



STIMULASI OTAK NON-INVASIF PADA PENYAKIT ALZHEIMER: TINJAUAN KOMPREHENSIF EFEKTIVITAS RTMS, TDCS, DAN TACS

Ni Putu Wahyu Laksmi Natha Devi¹, Ni Wayan Pradnyadhari Kusumaputri²,
Ni Komang Sri Mahyoniarasih³, Ni Made Dwi Canicha Regita Mahaputri⁴,
Made Annika Putri Maheswari⁵

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali
devi.2302511110@student.unud.ac.id,

²Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali
kusumaputri.2302511100@student.unud.ac.id,

³Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali
gekyoni7@gmail.com,

⁴Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali
canichal106@gmail.com,

⁵Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali
annikaputrimaheswari@gmail.com

Article History

Received: 08/2025

Revised: 09/2025

Accepted: 10/2025

Abstrak

Latar Belakang: Penurunan fungsi kognitif pada penyakit Alzheimer masih menjadi tantangan klinis karena keterbatasan efektivitas terapi yang tersedia saat ini. Stimulasi otak non-invasif (*Non-Invasive Brain Stimulation*/NIBS) berkembang sebagai pendekatan terapeutik inovatif yang berpotensi meningkatkan fungsi kognitif melalui modulasi aktivitas neuronal dan neuroplastisitas.

Tujuan – Intervensi yang tersedia saat ini menunjukkan efektivitas yang terbatas dalam membalikkan penurunan kognitif. Stimulasi otak non-invasif telah muncul sebagai strategi terapeutik yang menjanjikan untuk peningkatan fungsi kognitif. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mensintesis bukti mengenai efektivitas *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS), *transcranial direct current stimulation* (tDCS), dan *transcranial alternating current stimulation* (tACS) dalam meningkatkan fungsi kognitif pada pasien Alzheimer.

Metode –Tinjauan naratif ini dilakukan menggunakan basis data PubMed, Google Scholar, Scopus, Embase, dan ClinicalTrial.gov pada periode 2015–2025. Dari 95 artikel yang ditelaah, sebanyak 47 artikel dipilih sebagai referensi.

Hasil – Modalitas NIBS bekerja melalui modulasi aktivitas neuronal, peningkatan neuroplastisitas, serta perbaikan konektivitas dalam jaringan kognitif. rTMS

menunjukkan perbaikan kognitif yang konsisten, terutama stimulasi frekuensi tinggi (≥ 10 Hz) pada korteks prefrontal dorsolateral yang terbukti meningkatkan fungsi kognitif. tDCS efektif dalam meningkatkan kognisi global dan memori, khususnya dengan stimulasi anodal pada area temporal. tACS dengan frekuensi gamma (40 Hz) meningkatkan sinkronisasi osilasi neuronal dan fungsi memori. Analisis meta menunjukkan adanya peningkatan kognitif yang signifikan setelah intervensi, dengan potensi pencegahan penurunan kognitif jangka panjang melalui penggunaan berulang. Namun, efektivitasnya bervariasi akibat heterogenitas protokol, perbedaan durasi terapi, serta keterbatasan uji klinis skala besar dengan tindak lanjut jangka panjang.

Kesimpulan – Seluruh terapi modalitas menunjukkan profil keamanan yang baik dengan efek samping minimal, sehingga aman untuk aplikasi terapeutik berulang. NIBS memiliki prospek klinis yang menjanjikan sebagai terapi adjuvan dalam penatalaksanaan penyakit Alzheimer. Penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada standarisasi parameter stimulasi serta integrasi multimodal dengan pelatihan kognitif dan terapi farmakologis guna mencapai efek terapeutik yang optimal dalam perawatan Alzheimer yang bersifat personalisasi.

Kata kunci: Penyakit *Alzheimer*, *Kognitif*, *rTMS*, *Stimulasi Otak non-invasif*, *tACS*, *tDCS*

Abstract

Background – Cognitive decline in Alzheimer's disease remains a clinical challenge due to the limited effectiveness of currently available therapies. Non-invasive brain stimulation (NIBS) has emerged as an innovative therapeutic approach with the potential to improve cognitive function through modulation of neuronal activity and neuroplasticity.

Objectives – Alzheimer's Disease affects over 57 million people worldwide, with pharmacological interventions showing limited effectiveness in reversing cognitive decline. Non-invasive brain stimulation has emerged as a promising therapeutic strategy for cognitive enhancement. This literature review synthesizes evidence on the effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), and transcranial alternating current stimulation (tACS) in improving cognitive function in Alzheimer's patients.

Methods – This narrative review was conducted using PubMed, Google Scholar, Scopus, Embase, and ClinicalTrial.gov databases (2015-2025). From 95 articles reviewed, 47 were selected as references.

Results – NIBS modalities work through neural activity modulation, neuroplasticity enhancement, and improved connectivity in cognitive networks. rTMS demonstrates consistent cognitive improvements, particularly high-frequency stimulation (≥ 10 Hz) on dorsolateral prefrontal cortex showing cognitive enhancement. tDCS effectively improves global cognition and memory, especially with anodal stimulation in temporal areas. tACS with gamma frequency (40 Hz) enhances neuronal oscillation synchronization and memory function. Meta-analyses reveal significant cognitive improvements following

interventions, with potential for long-term cognitive decline prevention through repeated use. However, effectiveness varies due to protocol heterogeneity, therapy duration differences, and limited large-scale clinical trials with long-term follow-up.

Conclusion – All modalities demonstrate safety profiles with minimal adverse effects, making them suitable for repeated therapeutic applications. NIBS shows promising clinical prospects as adjuvant therapy in Alzheimer's management. Future research should focus on stimulation parameter standardization and multimodal integration with cognitive training and pharmacological therapy to achieve optimal therapeutic effects in personalized Alzheimer's care.

Keywords: Alzheimer's Disease, Cognitive, Non-Invasive Brain Stimulation, rTMS, tACS, tDCS



<https://doi.org/>

This is an open access article under the CC-BY-NC license



PENDAHULUAN

Alzheimer's Disease (AD) telah menjadi krisis kesehatan global yang mendesak, dengan lebih dari 57 juta orang di seluruh dunia hidup dengan demensia pada tahun 2021, AD berkontribusi terhadap 60-70% dari seluruh kasus demensia (World Health Organization, 2025). Di Asia, beban penyakit ini sangat signifikan dengan 31.86 juta kasus pada tahun 2021, menjadikan demensia sebagai penyebab kematian ketujuh dan salah satu penyebab utama disabilitas di kalangan populasi usia lanjut secara global (Law & Hu, 2025). Di Indonesia, penelitian komunitas melaporkan prevalensi 27.9%, yang menunjukkan potensi lebih dari 4.2 juta kasus di Indonesia. Berdasarkan jenisnya, demensia vaskuler merupakan kasus yang paling umum (62.1%), diikuti Alzheimer (25.3%), menunjukkan karakteristik unik profil demensia di Indonesia (Fitri et al., 2025).

Meskipun telah terjadi kemajuan dalam pemahaman patofisiologi Alzheimer, termasuk persetujuan FDA terbaru untuk dua antibodi monoklonal anti-amiloid, efektivitas intervensi farmakologis masih terbatas dan tidak dapat membalikkan atau menghentikan penurunan kognitif (Koch et al., 2024). Realitas ini telah mendorong eksplorasi intensif terhadap pendekatan non-farmakologis, khususnya *non-invasive brain stimulation* (NIBS) sebagai strategi terapeutik yang menjanjikan (Paolis et al., 2024).

Tiga modalitas utama NIBS yang telah menunjukkan potensi terapeutik untuk Alzheimer's adalah *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS), *transcranial direct current stimulation* (tDCS), dan *transcranial*

alternating current stimulation (tACS) (Wu et al., 2025). rTMS, dengan *high-frequency stimulation* pada dorsolateral prefrontal cortex terbukti memperbaiki fungsi kognitif (SMD 0,44) (Fuseya et al., 2025). tDCS, dengan anodal stimulation meningkatkan fungsi memori (SMD 0,60) (Lu et al., 2019). tACS, yang menargetkan sinkronisasi osilasi gamma sebagai mekanisme awal patologi Alzheimer (Yuan et al., 2020).

NIBS bekerja melalui modulasi jaringan neural spesifik yang terganggu dalam Alzheimer, khususnya *targeting frontal-parietal network* dan *default mode network*, menginduksi perubahan neuroplastisitas melalui modulasi pelepasan neurotransmitter, aktivitas glial, dan signaling neurotrofik (Koch et al., 2024). Meskipun demikian, heterogenitas dalam protokol stimulasi, populasi target, dan *outcome measures* yang dilaporkan dalam literatur, serta kurangnya standarisasi parameter optimal, mengindikasikan perlunya sintesis bukti komprehensif untuk mengoptimalkan implementasi klinis (Buss et al., 2019).

Oleh karena itu, *literature review* ini bertujuan untuk mensintesis studi terkini mengenai efektivitas rTMS, tDCS, dan tACS dalam meningkatkan fungsi kognitif pasien Alzheimer, serta diharapkan dapat menjembatani *gap* antara penelitian fundamental dan aplikasi klinis, memberikan panduan komprehensif bagi klinisi dan peneliti dalam mengoptimalkan penggunaan NIBS sebagai modalitas terapeutik adjuvan yang efektif untuk manajemen Alzheimer di era *precision medicine*.

METODE PENELITIAN

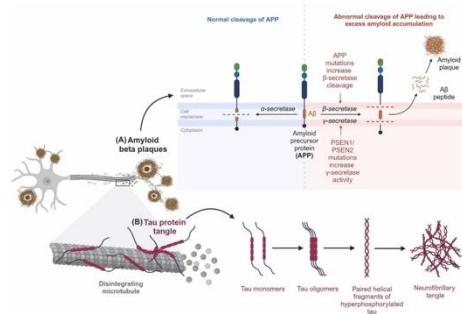
Studi ini merupakan penelitian sekunder dengan metode *narrative literature review*. Pencarian dilakukan untuk mengidentifikasi studi yang relevan mengenai efektivitas tiga teknik NIBS, yaitu rTMS, tDCS, tACS dalam penanganan penyakit Alzheimer.

Pencarian dilakukan dengan menggunakan beberapa basis data yaitu PubMed, Google Scholar, Scopus, Embase, dan ClinicalTrial.gov dengan rentang publikasi 2015-2025. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci (“Alzheimer’s Disease” OR “Alzheimer” OR “AD”) AND (“Non-Invasive Brain Stimulation” OR “NIBS” OR “rTMS” OR “Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation” OR “tDCS” OR “Transcranial Direct Current Stimulation” OR “tACS” OR “Transcranial Alternating Current Stimulation”) AND (“Efficacy” OR “Effectiveness” OR “Cognitive Function” OR “Memory” OR “Treatment Outcome”). Semua penulis berpartisipasi

dalam proses skrining, diikuti oleh evaluasi independent dari setiap studi menurut kriteria eligibilitas yang telah ditentukan sebelumnya. Dari 95 artikel yang ditelaah, terdapat 47 artikel yang dijadikan referensi untuk penulisan *literature review* ini.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Patogenesis dan Urgensi Alzheimer



Gambar 1. *Mekanisme Patologis Alzheimer* (Lanni et al., 2024)

AD merupakan penyakit neurodegeneratif progresif yang menjadi penyebab utama demensia di seluruh dunia, mencakup sekitar 60–80% dari seluruh kasus demensia. Penyakit ini terutama menyerang usia lanjut, meskipun bentuk *onset* dini juga dapat terjadi (Tryphena et al., 2024). Alzheimer ditandai oleh penurunan fungsi kognitif secara bertahap, termasuk gangguan memori, penurunan kemampuan berpikir, dan perubahan perilaku yang secara signifikan memengaruhi kemampuan individu dalam melakukan aktivitas sehari-hari hingga akhirnya menyebabkan kehilangan kemandirian secara total (Deture & Dickson, 2019).

Secara patologis, dua ciri utama penyakit ini adalah akumulasi peptida β -amyloid ($A\beta$) yang membentuk *senile plaques* di ruang ekstraseluler serta hiperfosforilasi protein tau yang menghasilkan *neurofibrillary tangles* (NFTs) di dalam neuron (Gambar 1) (Deture & Dickson, 2019; Yndart, 2019). Akumulasi $A\beta$ disebabkan oleh gangguan pemrosesan *amyloid precursor protein* (APP) melalui aktivitas enzim β - dan γ -secretase, yang menghasilkan bentuk $A\beta_{42}$ yang mudah beragregasi. Endapan $A\beta$ memicu stres oksidatif, aktivasi mikroglia, dan pelepasan sitokin proinflamasi yang menyebabkan neuroinflamasi dan disfungsi sinaptik (Tryphena et al., 2024; Yndart, 2019).

Sementara itu, protein tau yang mengalami hiperfosforilasi kehilangan kemampuan untuk menstabilkan mikrotubulus, sehingga menghambat

transport aksonal dan berujung pada kematian neuron (Y. Yang & Qiu, 2024; Yndart, 2019). Selain dua mekanisme utama tersebut, penurunan aktivitas neuron kolinergik di korteks dan *hippocampus* juga berperan penting dalam menimbulkan defisit memori dan gangguan pembelajaran pada pasien AD (Yndart, 2019). Faktor genetik seperti mutasi pada gen APP, PSEN1, dan PSEN2, serta keberadaan alel APOE ϵ 4, diketahui meningkatkan risiko terjadinya AD, khususnya pada bentuk sporadic (Y. Zhang et al., 2023). Selain itu, proses neuroinflamasi kronik, stres oksidatif, serta gangguan metabolisme glukosa otak turut memperparah proses neurodegeneratif yang mendasari perjalanan penyakit ini (Tryphena et al., 2024; Y. Yang & Qiu, 2024; Y. Zhang et al., 2023).

AD juga menimbulkan tantangan besar bagi kesehatan global, baik bagi individu maupun masyarakat secara keseluruhan. Prevalensi penyakit ini terus meningkat pesat seiring dengan bertambahnya usia harapan hidup dan penuaan populasi dunia. Berdasarkan *World Alzheimer Report* tahun 2019, diperkirakan terdapat sekitar 50 juta orang di seluruh dunia yang hidup dengan demensia, dan jumlah ini diprediksi akan tiga kali lipat pada tahun 2050 (Aranda et al., 2021).

Konsep Dasar *Non-Invasive Brain Stimulation*

NIBS merupakan pendekatan neuromodulasi yang digunakan untuk memengaruhi aktivitas otak tanpa memerlukan prosedur pembedahan atau insisi jaringan saraf. Teknik ini bekerja dengan memberikan stimulasi listrik atau magnetik ke korteks serebral guna memodulasi eksitabilitas neuron, memperkuat konektivitas antarjaringan saraf, serta meningkatkan neuroplastisitas, yaitu kemampuan otak untuk beradaptasi dan membentuk koneksi sinaptik baru. Pendekatan ini terbukti mampu memodulasi fungsi kognitif, emosi, dan perilaku melalui mekanisme perubahan plastisitas sinaptik, sehingga berpotensi besar dalam rehabilitasi gangguan neurodegeneratif seperti Alzheimer (Gu et al., 2022; Polanía et al., 2018).

Tiga bentuk utama NIBS yang banyak digunakan dalam penelitian dan intervensi klinis hingga saat ini adalah rTMS, tDCS, dan tACS. Pada rTMS, medan magnet berdenyut dihasilkan oleh kumparan stimulasi untuk menginduksi arus listrik pada jaringan otak, menimbulkan depolarisasi neuron di area kortikal yang ditargetkan. Frekuensi stimulasi menentukan efek fisiologisnya: frekuensi tinggi (≥ 5 Hz) bersifat eksitatorik, sementara frekuensi

rendah (≤ 1 Hz) bersifat inhibitorik terhadap aktivitas kortikal (Koch et al., 2024).

Sementara itu, tDCS bekerja dengan mengalirkan arus listrik lemah (sekitar 1–2 mA) antara elektroda anoda dan katoda yang ditempatkan di kulit kepala. Arus anodal bersifat meningkatkan eksitabilitas neuron, sedangkan arus katodal menurunkannya, dengan efek yang bergantung pada intensitas, durasi, dan lokasi penempatan elektroda (Šimko et al., 2022). Berbeda dengan keduanya, tACS memberikan arus bolak-balik berbentuk gelombang sinusoidal yang dapat mensinkronkan osilasi neuronal pada frekuensi tertentu, terutama ritme alfa dan gamma yang berperan dalam memori dan perhatian. Stimulasi gamma-tACS (40 Hz) yang diberikan bersamaan latihan kognitif terbukti meningkatkan fungsi kognitif dan memperbaiki gejala neuropsikiatri pada pasien AD (Benussi et al., 2021; Uehara et al., 2025).

Selain itu, NIBS dapat meningkatkan ekspresi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) untuk mendukung neuroplastisitas dan penguatan sinaptik, sekaligus memodulasi neurotransmitter, seperti glutamat, GABA, dan dopamin. Hal ini membantu memulihkan keseimbangan eksitasi/inhibisi yang terganggu pada Alzheimer dan meningkatkan fungsi kognitif. Meskipun NIBS menunjukkan potensi terapeutik, efeknya dapat bervariasi antar individu dan bergantung pada protokol stimulasi yang digunakan. Dengan sifatnya yang non-invasif, NIBS menjadi pendekatan inovatif yang menjanjikan untuk meningkatkan fungsi kognitif pada pasien Alzheimer, baik sebagai terapi tunggal maupun dikombinasikan dengan pelatihan kognitif atau terapi farmakologis, sehingga menghasilkan efek sinergis dalam memperbaiki memori dan konektivitas saraf (Antonioni et al., 2025; Gu et al., 2022; Koch et al., 2024).

Prosedur dan Mekanisme Implementasi NIBS

NIBS mengacu pada berbagai perangkat yang ditujukan untuk memodulasi aktivitas dan jaringan saraf, dimana *transcranial magnetic stimulation* (TMS) dan *low intensity electric stimulation* (tES) merupakan teknik yang paling banyak diaplikasikan (Carrarini et al., 2024). Jenis NIBS yang berbeda juga memiliki mekanisme kerja yang berbeda pula (Koch et al., 2024). TMS bekerja dengan cara mengirimkan medan magnet transien ke kulit kepala melalui kumparan, yang menciptakan impuls listrik singkat di otak yang akan menyebabkan depolarisasi trans sinaptik atau hiperpolarisasi neuron kortikal melalui eksitasi interneuronal kortikal. Efek TMS dipengaruhi oleh

berbagai parameter teknis, seperti jenis atau sudut kumparan terhadap kulit kepala, intensitas, fokus, dan frekuensi/pola stimulasi, serta faktor-faktor spesifik subjek seperti usia dan tinggi badan, serta keberadaan agen farmakologis, termasuk obat-obatan (Hartwigsen & Silvanto, 2023). rTMS, sebagai salah satu contoh dari TMS, mampu memberikan perubahan yang kuat dan tahan lama pada plastisitas saraf dan dapat memodulasi konektivitas jarak jauh. Metode ini bekerja dengan mengirimkan rangkaian impuls ritmis secara berurutan serta cepat pada frekuensi tinggi, bahkan hingga laju pengulangan sebesar 100 Hz. Umumnya, rTMS dengan frekuensi rendah (≤ 1 Hz) dianggap menghambat daerah otak yang ditargetkan dan jaringan terkaitnya, sedangkan rTMS dengan frekuensi tinggi (>5 Hz) dapat menginduksi perubahan jangka panjang pada eksitabilitas kortikal dengan memodulasi aktivitas sinaptik sel neuron (Carrarini et al., 2024; Koch et al., 2024).

Di sisi lain, tES melepaskan arus listrik dengan intensitas yang sangat rendah, bahkan dalam urutan beberapa miliAmpere (mA), melalui otak oleh dua atau lebih elektroda permukaan besar yang diaplikasikan pada kulit kepala. Efek neuromodulatornya bergantung pada polarisasi membran yang ditentukan oleh posisi anoda eksitatori dan katoda inhibitori. Berbeda dari TMS, tES tidak cukup kuat untuk menimbulkan potensial aksi. tES mencakup beberapa metode, seperti tDCS dan tACS. tDCS didasarkan pada perbedaan polaritas, di mana stimulasi anodal meningkatkan eksitabilitas neuron melalui depolarisasi, sedangkan stimulasi katodal menurunkannya melalui hiperpolarisasi. Arus listrik ini tidak secara langsung menimbulkan potensial aksi, namun mengubah ambang potensial membran dan memengaruhi aktivitas neurotransmitter, terutama GABA dan glutamat, yang berperan penting dalam plastisitas sinaptik dan regulasi keseimbangan inhibisi dan eksitasi neuron (Carrarini et al., 2024; Koch et al., 2024). Sedangkan, tACS menggunakan arus listrik bolak-balik, yang pertama dengan frekuensi stimulasi spesifik, sementara yang terakhir dengan frekuensi acak (Antal et al., 2022). Arus bolak-balik (sinusoidal) ini didasarkan untuk melatih osilasi otak tergantung pada frekuensi stimulasi. tACS dapat menggerakkan osilasi otak dengan melatih generator osilasi target dengan semburan stimulasi pada frekuensi tertentu (Tabel 1) (Koch et al., 2024).

Tabel 1. Karakteristik dan Parameter Umum Teknik NIBS pada pasien AD (Uehara et al., 2025)

Teknik NIBS	Fenomena Fisik	Frekuensi	Intensitas	Durasi	Setting
<i>Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)</i>	Pengiriman rangkaian impuls ritmis secara berurutan serta cepat pada frekuensi tinggi	5-50 Hz	0.8-1.5 T	2-24 minggu 3-5 sesi/minggu 800-3000 pulsasi/sesi	Rumah sakit
<i>Transcranial direct current stimulation (tDCS)</i>	Arus listrik terus menerus	Tidak diketahui	1-2 mA	2-5 minggu 2-5 sesi/minggu 15-45 menit/sesi	Rumah sakit/ klinik berbasis rumah
<i>Transcranial alternating current stimulation (tACS)</i>	Arus listrik bolak-balik	40 Hz	1-2 mA	4-6 minggu 2-5 sesi/minggu 30-60 menit/sesi	Rumah sakit/ klinik berbasis rumah

Keuntungan unik NIBS, baik dengan TMS maupun tES, terletak pada potensinya untuk memodulasi wilayah dan jaringan otak spesifik yang mendasari domain yang terpengaruh (Menardi et al., 2022). NIBS dapat diaplikasikan untuk memulihkan atau mengkompensasi fungsi kognitif dengan menata ulang jaringan fungsional dan sirkuit otak melalui tiga mekanisme utama, yakni penguatan rangsangan kortikal melalui penyesuaian progresif yang disebabkan oleh perubahan plastisitas sinaptik, aktivasi daerah perilesional atau kontralateral untuk menyeimbangkan kembali jaringan otak transkalosal dan mengkompensasi fungsi yang terganggu, serta melalui pemulihan neuron yang rusak dengan pelepasan faktor neurotropik yang berasal dari otak yang meningkatkan kelangsungan hidup sel (Carrarini et al., 2024).

Efektivitas Modalitas NIBS pada *Outcome* Kognitif Alzheimer’s Disease
Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

rTMS adalah teknik non-invasif untuk meningkatkan eksitabilitas kortikal melalui stimulasi gelombang magnetik yang berulang. Pada penyakit AD, stimulasi umumnya difokuskan pada area *dorsolateral prefrontal cortex* (DLPFC) diikuti dengan keterlibatan area temporoparietal untuk memperkuat jaringan kognitif yang terganggu (X. Zhang et al., 2025).

Frekuensi tinggi (≥ 10 Hz, terutama 20 Hz di DLPFC sisi kiri) secara konsisten dapat meningkatkan fungsi kognitif, termasuk memori episodik dan fungsi eksekutif. Sementara itu, frekuensi sedang (5–10 Hz) berkontribusi terhadap integrasi memori dan bahasa di area temporal, dan frekuensi rendah (≤ 1 Hz) bersifat inhibitorik terhadap aktivitas kortikal yang berlebih, sehingga berpotensi menormalkan hiperaktivitas jaringan otak pada pasien Alzheimer (Pagali et al., 2025). Aktivasi di area DLPFC sisi kiri diketahui dapat meningkatkan aktivitas sinaptik dan konektivitas antara DLPFC dan *hippocampus*, sehingga memperbaiki memori dan fungsi eksekutif (X. Zhang et al., 2025). Selain itu, stimulasi pada area prefrontal dan parietal turut memperkuat kemampuan perencanaan, pengambilan keputusan, perhatian berkelanjutan, serta koneksi *fronto-hippocampus* yang berkontribusi pada peningkatan memori episodic (Koch et al., 2024). Peningkatan kognitif ini tidak hanya tampak pada hasil tes neuropsikologis, tetapi juga memiliki dampak fungsional terhadap *activity of daily living* (ADL) dan *quality of life* (QoL) pasien. Beberapa meta-analisis dan uji klinis menunjukkan bahwa peningkatan kognitif yang diinduksi oleh rTMS berhubungan dengan peningkatan kemampuan untuk mempertahankan kemandirian dalam aktivitas sehari-hari. Seperti, penelitian klinis selama 52 minggu oleh Koch et al. (2022) melaporkan bahwa stimulasi berulang pada *precuneus* menghasilkan stabilitas skor ADCS-ADL, yang menunjukkan efek protektif terhadap penurunan fungsi sehari-hari (Koch et al., 2025). Temuan serupa juga dilaporkan oleh Zhang et al. (2022), bahwa stimulasi berulang DLPFC sisi kiri dengan frekuensi tinggi secara signifikan meningkatkan skor *Mini Mental State Examination* (MMSE) dan ADAS-Cog, serta memperbaiki parameter QoL pasien (Shen & Wang, n.d.).

Selain itu, beberapa meta-analisis mengkombinasikan rTMS dengan pelatihan kognitif dan menunjukkan bahwa efek samping ringan, seperti sakit kepala atau rasa tidak nyaman di kulit kepala memang lebih sering terjadi dibandingkan kelompok control (Wei et al., 2022). rTMS tetap dianggap sebagai metode neuromodulasi non-invasif yang aman dan dapat ditoleransi dengan baik, sehingga pada populasi lanjut usia dengan AD, tolerabilitas terhadap rTMS dinilai baik, tanpa adanya laporan signifikan mengenai efek neuropsikiatrik berat atau perubahan parameter vital (Pagali et al., 2025).

Meskipun bukti mengenai efektivitas rTMS terhadap perbaikan fungsi kognitif pada pasien alzheimer semakin kuat, terdapat sejumlah kendala yang perlu diperhatikan. Pertama, sebagian besar penelitian hanya memiliki periode

tindak lanjut yang singkat (≤ 3 bulan), sehingga efek jangka panjang rTMS terhadap fungsi kognitif dan kualitas hidup pasien belum dapat dipastikan (Pagali et al., 2025). Kedua, jumlah uji klinis fase lanjut (*Randomized Control Trial* (RCT) *multicenter*) dengan ukuran sampel besar masih terbatas, yang membatasi generalisasi temuan yang ada (T. Yang et al., 2024). Selanjutnya, diperlukan uji klinis terstandarisasi dengan protokol yang lebih beragam, tindak lanjut jangka panjang, serta eksplorasi kombinasi rTMS dengan terapi farmakologis atau rehabilitasi kognitif untuk memaksimalkan manfaat klinis bagi pasien AD (Tabel 2) (Li et al., 2024).

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

Dalam konteks AD, yang ditandai dengan disfungsi sinaps, penurunan aktivitas neuron, dan gangguan jaringan kortikal, modulasi aktivitas neuron melalui anodal tDCS terutama pada area DLPFC dan lobus temporal dapat meningkatkan kognisi global dan fungsi memori (Koch et al., 2024).

Beberapa meta-analisis telah melaporkan bahwa tDCS meningkatkan fungsi kognitif global dan memori pada pasien dengan AD. Sebuah meta-analisis terbaru dari Wang *et al.* (2023) melalui 11 RCT dengan total 451 pasien, ditemukan bahwa tDCS secara signifikan meningkatkan kognisi global, menggunakan pengukuran, seperti MMSE, pada pasien AD segera setelah pengobatan, tetapi tidak pada periode tindak lanjut yang lebih pendek atau lama. Perbaikan kognitif yang signifikan ditemukan ketika stimulasi diarahkan pada area temporal daripada DLPFC dan pada kasus yang menerima tDCS dengan densitas arus $\geq 0,08$ mA/cm² daripada $< 0,08$ mA/cm² (Wang & Tian, 2024). Temuan tersebut konsisten dengan Fernandes *et al.* (2024) yang melibatkan 19 uji klinis dengan 411 pasien, yang menunjukkan bahwa tDCS menghasilkan peningkatan bermakna pada domain memori (*Standardized Mean Difference* (SMD) = 0,20; $p = 0,04$), dan efek tertinggi tercapai pada stimulasi anodal temporal (SMD = 0,32; $p = 0,04$). Analisis neuroimaging dalam studi tersebut juga menunjukkan peningkatan konektivitas fungsional antara jaringan fronto-temporal setelah stimulasi berulang (Fernandes et al., 2024).

Meta-analisis lain oleh Chen *et al.* (2022) menunjukkan bahwa tDCS memberikan peningkatan signifikan pada fungsi kognitif global pada AD dan *mild cognitive impairment* (MCI) (*Weighted Mean Difference* (WMD) = 0,99; $p = 0,004$). Namun, tidak ditemukan perbaikan bermakna pada gejala perilaku, fungsi memori pengenalan, perhatian, maupun fungsi eksekutif. Analisis

subkelompok mengungkapkan bahwa efektivitas tDCS lebih tinggi ketika stimulasi diarahkan pada area otak yang berhubungan dengan lobus temporal, dilakukan sebanyak ≥ 10 sesi, dan menggunakan kerapatan arus $2,5 \text{ mA/cm}^2$. Selain itu, pasien dengan AD menunjukkan respons yang lebih baik dibandingkan pasien MCI, menandakan bahwa tDCS lebih bermanfaat pada tahap penyakit yang sudah jelas mengalami disfungsi kognitif (Chen et al., 2022). Secara keseluruhan, tDCS menunjukkan efek positif yang signifikan terhadap peningkatan kognisi global dan memori pada AD ringan hingga sedang. Meskipun heterogenitas dan keterbatasan metodologis masih menjadi tantangan, konsistensi arah hasil mendukung potensinya sebagai intervensi adjuvan non-farmakologis. Penelitian lebih lanjut dengan desain acak berskala besar dan parameter terstandarisasi diperlukan untuk memvalidasi efektivitas jangka panjang serta menentukan posisi tDCS dalam terapi multimodal AD (Tabel 2) (Koch et al., 2024).

Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS)

Pada gangguan neuropsikiatri, aktivitas jaringan kortikal akan sangat terganggu, bahkan sangat berkurang. Sama halnya seperti pada AD, yang mana terjadi degenerasi sel saraf yang diakibatkan oleh penumpukkan NFTs. Osilasi frekuensi rendah yang abnormal dan disregulasi γ -osilasi telah diamati pada pasien AD, dan mungkin berkontribusi terhadap defisit kognitif dan disfungsi sinaptik yang umum diamati pada penyakit tersebut (Koch et al., 2024). tACS yang diterapkan dalam rentang frekuensi gamma telah disarankan sebagai pengobatan terapeutik potensial untuk Alzheimer melalui proses modulasi osilasi otak yang relevan menggunakan frekuensi spesifik (Prathum et al., 2025).

Sebuah uji klinis menunjukkan bahwa tACS dengan frekuensi 40 Hz dan amplitud $0,75 \text{ mA}$ yang dipadukan dengan latihan kognitif meningkatkan kognisi, gejala neuropsikiatri, dan depresi pascaperawatan pada demensia, dengan efek kognitif yang berkelanjutan hingga 2-3 bulan. Studi ini menggunakan 55 partisipan dan membaginya menjadi dua kelompok, yakni kelompok yang memperoleh perawatan tACS nyata dan latihan kognitif pada periode 1 lalu dilanjutkan dengan perawatan tACS semu (*sham*) dan latihan kognitif pada periode 2, sedangkan kelompok lain berlaku sebaliknya. Dua sampel berpasangan *t*-tes dilakukan untuk membandingkan skor ADAS-Cog sebelum dan setelah setiap perawatan (nyata dan semu) menggunakan data dari periode 1. Ada perbedaan yang signifikan dalam skor sebelum perawatan (M

= 22,17, SD = 8,93) dan setelah perawatan tACS nyata (M = 20,32, SD = 8,45) ($p = 0,019$). Hasil ini menunjukkan bahwa pengobatan tACS nyata secara signifikan meningkatkan skor ADAS-Cog pasca-pengobatan, sedangkan pengobatan semu tidak berpengaruh (Uehara et al., 2025). Kemudian, terdapat pula studi lain yang membandingkan efektivitas terapi kelompok tACS yang dikombinasikan dengan latihan otak dengan latihan otak tanpa tACS. Hasilnya menunjukkan bahwa seluruh kelompok mengalami peningkatan skor *Wechsler Memory Scale* (WMS) dibandingkan dengan sebelum terapi, tetapi kelompok yang diterapi dengan tACS dan dikombinasikan dengan latihan otak memberikan peningkatan tetap bertahan bahkan sedikit meningkat setelah 1 bulan *post-treatment*. Sedangkan, kelompok non-tACS mengalami penurunan kembali pada skor WMS setelah 1 bulan *post-treatment* (Kehler et al., 2020).

Selain itu, sebuah studi pencitraan yang menggunakan berbagai biomarker telah mengungkap efek tACS pada pasien Alzheimer. Dalam serangkaian studi kasus dan pilot, telah ditemukan bahwa tACS 40 Hz secara signifikan mengurangi beban p-Tau dan meningkatkan daya gamma, tetapi tidak berpengaruh pada plak amyloid (Dhaynaut et al., 2021). Sedangkan, studi lain menemukan peningkatan perfusi darah di lobus temporal setelah tACS, yang berkorelasi positif dengan perubahan fungsi memori dan intensitas gamma. Lebih jauh lagi, satu sesi gamma tACS pada pasien dengan Alzheimer menghasilkan perbaikan signifikan dalam memori episodik (Tabel 2) (Sprugnoli et al., 2021).

Tabel 2. Ringkasan Studi Efektivitas NIBS terhadap Outcome Kognitif pada AD

No.	Penulis (Tahun)	Jenis NIBS	Desain Studi	Jumlah Populasi	Area Stimulasi Dominan	Jenis Outcome Kognitif	Temuan Utama
1.	Pagali et al. (2024)	rTMS	Systematic review dan meta-analisis	143 studi (n = 5,800 partisipan)	DLPFC terutama sisi kiri (Left Dorsolateral Prefrontal Cortex): L-DLPFC	Kognisi global, fungsi memori, fungsi eksekutif	Peningkatan signifikan dengan efek ukuran yang besar pada kognisi global. Peningkatan ini juga meluas ke fungsi kognitif spesifik seperti memori episodik dan fungsi eksekutif. Efektivitas terkait dengan Frekuensi (≥ 10 Hz) dan Lokasi (L-DLPFC).
2.	Koch et al. (2025)	rTMS	Randomized Trial	48 pasien	Precuneus	Fungsi kognitif (kognisi global dan spesifik), fungsionalitas, dan perilaku.	Perlamatan penurunan kognitif dan fungsional, peningkatan pada kognisi, aktivitas kehidupan sehari-hari, dan mengurangi gejala perilaku.
3.	Zhang et al. (2022)	rTMS	Systematic review dan meta-analisis	9 studi (361 pasien)	L-DLPFC	Kognisi global (diukur dengan MMSE dan ADAS-Cog).	Meningkatkan fungsi kognitif global pada protokol frekuensi tinggi yang menargetkan L-DLPFC selama ≥ 20 sesi, dengan efek yang dapat bertahan lebih dari 1 bulan setelah perawatan. Perbaikan signifikan pada fungsionalitas dan gangguan perilaku.
4.	Zhang et al. (2025)	rTMS	Literature review atau narrative review	N/A	DLPFC	Fungsi kognitif global dan spesifik	rTMS dapat meningkatkan fungsi kognitif secara signifikan, terutama ketika diberikan dengan parameter optimal (misalnya, protokol frekuensi tinggi ≥ 10 Hz, terutama 20 Hz yang menargetkan DLPFC). Efek terapeutik ini dikaitkan dengan mekanisme neurobiologis seperti peningkatan plastisitas sinaptik dan modulasi sistem neurotransmitter.
5.	Chen et al. (2022)	tDCS	Systematic review dan meta-analisis	16 studi (616 pasien)	Temporal	Kognisi global, perilaku, fungsi memori, perhatian, eksekutif	Peningkatan signifikan pada kognisi global; tidak signifikan untuk perilaku, memori pengenalan, perhatian, fungsi eksekutif; efektivitas lebih tinggi dengan ≥ 10 sesi dan arus 2,5 mA/cm ²
6.	Wang et al. (2023)	tDCS	Systematic review dan meta-analisis	11 RCT (451 pasien)	Temporal > DLPFC	Kognisi global	Peningkatan kognisi global segera setelah pengobatan; efek lebih besar pada stimulasi temporal dan arus $\geq 0,08$ mA/cm ² .
7.	Fernandes et al. (2024)	tDCS	Systematic review dan meta-analisis	19 studi (411 pasien)	Temporal	Memori	Peningkatan bermakna pada memori, efek tertinggi pada stimulasi anodal temporal; peningkatan konektivitas fronto-temporal.
8.	Uehara et al. (2025)	tACS	Randomized control trial	55 pasien	Dorsolateral prefrontal cortex dan area kontralateral supraorbital	Kognitif, gejala neuropsikiatri, dan keparahan depresi.	Peningkatan bermakna pada fungsi kognitif dengan manfaat yang kontinu; peningkatan signifikan pada skor MADRS; efek periode neuropsikiatri yang signifikan dan efek sisa yang secara marginal signifikan.
9.	Kehler et al. (2020)	tACS	Randomized control trial	17 pasien	Dorsolateral prefrontal kiri dan area kontralateral supraorbital	Memori dan kognitif/depresi	Peningkatan bermakna fungsi kognitif pada latihan otak dan tACS dengan efek positif yang tetap tinggi setelah 1 bulan post-treatment; kelompok tACS mengalami peningkatan ringan dalam kinerja kognitif pada pemeriksaan ulang bulan pertama meskipun tidak melakukan latihan otak dan tidak mendapatkan tACS selama bulan sebelumnya.

Tantangan, Prospek, dan Integrasi NIBS dalam Praktik Klinis

Masalah utama dalam penggunaan NIBS, terutama rTMS, pada pasien alzheimer adalah variabilitas protokol dan hasil klinis. Meta-analisis terkini menunjukkan bahwa frekuensi stimulasi, jumlah sesi, dan lokasi target berperan penting dalam menentukan keberhasilan terapeutik, namun perbedaan besar dalam penerapannya di berbagai penelitian menghambat pengembangan standar yang jelas (Li et al., 2024). Selain itu, beberapa studi melaporkan peningkatan kognitif secara umum, efek pada domain tertentu seperti memori atau fungsi eksekutif sering kali tidak konsisten, sehingga keuntungan klinis sulit diprediksi pada tiap individu (Wei et al., 2022). Lama bertahanya efek menjadi tantangan, karena peningkatan kognitif dapat memudar dalam beberapa minggu-bulan. Efek samping yang paling sering dilaporkan meliputi sakit kepala ringan hingga sedang, ketidaknyamanan pada kulit kepala di area stimulasi, serta rasa lelah setelah sesi terapi. Efek ini umumnya bersifat sementara dan jarang membutuhkan penghentian intervensi (Pagali et al., 2025). Sementara itu, keterbatasan masih cukup menonjol. Tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Prathum *et al.* (2025) menunjukkan bahwa efektivitas tDCS sangat dipengaruhi oleh parameter dosis, termasuk intensitas arus, durasi, dan jumlah sesi, yang hingga kini belum memiliki konsensus yang jelas, sehingga menghasilkan variasi hasil antar studi (Prathum et al., 2025). Selain itu, keterbatasan utama terletak pada minimnya uji klinis berskala besar serta kurangnya pemahaman menyeluruh mengenai mekanisme terapeutik yang mendasari efeknya (Pilloni et al., 2022). Respons terhadap tDCS juga sangat bervariasi antar individu; pasien dengan *minimally conscious state* (MCS) menunjukkan perbaikan yang lebih bermakna dibandingkan pasien dengan *unresponsive wakefulness syndrome* (UWS), yang sering kali tidak menunjukkan perubahan signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas tDCS sangat bergantung pada tingkat integritas struktur otak yang masih berfungsi, kebutuhan akan sesi stimulasi jangka panjang dan berulang, dan serta variasi hasil berdasarkan area target. Durasi efek yang relatif singkat, ditambah keterbatasan metodologis seperti ukuran sampel kecil dan desain penelitian yang heterogen, semakin memperkuat perlunya standarisasi dalam penerapan tDCS pada pasien Alzheimer (Thibaut et al., 2019).

Tantangan pada penggunaan tACS dalam praktik klinis bagi pasien Alzheimer, terlihat pada uji TRANSFORM-AD yang menunjukkan bahwa tACS frekuensi 40 Hz tidak memberikan efek yang signifikan pada skor kognitif global (ADAS-Cog), meskipun terbukti meningkatkan memori

ingatan tertunda. Temuan ini menunjukkan bahwa tACS mungkin lebih efektif pada domain kognitif tertentu dibandingkan dengan memberikan perubahan menyeluruh. Namun, ada beberapa kendala yang perlu diperhatikan, beberapa studi memiliki jumlah peserta yang relatif kecil, sehingga mungkin tidak cukup untuk mendeteksi manfaat kecil yang sebenarnya signifikan secara klinis. Selain itu, efek tACS cenderung hilang dengan cepat setelah intervensi dihentikan; misalnya, beberapa perbaikan kognitif tertentu tidak lagi terlihat pada tindak lanjut tiga bulan setelah terapi, stimulasi *hippocampus*, yang merupakan wilayah kunci untuk memori episodik dan sangat berdampak pada Alzheimer, juga sulit dilakukan secara efektif dengan tACS. Arus listrik tACS dan penempatan elektroda saat ini masih belum memadai untuk mencapai lokasi otak yang lebih dalam seperti *hippocampus* (Tang et al., 2024). Meskipun tACS umumnya aman, beberapa penelitian melaporkan efek samping ringan, seperti sensasi pada kulit, seperti gatal atau kesemutan, kelelahan, dan gangguan minor lainnya. Respons terhadap tACS juga dapat sangat bervariasi antar pasien, tergantung pada faktor-faktor, seperti anatomi otak dan kepala, konduktivitas jaringan, usia, serta tahap penyakit (Paolis et al., 2024).

NIBS menunjukkan prospek yang menjanjikan sebagai intervensi untuk pasien Alzheimer. Meta-analisis oleh Li et al. (2024) melaporkan bahwa protokol dengan stimulasi frekuensi tinggi (20 Hz), minimal 20 sesi, durasi terapi setidaknya tiga minggu, dan dosis serta parameter terapi dapat memegang peran penting dalam efektivitas NIBS karena bisa memodulasi aktivitas jaringan saraf dan meningkatkan plastisitas sinaptik, yang menjadi dasar peningkatan fungsi kognitif (Li et al., 2024). Selain itu, NIBS, semakin dianggap memiliki potensi terapi tambahan pada pasien AD karena menimbulkan hasil yang efektif (Pagali et al., 2025). Jika NIBS dikombinasikan dengan pelatihan kognitif, justru dapat menghasilkan efek yang lebih konsisten dibandingkan NIBS terapi tunggal, sehingga mendukung pendekatan integrasi multimodal (Wei et al., 2022). Untuk memastikan, intervensi ini efektif dan dapat diterapkan secara optimal, diperlukan standarisasi protokol terapi, termasuk area target, frekuensi, dosis per sesi, dan jadwal stimulasi, serta perhatian terhadap tantangan praktis (Li et al., 2024; Menardi et al., 2022). Penelitian di *real-world* dan uji coba *multicenter* dengan tindak lanjut jangka panjang diperlukan untuk bisa memastikan efektivitas, keamanan, dan manfaat fungsional yang nyata, termasuk peningkatan ADL dan QoL, sebelum NIBS dapat direkomendasikan sebagai terapi standar

(Pagali et al., 2025). Dengan upaya yang tepat untuk mengatasi kendala ini, NIBS berpotensi menjadi strategi terapeutik yang efektif dan dapat diintegrasikan ke dalam praktik klinis untuk pasien Alzheimer.

KESIMPULAN

NIBS merupakan terobosan neuromodulasi penting dalam strategi terapi AD. rTMS, tDCS, dan tACS sebagai bagian dari NIBS menunjukkan potensi besar sebagai pendekatan adjuvan dalam penanganan AD. Ketiga modalitas tersebut bekerja melalui modulasi aktivitas saraf, peningkatan neuroplastisitas, serta perbaikan konektivitas antar jaringan otak yang berperan dalam fungsi kognitif. Secara umum, rTMS memberikan peningkatan paling konsisten pada fungsi kognitif dan kualitas hidup, tDCS efektif memperbaiki kognisi global dan memori terutama pada area temporal, sedangkan tACS dengan frekuensi gamma berperan dalam sinkronisasi osilasi neuronal dan perbaikan fungsi memori. Temuan ini menunjukkan bahwa NIBS memiliki prospek klinis yang menjanjikan dalam meningkatkan fungsi kognitif secara signifikan setelah intervensi, dan dengan penggunaan berulang, berpotensi memperlambat progresivitas penurunan kognitif jangka panjang.

Meskipun demikian, efektivitas NIBS masih dipengaruhi oleh heterogenitas protokol stimulasi, perbedaan durasi dan intensitas terapi, serta keterbatasan jumlah uji klinis berskala besar dengan tindak lanjut jangka panjang. Diperlukan penelitian lanjutan yang berfokus pada standarisasi parameter stimulasi dan integrasi NIBS dengan terapi multimodal, seperti pelatihan kognitif dan terapi farmakologis, guna memperoleh efek terapeutik yang lebih optimal dan berkelanjutan. Dengan optimalisasi protokol dan pendekatan berbasis bukti, NIBS berpotensi menjadi salah satu strategi neuromodulasi inovatif dalam manajemen AD yang lebih presisi dan personal.

DAFTAR PUSTAKA

- Antal, A., Luber, B., Brem, A., Bikson, M., Brunoni, A. R., Fecteau, S., Ferreri, F., Flöel, A., Hallett, M., Cohen, R., Dubljevic, V., Hamilton, R. H., Herrmann, C. S., Lavidor, M., Loo, C., Lustenberger, C., Machado, S., Miniussi, C., Moliadze, V., ... Paulus, W. (2022). *Clinical Neurophysiology Practice Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement*. 7, 146–165. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.05.002>
- Antonioni, A., Martorana, A., Hampel, H., & Koch, G. (2025). *The*

neurobiological foundation of effective repetitive transcranial magnetic brain stimulation in Alzheimer ' s disease. May, 1–29.
<https://doi.org/10.1002/alz.70337>

- Aranda, M. P., Kremer, I. N., Hinton, L., Zissimopoulos, J., Whitmer, R. A., Hummel, C. H., Trejo, L., & Fabius, C. (2021). Impact of dementia: Health disparities, population trends, care interventions, and economic costs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(7), 1774–1783. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jgs.17345>
- Benussi, A., Cantoni, V., So, M., Cotelli, M., Brattini, C., Datta, A., Thomas, C., Santarnecchi, E., Pascual-leone, A., & Borroni, B. (2021). *Brain Stimulation Exposure to gamma tACS in Alzheimer ' s disease : A randomized , double-blind , sham-controlled , crossover , pilot study. 14.* <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.03.007>
- Buss, S. S., Fried, P. J., & Pascual-Leone, A. (2019). Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease and related dementias. *Current Opinion in Neurology*, 32(2). https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2019/04000/therapeutic_noninvasive_brain_stimulation_in.17.aspx
- Carrarini, C., Pappalettera, C., Pera, D. Le, & Rossini, P. M. (2024). *Non-invasive brain stimulation in cognitive sciences and Alzheimer ' s disease.*
- Chen, J., Wang, Z., Chen, Q., Fu, Y., & Zheng, K. (2022). *brain sciences Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Cognitive Function in Patients with Mild Cognitive Impairment and Early / Mid Alzheimer ' s Disease : A Systematic Review and.*
- Deture, M. A., & Dickson, D. W. (2019). *The neuropathological diagnosis of Alzheimer ' s disease. 5, 1–18.*
- Dhaynaut, Maeva, Sprugnoli, Giulia, Cappon, Davide, Macone, Joanna, Sanchez, Justin S, Normandin, Marc D, Guehl, Nicolas J, Koch, Giacomo, Paciorek, Rachel, Connor, Ann, Press, Daniel, Johnson, Keith, Pascual-Leone, Alvaro, El Fakhri, Georges, & Santarnecchi, Emiliano. (2021). Impact of 40Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Cerebral Tau Burden in Patients with Alzheimer's Disease: A Case Series1. *Journal of Alzheimer's Disease*, 85(4), 1667–1676. <https://doi.org/10.3233/JAD-215072>
- Fernandes, S. M., Mendes, A. J., Rodrigues, P. F. S., Conde, A., Rocha, M., & Leite, J. (2024). International Journal of Clinical and Health Psychology Efficacy and safety of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and transcranial Direct Current Stimulation in memory

- deficits in patients with Alzheimer ' s disease : Meta-analysis and systematic review. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 24(2), 100452. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2024.100452>
- Fitri, F. I., Marlia, I., Harun, Y., Wati, A. P., Muhartomo, H., & Vidyanti, A. N. (2025). *Aging Medicine and Healthcare Frequency and Characteristics of Patients with Dementia and Cognitive Impairment in Indonesia : A Hospital-Based Study*. 16(2), 173–177. <https://doi.org/10.33879/AMH.162.2023.11111>
- Fuseya, Kenji, Mimura, Yu, Nakajima, Shinichiro, Mimura, Masaru, Kasanuki, Koji, & Noda, Yoshihiro. (2025). A systematic review and meta-analysis on the characteristics of transcranial magnetic stimulation treatment protocols for patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 105(1), 28–43. <https://doi.org/10.1177/13872877251325887>
- Gu, L., Xu, H., & Qian, F. (2022). *Effects of Non-Invasive Brain Stimulation on Alzheimer's Disease*. 3(9), 410–424. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.40>
- Hartwigsen, G., & Silvanto, J. (2023). *Noninvasive Brain Stimulation : Multiple Effects on Cognition*. <https://doi.org/10.1177/10738584221113806>
- Kehler, L., Francisco, C. O., Uehara, M. A., & Moussavi, Z. (2020). The effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cognitive function in older adults with dementia. *2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, 3649–3653. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9175903>
- Koch, G., Altomare, D., Benussi, A., Bréchet, L., Casula, E. P., Dodich, A., Pievani, M., Santarnecchi, E., & Frisoni, G. B. (2024). The emerging field of non-invasive brain stimulation in Alzheimer ' s disease. *Brain*, 147(12), 4003–4016. <https://doi.org/10.1093/brain/awae292>
- Koch, G., Casula, E. P., Bonni, S., Borghi, I., Assogna, M., Lorenzo, F. Di, Esposito, R., Maiella, M., Acunto, A. D., Ferraresi, M., & Mencarelli, L. (2025). Effects of 52 weeks of precuneus rTMS in Alzheimer ' s disease patients : a randomized trial. *Alzheimer's Research & Therapy*. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01709-7>
- Lanni, I., Chiacchierini, G., Papagno, C., Santangelo, V., & Campolongo, P. (2024). Neuroscience and Biobehavioral Reviews Treating Alzheimer ' s disease with brain stimulation : From preclinical models

to non-invasive stimulation in humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 165(July), 105831. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105831>

Law, B. Y., & Hu, G. (2025). *The current status , trends , and challenges of Alzheimer ' s disease and other dementias in Asia. June.* <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1583339>

Li, S., Lan, X., Liu, Y., Zhou, J., Pei, Z., Su, X., & Guo, Y. (2024). *Unlocking the Potential of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer ' s Disease : A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials to Optimize Intervention Strategies.* 98, 481–503. <https://doi.org/10.3233/JAD-231031>

Lu, H., Sau, S., Chan, M., Chan, W. C., Lin, C., Pak, C., Cheng, W., Linda, L., & Wa, C. (2019). *Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. 1,* 1938–1948. <https://doi.org/10.1002/acn3.50823>

Menardi, A., Rossi, S., Koch, G., Hampel, H., Vergallo, A., Nitsche, M. A., Stern, Y., Borroni, B., Cappa, S. F., Cotelli, M., Ruffini, G., El-Fakhri, G., Rossini, P. M., Dickerson, B., Antal, A., Babiloni, C., Lefaucheur, J.-P., Dubois, B., Deco, G., ... Santarnecchi, E. (2022). Toward noninvasive brain stimulation 2.0 in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 75, 101555. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101555>

Pagali, S. R., Kumar, R., Lemahieu, A. M., Basso, M. R., Boeve, B. F., Croarkin, P. E., Geske, J. R., Hassett, L. C., Huston, J., Kung, S., Lundstrom, B. N., Petersen, R. C., Louis, E. K. S., Welker, K. M., Worrell, G. A., Pascual-leone, A., & Lapid, M. I. (2025). *Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation on Cognition in Mild Cognitive Impairment, Alzheimer Disease, Alzheimer's Disease Related Dementias, and Other Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis.* 36(10), 1–48. <https://doi.org/10.1017/S1041610224000085>.Efficacy

Paolis, D., Paolis, M. L. De, Paoletti, I., Zacccone, C., Capone, F., & Amelio, M. D. (2024). Transcranial alternating current stimulation (tACS) at gamma frequency : an up - and - coming tool to modify the progression of Alzheimer ' s Disease. *Translational Neurodegeneration*, 1–34. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00423-y>

Pilloni, G., Charvet, L. E., Bikson, M., Palekar, N., & Kim, M. (2022). *Potential of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer ' s*

Disease : Optimizing Trials Toward Clinical Use. 18(4), 391–400.

- Polanía, R., Nitsche, M. A., & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience, 21*(2), 174–187. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>
- Prathum, T., Chantanachai, T., Vimolratana, O., & Laksanaphuk, C. (2025). A systematic review and meta - analysis of the impact of transcranial direct current stimulation on cognitive function in older adults with cognitive impairments: the influence of dosage parameters. *Alzheimer's Research & Therapy*. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01677-y>
- Shen, Y., & Wang, T. (n.d.). *E ffects of rTMS treatment on global cognitive function in Alzheimer ' s disease : A systematic review and*.
- Šimko, P., Anna, J., & Rektorova, I. (2022). *Clinical Neurophysiology Is non-invasive brain stimulation effective for cognitive enhancement in Alzheimer ' s disease ? An updated meta-analysis. 144, 23–40.* <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.09.010>
- Sprugnoli, G., Munsch, F., Cappon, D., Paciorek, R., Macone, J., Connor, A., Fakhri, G. El, Salvador, R., Ruffini, G., Donohoe, K., Shafi, M. M., Press, D., Alsop, D. C., Leone, A. P., & Santarnecchi, E. (2021). Impact of multisession 40Hz tACS on hippocampal perfusion in patients with Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's Research & Therapy, 1*–14. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00922-4>
- Tang, Y., Xing, Y., Sun, L., Wang, Z., Wang, C., Yang, K., Zhu, W., Shi, X., Xie, B., Yin, Y., Mi, Y., Wei, T., Tong, R., Qiao, Y., Yan, S., Wei, P., & Yang, Y. (2024). *TRanscranial AlterNating current stimulation FOR patients with mild Alzheimer ' s Disease (TRANSFORM-AD) : a randomized controlled clinical trial.*
- Thibaut, A., Schiff, N., Giacino, J., Laureys, S., & Gosseries, O. (2019). Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet Neurology, 18*(6), 600–614. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30031-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30031-6)
- Tryphena, P., Shukla, R., & Kumar, D. (2024). Pathogenesis , diagnostics , and therapeutics for Alzheimer ' s disease : Breaking the memory barrier. *Ageing Research Reviews, 101*(September), 102481. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102481>
- Uehara, M. A., Kalia, S., Campuzano, M. G., Jafari-Jozani, M., Lithgow, B., & Moussavi, Z. (2025). Cognitive and Neuropsychiatric Effects of 40 Hz tACS Simultaneously with Cognitive Exercises for Dementia: A

- Devi, N. P. W. L. N., Kusumaputri, N. W. P., Mahyoniarasih, N. K. S., Mahaputri, N. M. D. C. R., & Maheswari, M. A. P. (2025). *Stimulasi otak non-invasif... Randomized, Crossover, Double-Blind, Sham-Controlled Study. Medicina, 61*(4), 757. <https://doi.org/10.3390/medicina61040757>
- Wang, X., & Tian, L. (2024). Transcranial direct current stimulation for global cognition in Alzheimer's disease: a systemic review and meta-analysis. *Neurological Sciences, 45*(3), 883–895. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07162-4>
- Wei, Z., Fu, J., Liang, H., & Liu, M. (2022). *The therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation in managing Alzheimer ' s disease : A systemic review and meta-analysis. September, 1–17.* <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.980998>
- World Health Organization. (2025). Dementia. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Wu, M., Song, W., Wang, X., Teng, L., Li, J., Zhang, J., Li, X., & Yu, D. (2025). Efficacy of non - invasive brain stimulation interventions on cognitive impairment: an umbrella review of meta - analyses of randomized controlled trials. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 3*. <https://doi.org/10.1186/s12984-025-01566-3>
- Yang, T., Liu, W., He, J., Gui, C., Meng, L., Xu, L., & Jia, C. (2024). *The cognitive effect of non - invasive brain stimulation combined with cognitive training in Alzheimer ' s disease and mild cognitive impairment : a systematic review and meta - analysis.* 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01505-9>
- Yang, Y., & Qiu, L. (2024). *brain sciences Therapy of Alzheimer ' s Disease.*
- Yndart, A. (2019). *Alzheimer ' s disease : pathogenesis , diagnostics , and therapeutics.* 5541–5554.
- Yuan, T., Li, W., Zhang, C., Wei, H., Sun, S., Xu, N., & Liu, J. (2020). *Targeting neuroplasticity in patients with neurodegenerative diseases using brain stimulation techniques.* 1–10.
- Zhang, X., Zhu, L., Li, Y., Yu, H., Wang, T., & Chu, X. (2025). Therapeutic potential and mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation in Alzheimer ' s disease : a literature review. *European Journal of Medical Research.* <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02493-8>
- Zhang, Y., Zhang, C., Liu, J., & Shao, H. (2023). *Alzheimer ' s disease : Potential pathogenesis and imaging findings. April, 1–15.* <https://doi.org/10.1002/VIW.20230025>