M. [Validation of Mini- Mental State Examination (MMSE) in the elderly population of Tehran (Persian)]. *Advances in Cognitive Sciences*. 2008; 10(2):29-37. [Link]
- [30] Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, i Figuls MR, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, 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. [DOI:10.1002/14651858.CD010783.pub2]
- [31] Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000; 55(11):1613-20. [DOI:10.1212/01.wnl.0000434309.85312.19] [PMID]
- [32] Pouretamad HR, Khatibi A, Ganjavi A, Shams J, Zarei M. Validation of Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in a Persian-speaking population. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009; 28(4):343-7. [DOI:10.1159/000252772] [PMID]
- [33] 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(2):163-72. [DOI:10.1177/1073191115581474] [PMID]
- [34] Cacciamani F, Salvadori N, Eusebi P, Lisetti V, Luchetti E, Calabresi P, 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):237-48. [DOI:10.1080/23279095.2017.1286346] [PMID]
- [35] Soares FC, de Oliveira TC, de Macedo LD, Tomás AM, Picanço-Diniz DL, Bento-Torres J, et al. CANTAB object recognition and language tests to detect aging cognitive decline: An exploratory comparative study. *Clinical Interventions in Aging*. 2014; 10:37-48. [DOI:10.2147/CIA.S68186] [PMID]
- [36] Balbaid NT, Al-Dawalibi A, Khattab AM, Al-Saqr F, AbuSittah A, Alqarni S, et al. The relationship between cognitive impairment and coronary artery disease in middle-aged adults. *Cureus*. 2020; 12(1):e6724. [DOI:10.7759/cureus.6724] [PMID]
- [37] Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(9):795-804. [DOI:10.1056/NEJMoa1202753] [PMID]
- [38] Egerházi A, Berecz R, Bartók E, Degrell I. Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007; 31(3):746-51. [DOI:10.1016/j.pnpbp.2007.01.011] [PMID]
- [39] Donix M, Ercoli LM, Siddarth P, Brown JA, Martin-Harris L, Burggren AC, 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):565-73. [DOI:10.1097/JGP.0b013e3182107e6a] [PMID]
- [40] Caselli RJ, Reiman EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, Hernandez JL, et al. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology*. 2004; 62(11):1990-5. [DOI:10.1212/01.WNL.0000129533.26544.BF] [PMID]
- [41] Kessels RP, Meulenbroek O, Fernández G, Olde Rikkert MG. Spatial working memory in aging and mild cognitive impairment: effects of task load and contextual cueing. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2010; 17(5):556-74. [DOI:10.1080/13825585.2010.481354] [PMID]
- [42] Kessels RPC, Overbeek A, Bouman Z. Assessment of verbal and visuospatial working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015; 9(3):301-5. [DOI:10.1590/1980-57642015dn93000014] [PMID]
- [43] Harel BT, Darby D, Pietrzak RH, Ellis KA, Snyder PJ, Maruff P. Examining the nature of impairment in visual paired associate learning in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2011; 25(6):752-62. [DOI:10.1037/a0024237] [PMID]
- [44] Nanda S, Mohanan N, Kumari S, Mathew M, Ramachandran S, Rajesh Pillai PG, 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):114-28. [DOI:10.1159/000496476] [PMID]