

Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon ile Alzheimer Hastalığında Hipokampal N-Asetilaspartat Düzeyinin ve Görsel Hafıza Skorlarının İyileştirilmesi

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Hippocampal N-Acetylaspartate Levels and Visual Memory Scores in Alzheimer's Disease

Halil Aziz VELİOĞLU¹, Dila SAYMAN⁴, Lütfü HANOĞLU², Gülhan Ertan AKAN³, Şeyda ÇANKAYA⁴, Burak YULUĞ⁴

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Fonksiyonel Görüntüleme ve Bilişsel-Duygusal Sinirbilim Laboratuvarı (fINCAN), Sağlık Bilimleri ve Teknoloji Araştırma Enstitüsü (SABITA), Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırma Merkezi (REMER), İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Nöroloji ve Klinik Sinirbilim Anabilim Dalı Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Alanya, Antalya, Türkiye

ÖZ

Alzheimer hastalığının (AH) patofizyolojisine yönelik yapılan son çalışmalar, hipokampal işlevsellikle ilgili çeşitli kognitif bozuklukları içermektedir. Bununla birlikte, mevcut klinik araştırmalar, AH'nin heterojen bilişsel spektrumunun tam kapsamını göz önünde bulundurmamakta ve kesin tanısal ve terapötik sonuçlar çıkarmak için gereken spesifik yöntemlerin eksikliğine neden olmaktadır. Bu, aynı zamanda AH'li insanlarda tanı ve tedavi rejimlerini uyarlamak için in-vivo metabolik ölçümlerini de içermektedir. Manyetik rezonans spektroskopisi ve tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS), AH tedavisinde modifiye edilmesi gereken iki yeni tanı ve tedavi

yaklaşımıdır. Bu çalışmada, rTMS tedavisi öncesi ve sonrası in-vivo hipokampal metabolitleri değerlendirilerek AH'li kişilerde rTMS'nin alta yatan terapötik rolünü araştırmayı amaçladık. Önceki çalışmamızda fMRI verileri kullanılarak elde edilen verilere ve literatürde bildirilen referanslara dayanarak, bu çalışmada rTMS stimülasyonundan sonra hipokampal NAA verilerini kullanmaya karar verdik ve NAA seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiğini gördük. Bildiğimiz kadarıyla, başka hiçbir çalışma, rTMS'nin AH'li insanlarda hipokampal metabolitler üzerindeki etkisini değerlendirmemiştir.

Anahtar Sözcükler: AH, hipokampus, MRS, NAA, rTMS

ABSTRACT

The latest research into the pathophysiology of Alzheimer's Disease (AD) has included several cognitive deficits related to hippocampal functioning. However, current clinical research fails to consider the full extent of the heterogeneous cognitive spectrum of AD, resulting in a lack of the specific methods required to draw definitive diagnostic and therapeutic conclusions. This also includes in-vivo metabolic measurements for tailoring the diagnostic and therapeutic regimens in humans with AD. Magnetic resonance spectroscopy and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) are two novel diagnostic and therapeutic approaches that must be modified to treat AD. In the present

study, we aimed to investigate the underlying therapeutic role of rTMS in humans with AD by evaluating the in-vivo hippocampal metabolites before and after rTMS treatment. Based on the data obtained using the fMRI data in our previous study and on the references reported in the literature, in the present study, we decided to use hippocampal NAA data after rTMS stimulation and found a significant increase in NAA levels. To the best of our knowledge, no other study has evaluated the effect of rTMS on hippocampal metabolites in humans with AD.

Keywords: AD, hippocampus, MRS, NAA, rTMS

Cite this article as: Velioglu HA, Sayman D, Hanoğlu L, Akan GE, Çankaya Ş, Yuluğ B. Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon ile Alzheimer Hastalığında Hipokampal N-Asetilaspartat Düzeyinin ve Görsel Hafıza Skorlarının İyileştirilmesi. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:189–192.

GİRİŞ

Alzheimer hastalığının (AH) patofizyolojisi üzerine yapılan en son araştırmalar, hipokampal işleyişle ilgili çeşitli bilişsel eksiklikleri içermektedir (1). Bilişsel bozulma heterojen bir olgu olarak bildirilmiştir ve hem tanı hem de tedavide ciddi belirsizliğe yol açmaktadır. Mevcut araştırma yöntemleri, AH'nin heterojen bilişsel spektrumunun tam kapsamını göz önünde bulundurmamakta ve kesin tanı ve terapötik sonuçlar çıkarmak için gereken özgüllüğün eksikliğine neden olmaktadır.

Bu durum, AH'de tanı ve tedavi rejimlerinin uyarlanmasında metabolik ölçümlerin önemini ortaya koymuştur. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) kullanılarak yapılan çeşitli nörogörüntüleme çalışmalarında AH patolojisi ile ilgili moleküler düzeyde anormallikler tespit edilmiştir (2). Hem sağlıklı hem de hastalıklı beyinlerde nöronal ve glial hücrelerin işlevselliğini ve serebral enerji metabolizmasını anlamak için önemli bir teknik, hidrojen (1 H)-MRS'nin proton rezonansıdır.

Öne Çıkan Noktalar

- Alzheimer Hastalığı'nın patofizyolojisi hipokampal fonksiyonlara bağlıdır.
- rTMS, Alzheimer hastalığının tanısı ve tedavisi açısından yeni bir yaklaşım sağlamaktadır.
- rTMS hipokampal metabolitler üzerine etkilidir.

Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS), kortikal aktiviteyi non-invaziv bir şekilde modüle etmek için kullanılan yeni bir yöntemdir. Depresyon ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların ve AH de dâhil olmak üzere nörodejeneratif demanslardaki semptomların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (3). rTMS'nin kullanımının önündeki en büyük engel, derin yerleşimli hipokampusu doğrudan uyaramaması, hipokampus ile yüksek oranda bağlantılı olan spesifik yüzeyel beyin bölgelerinin uyarılması gibi yeni stimülasyon yaklaşımları ile aşılmıştır ve hipokampus gibi hedef subkortikal bölgenin dolaylı olarak değiştirilmesini sağlar (4). Stimülasyon için bu aday bölgelerden biri, hipokampus ile bağlantısının yanı sıra, çeşitli derecelerde bilişsel işlevlerde yer alan sol parietal kortektir. Son çalışmamızda, parietal korteks yönelimli rTMS'yi takiben, AD'li hastalardan alınan kan örneklerinde artmış beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyleri ve azalmış oksidatif durum ile ilişkili olarak anlamlı derecede iyileşmiş bilişsel skorlar gösterdik (4). Benzer olumlu bilişsel sonuçlar, sağlıklı ve farklı hastalık koşullarında gelişmiş hafıza performansı gösteren insan klinik çalışmalarında gösterilmiştir (3), ancak rTMS'nin pro-bilişsel etkisinin altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir.

Bu etki, beyin stimülasyonunu takiben metabolik yollar içindeki ve arasındaki karmaşıklık ve ara bağlantılar ile ilişkili olabilir; bu, önceki çalışmalarda tartışılmayan AD'deki tedavi çerçevesinin tanınmasında özellikle önemli bir konudur. Bununla birlikte, yakın tarihli bir sıçan çalışması, beyin stimülasyonunun kolinerjik nörotransmisyonu neden olabileceğini, bunun sonucunda bilişsel sonuçların iyileşmesine neden olabileceğini, rTMS'nin AH patofizyolojisinde rol oynadığı bilinen NAA seviyeleri gibi nörometabolik yollar yoluyla benzer bir etkiye sahip olup olamayacağı ve mevcut bilişsel durumu iyileştirip iyileştiremeyeceği veya potansiyel olarak daha fazla bilişsel açığı önleyip önleyemeyeceği konusunda insanlarda ilgili varsayımsal sorulara yol açabileceğini göstermiştir (5). Bu soru, kontrol edilebilir deneysel koşullar altında cevaplamak için nispeten kolaydır. Bununla birlikte, canlı insanlarda, hücre içi ve hücre dışı dokulardan doğrudan metabolik bilgi toplamak neredeyse imkânsızdır. Bu temelde, AH'li insanlarda rTMS'nin altta yatan pro-bilişsel rolünü araştırmak için yola çıktık. Önceki çalışmamızda (6) fMRI verileri kullanılarak elde edilen verilere ve literatürde bildirilen referanslara dayanarak, bu çalışmada, rTMS stimülasyonundan sonra hipokampal NAA verilerini kullanmaya karar verdik. Bildiğimiz kadarıyla, başka hiçbir çalışma rTMS'nin AH'li insanlarda hipokampal serebral metabolitler üzerindeki etkisini değerlendirmemiştir ve bu, AH'li hastalarda rTMS'nin pro-bilişsel etkilerinin in vivo hipokampal korelasyonlarını araştıran ilk çalışmamızdır.

YÖNTEM

Hasta Seçimi

On altı Alzheimer hastası rTMS uygulamasından önce ve sonra MRS değerlendirmesi için çalışmaya dâhil edildi. Bununla birlikte, 4 hastanın MRS verileri düzgün bir şekilde kaydedilmedi ve çalışma dışı bırakıldılar. Çalışmamızda sadece 12 hastanın (7 kadın, yaş 69,66±8,56) MRS verileri kullanıldı. Ayrıca iki hastanın kolin değerleri saptanmadı. Uzman bir nörolog tarafında, AD'nin klinik tanısını

koymak için NINCDS-ADRDA kriterleri kullanıldı. Çalışmaya katılan bireylerin Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği (CDR) puanları 1-2 arasında değişmektedir. Hastalar asetilkolinesteraz inhibitörleri ve/veya memantin kullanılmaktadır. Metalik implantlara sahip olmak, kendi başına yürüyememek, fiziksel engelli olmak, alkol veya uyuşturucu bağımlılığı öyküsü olmak, şizofreni veya deliryum gibi akıl hastalıklarına sahip olmak veya epilepsi, nöbetler, beyin tümörü veya travma geçirmek, dışlama kriterleri olarak listelenmiştir.

Tüm hastalar TMS ve MRG güvenlik tarama anketine göre TMS uygulaması ve MRG taraması için uygundu (7). Çalışmamız İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir. (Etik rapor: 10840098- 604,01,01-E. 39987). Tüm hasta veya hasta yakınları çalışmamıza katılmak için bilgilendirilmiş onam imzalamışlardır. Hastalar çalışma süresi boyunca düzenli tedavilerine devam ederken ve tıbbi bakımlarında herhangi bir değişiklik yapılmadan değerlendirilmiştir.

Bilişsel Değerlendirme

Küresel bilişsel değerlendirme için, dikkat fonksiyonları, genel nöropsikolojik değerlendirme, dil becerileri, hafıza fonksiyonları, görsel ve algısal fonksiyonlar ve yürütücü fonksiyonlar, aynı zamanda çalışma hipotezine kör olan aynı nitelikli nöropsikolog tarafından TMS öncesi ve sonrası önceki çalışmamızda (6) detaylandırıldığı gibi spesifik bilişsel testlerle değerlendirilmiştir.

MRS protokolü ve analizi

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) verileri, iki haftalık rTMS uygulamasından önce ve sonra 3 Tesla Philips Achieva MR cihazından (Philips Medical Systems, Best, Hollanda) alınmıştır. Manyetik rezonans spektroskopisi görüntülemeye sekiz kanallı kafa bobini kullanıldı. Baş hareketlerinden kaçınmak için hastalar MR cihazına yerleştirildikten sonra kafa sünger kalıpları ile sabitlendi. 7-9 dakika süren MRS kaydı (TR: 2000/TE: 57 ms), ACQ voksel MPS (10/10/15 mm), FOV (RL: 230 mm, AP: 190 mm), voksel boyutu (RL: 10 mm, AP: 10 mm), dilim kalınlığı (15 mm), VOI boyutu (AP: 110 mm, RL: 100 mm), spektral BW (2000 Hz), konfigürasyon matrisi (24 Hz) idi.

20×20×15 mm³ ölçülerindeki H-MRS vokselleri sol hipokampusta standart lokalizasyonda daha önce yayımlanmış bir yöntem kullanılarak tanımlanmıştır (8). Sol hipokampustaki N-asetil aspartat (NAA), kreatin (Cr) ve kolin (Cho) düzeylerinin değerini MRS yazılımı SPectroview (Philips Healthcare) ve NAA/Cr, NAA/Cho ve Cr/Cho'nun orantılı verileri ile elde ettik. Tüm spektrumlar, Filippi ve ark. (9) tarafından yapılan önceki bir çalışmada açıklandığı gibi SpectroView (Şekil 1) ile işlenmiştir.

İstatistikler için, rTMS öncesi ve sonrası NAA, kolin, kreatin, NAA/Kreatin, NAA/Kolin ve Kreatin/Kolin düzeyleri arasındaki farkları değerlendirmek amacıyla Wilcoxon testi yapıldı. Ayrıca NAA düzeyleri ile görsel tanıma puanları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için korelasyon matrisi uygulanmıştır.

rTMS uygulama parametreleri

Transkraniyal manyetik stimülasyon tedavisinden önce toplanan hipokampal istirahat durumu fonksiyonel bağlantısının bireysel haritalarını kullanarak her hasta için bir stimülasyon koordinatı belirledik ve önceki çalışmamızda ayrıntılı olarak açıklandığı gibi "Brainvoyager TMS Nöronavigasyon" sistemi aleti ile sol lateral parietal korteks, Brodmann bölgesi 7'ye karşılık gelen bu koordinatlara rTMS uyguladık (6).

BULGULAR

rTMS'in, bazal NAA düzeylerini (1,425 öncesi ±0,30) anlamlı derecede iyileştirdiği gözlemlendi. (1,805 sonrası ±0,45, p=0,034, Wilcoxon testi) (Tablo 1). Uygulanan çeşitli testler arasında (p>0,05, anlamlı olmayan), rTMS uygulamasından sonra görsel bellek tanıma puanlarının anlamlı



Şekil 1. Sol hipokampusta tek vokal H-MRS voksellerinin yerini gösteren AH'li bir katılımcıdan alınan aksel T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüsü.

Tablo 1. rTMS uygulaması öncesi ve sonrası hastaların metabolit düzeyleri ve görsel tanıma puanları (başlangıç ve tedavi sonrası metabolit seviyeleri)

Wilcoxon Test	TMS Öncesi (n=12)			TMS Sonrası (n=12)			Sonuçlar	
	Ortalama	Medyan	SS	Ortalama	Medyan	SS	İstatistik	p
NAA	1,425	1,374	0,301	1,805	1,899	0,456	11,5	0,034
Kreatin	1,383	1,279	0,384	1,605	1,605	1,681	18	0,11
Kolin	1,257	1,243	0,266	1,326	1,195	0,499	32	0,622
NAA/Kreatin	1,538	1,53	0,45	1,606	1,615	0,252	27	0,625
Kolin/Kreatin	1,074	1,01	0,417	0,883	0,89	0,175	38,5	0,284
NAA/Kolin	1,519	1,585	0,575	1,855	1,8	0,521	18	0,205
Görsel Tanıma	1,583	1	1,24	2,75	3	1,215	3,5	0,014

n: Hasta sayısı; NAA: N-asetilaspartat; SS: Standart Sapma.

Tablo 2. Artmış NAA düzeyleri ile gelişmiş görsel bellek tanıma ve oryantasyon puanları arasındaki korelasyon

Korelasyon Matrisi		NAA	Görsel Tanıma
NAA	Pearson's r	-	
	p-değeri	-	
Görsel Tanıma	Pearson's r	0,439*	-
	p-değeri	0,032	-

NAA: N-asetilaspartat

olarak iyileştğini (pre $1,583 \pm 1,24$ vs. post $2,75 \pm 1,215$, $p=0,014$, Wilcoxon signed-rank test) (Tablo 1) ve artmış NAA düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ($p<0,05$, Pearson's r testi, Tablo 2) ayrıca katılımcıların kolin, kreatin, Kolin / Kreatin, NAA / Kolin ve Kreatin / Kolin düzeyleri hesaplandı ancak bu parametreler gruplar arasında anlamlı bir fark göstermedi. ($s > 0,05$, Wilcoxon signed rank testi) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, rTMS stimülasyonu sonrası iyileşmiş hipokampal metabolik parametrelerle birlikte bilişsel parametrelerde anlamlı artış gözlenmiş, korelasyon analizi ile kritik olarak iyileştirilmiş bilişsel parametrelerin artmış NAA düzeyleri ile anlamlı derecede ilişkili olduğu doğrulanmıştır.

Serebral metabolitlerin AH'deki rolü büyük ölçüde bilinmemektedir ve nörokimyasallar ile dikkat beyin ağlarıyla ilişkili dopamin seviyeleri gibi spesifik nöronal ağlar arasındaki ilişkiye rağmen hastalarda bilişsel yetenekteki farklılıklar sıklıkla göz ardı edilmektedir (10). Bugüne kadar yapılan araştırmalar, AD'de MRS tekniklerinin önemini vurgulamış, tutarsız kolin düzeylerini ortaya koymuş, ancak genellikle NAA düzeylerini düşürmüştür (2).

Ayrıca, mevcut nörolojik ve psikofizyolojik farklılıklara rağmen, farklı AH alt gruplarında rTMS uygulamasından önce ve sonra bilişsel ve nörokimyasal veri eksikliği vardır.

Hipokampusta faydalı aktiviteye bağlı nörokimyasal etki gözlenmektedir. Bulgular, NAA seviyelerinin önemli ölçüde değiştiğini ortaya çıkardı ve bu da hızlandırılmış bir nöronal iyileşme sürecinin olasılığını ortaya koydu. Hipokampustaki sinapsların çoğu kolinerjik olduğundan ve mitokondriyal NAA sentezi yüksek oranda asetil-CoA'ya bağımlı olduğundan, kortikal kolinerjik innervasyonun bozulması bile NAA sentezinin azalmasına yol açmaktadır (11). Çalışmamızda hipokampal odaklı rTMS'nin Alzheimer hastalarında hem uzamsal hem de epizodik hafızayı iyileştirdiğini gözlemlemek şaşırtıcı değildi. Bu aynı zamanda kolinerjik defisitleri olan AD'li hastalarda düşük NAA düzeylerini açıklamaktadır ve kolinerjik tedavi ile restore edilebilir ve bu da kognisyonun iyileşmesine yol açar. rTMS'nin depresyonda (12; 13), travmatik beyin hasarında (14) pro-bilişsel rolünü öne sürmenin yanı sıra, mevcut bulgularımız, AH'li hastalarda rTMS sonrası sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) NAA düzeylerinde yararlı değişiklikler gösteren son verilerle uyumludur (15).

Çeşitli nörolojik hastalıklarda kreatinin pro-enerjik ve nöroprotektif rolü de göz önüne alındığında (16), rTMS uygulamasından sonra beyin kreatin düzeylerinde bir artış gözlemlemek de şaşırtıcı olmamıştır. (Tablo 1) Bulgularımız ayrıca her iki hipokampusta da kreatin seviyelerinin azaldığını gösteren yeni bir AH çalışmasıyla da uyumludur (8).

Mevcut çalışmanın verdiği değerli metabolik bilgilere rağmen, her gruptaki denek sayısı nispeten azdı ve daha doğru sonuçlar elde etmek için daha büyük bir örneklem arzu edilmektedir. Bununla birlikte, bu araştırma, rTMS'nin AH'deki gelişmiş bilişsel parametrelerle ilişkisinin hipokampusta ölçülebilir olduğunu göstermektedir ve kalıcı biyokimyasal değişiklikleri indükleyebildiğini göstermektedir. Artmış NAA sinyalleri ile ilgili verilerimiz, rTMS'nin hipokampal nöronal bütünlük ve metabolizma üzerinde önemli etkiler gösterebileceğini de gösterebilir, bu da potansiyel nöroprotektif değere sahip bir fenomendir. rTMS ve modern nörogörüntüleme araçlarının biyoenerjetik belirteçlerle birleştirilmesi, muhtemelen enerjik eksiklikler nedeniyle AH'de meydana gelen dejenerasyonun altında yatan mekanizmalar hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir.

İlgili Alanları Beyanı

Yazarlar, bu makalede bildirilen çalışmayı etkileyebilecek bilinen rakip finansal çıkarları veya kişisel ilişkileri olmadığını beyan etmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışmamız İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir. (Etik rapor: 10840098- 604,01,01-E. 39987).

Hasta Onamı: Tüm hasta veya hasta yakınları çalışmamıza katılmak için bilgilendirilmiş onam imzalamışlardır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- BY, HAV; Tasarım- BY, LH; Denetleme- ŞÇ; Kaynaklar- HAV; Malzemeler- HAV; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- LH, GEA; Analiz ve/veya Yorum- BY, LH; Literatür Taraması- BY DS; Yazıyı Yazan- DS, HAV; Eleştirel İnceleme- BY, ŞÇ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Yulug B, Hanoglu L, Kilic E. Does sleep disturbance affect the amyloid clearance mechanisms in Alzheimer's disease? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71:673-677. [Crossref]
2. Wang H, Tan L, Wang HF, Liu Y, Yin RH, Wang WY, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;46:1049-1070. [Crossref]
3. Chou YH, That VT, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020;86:1-10. [Crossref]
4. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*. 2020;131:474-528. [Crossref]
5. Bowles S, Hickman J, Peng X, Williamson WR, Huang R, Washington K, et al. Vagus nerve stimulation drives selective circuit modulation through cholinergic reinforcement. *Neuron*. 2022;110(17):2867-2885.e7. [Crossref]
6. Velioglu HA, Hanoglu L, Bayraktaroglu Z, Toprak G, Guler EM, Bektay MY, et al. Left lateral parietal rTMS improves cognition and modulates resting brain connectivity in patients with Alzheimer's disease: Possible role of BDNF and oxidative stress. *Neurobiol Learn Mem*. 2021;180:107410. [Crossref]
7. Shellock FG, Spinazzi A. MRI safety update 2008: part 2, screening patients for MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1140-1149. [Crossref]
8. Watanabe T, Shiino A, Akguchi I. Absolute quantification in proton magnetic resonance spectroscopy is useful to differentiate amnesic mild cognitive impairment from Alzheimer's disease and healthy aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:71-77. [Crossref]
9. Filippi CG, Pace T, Perkins TG, Murdoch JB, Andrews T. Proton MR Spectroscopy in a 1T Open MR Imaging System. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:E156-E159. [Crossref]
10. Dang LC, O'Neil JP, Jagust WJ. Dopamine supports coupling of attention-related networks. *J Neurosci*. 2012;32:9582-9587. [Crossref]
11. Tomaszewicz M, Roßner S, Schliebs R, Cwikowska J, Sztutowicz A. Changes in cortical acetyl-CoA metabolism after selective basal forebrain cholinergic degeneration by 192IgG-saporin. *J Neurochem*. 2003;87:318-324. [Crossref]
12. Chen Y, Li X, Wang L, Tian S, Chen Y, Wang F, et al. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognitive Function in Patients With Stress-Related Depression: A Randomized Double-Blind fMRI and 1 H-MRS Study. *Front Neurol*. 2022;13. [Crossref]
13. Zheng H, Jia F, Guo G, Quan D, Li G, Wu H, et al. Abnormal Anterior Cingulate N-Acetylaspartate and Executive Functioning in Treatment-Resistant Depression After rTMS Therapy. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(11):pyv059. [Crossref]
14. Zhou L, Huang X, Li H, Guo R, Wang J, Zhang Y, et al. Rehabilitation effect of rTMS combined with cognitive training on cognitive impairment after traumatic brain injury. *Am J Transl Res*. 2021;13:11711-11717.
15. Zhang F, Qin Y, Xie L, Zheng C, Huang X, Zhang M. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126:1081-1094. [Crossref]
16. Prass K, Royl G, Lindauer U, Freyer D, Megow D, Dirnagl U, et al. Improved reperfusion and neuroprotection by creatine in a mouse model of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27:452-459. [Crossref]