

اثربخشی تحریک مکرر مغناطیسی از روی جمجمه در بهبودی بالینی و فرآیند کاهش علائم در اختلال افسردگی اساسی عودکننده

تاریخ دریافت: ۹۱/۳/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۱/۲۴

محمد رضا پیرمرادی*، بهروز دولتشاهی**، رضا رستمی***، پروانه محمدخانی****، اصغر دادخواه*****

چکیده

مقدمه: این پژوهش با هدف بررسی تأثیر تحریک مکرر مغناطیسی از روی جمجمه در بهبودی بالینی و کاهش علائم بیماران مبتلا به افسردگی اساسی عود کننده انجام گرفت.

روش: در این پژوهش شبه‌آزمایشی، ۳۲ بیمار افسرده بر مبنای ملاک‌های چهارمین راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی و مصاحبه بالینی ساختار یافته، آزمون افسردگی بک انتخاب شدند و به طور تصادفی در دو گروه (کنترل و آزمایش) جای گرفتند. گروه آزمایش ۲۰ جلسه تحت تحریک مکرر مغناطیسی از روی جمجمه و ۱۲ جلسه تحت روان‌درمانی و دارودرمانی، و گروه کنترل فقط تحت روان‌درمانی و دارو قرار گرفت. در پایان هر هفته و پس از پایان مداخله از هر دو گروه آزمون بک گرفته شد تا تأثیر مداخلات صورت گرفته بر متغیر وابسته (افسردگی) مشخص شود. داده‌ها با استفاده از آزمون خی دو و اندازه‌گیری مکرر مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: تجزیه و تحلیل نتایج مقیاس افسردگی بک و مصاحبه بالینی ساختار یافته نشان داد که درمان با تحریک مکرر مغناطیسی از روی جمجمه اثر معنی‌داری در بهبودی بالینی دارد و همین‌طور میانگین پس‌آزمون در شاخص افسردگی بک در مقایسه با پیش‌آزمون کاهش یافته، ولی مقدار این کاهش در گروه آزمایش بیشتر بود. بر اساس روش اندازه‌گیری مکرر و آزمون کرویت مویلی فرآیند کاهش علائم افسردگی در طی جلسات درمان با تحریک مکرر مغناطیسی از روی جمجمه معنی‌دار می‌باشد و میزان کاهش علائم در طی مراحل درمان در گروه آزمایش به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است. که این نشان می‌دهد تحریک مکرر مغناطیسی از روی جمجمه موجب کاهش بیشتر در علائم افسردگی نسبت به درمان‌های معمول می‌شود. و با مقایسه جدول تعقیبی مشخص می‌گردد که از جلسه دهم درمان تغییرات معنی‌داری آماری مداخله با TMS آشکار شده و تا انتهای درمان ادامه دارد.

نتیجه‌گیری: تحریک مکرر مغناطیسی از روی جمجمه در درمان مبتلایان به افسردگی عودکننده مؤثر است، و می‌تواند به عنوان درمان ترکیبی در افسردگی مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: تحریک مغناطیسی - علائم افسردگی - افسردگی اساسی

mrpirmoradi47@gmail.com

dolatshahee@yahoo.com

rrostami@ut.ac.ir

parmohamir@yahoo.com

asgaredu@gmail.com

* نویسنده مسئول: استادیار، گروه روان‌شناسی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

** استادیار، گروه روان‌شناسی بالینی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

*** دانشیار، گروه روان‌شناسی دانشگاه تهران، تهران، ایران

**** استاد، گروه روان‌شناسی بالینی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

***** استاد، گروه روان‌شناسی بالینی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

مقدمه

خصوصیات سایکوتیک که احتمال گشادی بطن‌های مغزی بیشتر است [۳]. در رابطه با نقش آناتومی عصبی در افسردگی نتایج پژوهشی نشان داده است، حجم کرتکس پیشانی حدقه‌ای میانی هم در افسردگی یک قطبی و هم در افسردگی دو قطبی دچار کاهش شده است [۶]. از طرفی در مکان یابی آناتومی در ناحیه‌ی پیش پیشانی، بیشتر علائم افسردگی به تغییراتی در این ناحیه از قشر مغز اشاره دارد (مناطق ۹، ۱۰، ۴۶ برودمن) همچنین بخشی از مناطق پیش پیشانی شکمی و کرتکس پیشانی حدقه‌ای (نواحی ۱۰، ۱۱، ۴۷) نیز در به وجود آمدن علائم نقش دارد [۷]. صرف نظر از یافته‌هایی که به مطالعه ضایعه می‌پردازند، عمده پژوهش‌ها به نقش دو طرفه بودن مغز و یا به عبارتی نقش هر دو نیمکره در به وجود آمدن علائم افسردگی تأکید دارند. گزارش‌های اخیر به این واقعه اشاره دارند که کاهش فعالیت هم در ناحیه کرتکس پشتی جانبی پیش پیشانی^۴ (DLPFC) و هم در ناحیه کرتکس پشتی میانی پیش پیشانی^۵ (DMPFC) در بیماران دچار افسردگی دیده می‌شود [۸]. کاهش در فعالیت این ناحیه به خصوص در نیمکره چپ با کاهش حجم ماده خاکستری بر اساس مطالعات MRI رابطه دارد [۶]. از طرفی برخلاف یافته‌های به دست آمده از مطالعات معمول عصب نگاری که ناحیه‌ی کرتکس پیشانی نیمکره‌ی چپ را در بروز و تظاهر علائم دخیل دانسته‌اند، یافته‌های دیگر نیز اشاره دارد که ناحیه‌ی کرتکس پیشانی نیمکره‌ی راست نیز در این میان نقش مؤثری دارد [۹]. افسردگی با شیوه‌های مختلفی چون دارودرمانی، روان درمانی، درمان از طریق الکترود شوک قابل درمان است. تا سال ۱۹۵۰، داروهای ضد افسردگی به عنوان درمان اولیه‌ی اختلالات خلقی به خصوص افسردگی مطرح بود و درمان از طریق شوک الکتریکی (ECT) تنها برای بیمارانی مطرح می‌شد که نسبت به داروها هیچ واکنشی نشان نمی‌دادند و یا درمان از طریق دارو برایشان غیر قابل تحمل بود [۱۰]. اما متأسفانه بخشی از بیماران مبتلا به طور کامل به درمان‌های نامبرده پاسخ نداده و بعضی دیگر به طور کل، به هیچ کدام از درمان‌های فوق پاسخ نمی‌دهند و مقاوم هستند و اغلب علائم نیمی از

اختلال افسردگی اساسی یکی از اصلی‌ترین عوامل از کارافتادگی در سراسر جهان است [۱]. شیوع طول عمر اختلال افسردگی اساسی در جمعیت عمومی ۱۳ درصد تخمین زده شده است [۲]. که از این میان ۶۰ تا ۸۵ درصد مبتلایان، عود و وقوع مجدد افسردگی و تقریباً ۲۰ درصد آنها افسردگی مزمن را تجربه خواهند کرد. در زن‌ها میزان این شیوع به حدود ۱۰ تا ۲۵ درصد و در مردها ۵ تا ۱۲ درصد است [۳]. و در حدود ۱۰ درصد از انسان‌های کره‌ی زمین درصد درمان جدی آن هستند [۴]. سازمان بهداشت جهانی^۱ (WHO) که ضریب اثر ۱۰۰ اختلال شایع جهان را در دست بررسی مداوم دارد، سهم اختلال افسردگی اساسی را در مقایسه با سایر بیماری‌ها و از کارافتادگی آنها ۱۱ درصد تعیین کرده است. تقریباً دو سوم بیماران افسرده، به خودکشی می‌اندیشند و ۱۰ تا ۱۵ درصد آنها به زندگی خود خاتمه می‌دهند [۳]. اختلال افسردگی اساسی اختلال خوش خیمی نیست و میل به مزمن شدن دارد و بیماران دچار عود علائم می‌شوند. هر دوره وقوع افسردگی اساسی اختلال وقوع مجدد افسردگی را ۱۶ درصد افزایش می‌دهد و هر چه بیمار بتواند زمان بیشتری را بدون افسردگی بگذراند، احتمال وقوع مجدد افسردگی شدیداً کاهش می‌یابد [۵]. در سبب‌شناسی افسردگی علل مختلفی ذکر گردیده که یکی از آنها نقش آناتومی عصبی در افسردگی است، که برای بررسی آن از تصویر برداری مغزی استفاده می‌شود [۳]. مطالعات تصویرگیری از مغز در بیماران مبتلا به اختلالات خلقی تعدادی شواهد غیرقطعی در زمینه عمل نابهنجار مغز در این اختلالات به دست داده‌اند. مطالعات مغز با پرتونگاری کامپیوتری^۲ (CT) و تصویرگیری بارزونانس مغناطیسی^۳ (MRI) به عمل آمده نتایج جالبی داشته‌اند. هر چند این مطالعات یافته ثابتی نشان نداده‌اند اما داده‌ها حاکی است که گروه قابل ملاحظه‌ای از بیماران دوقطبی و عمدتاً مردها بطن‌های مغزی گشاد دارند. گشادی بطنی در مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی کمتر از مبتلایان به اختلال دوقطبی نوع I دیده می‌شود به جز در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی با

4- Dorsolateral prefrontal cortex
5- Dorsomedial prefrontal cortex
6- Electro convulsion therapy

1- World Health Organization
2- Computed Tomography
3- Magnetic Resonance Imaging

بیماران افسرده باقی می‌ماند [۱۱]. با توجه به اینکه درمان‌های افسردگی رو به پیشرفت است، اکنون درمان‌های دیگری چون تحریک عصب واگ (VNS)^۱، تحریک مغناطیسی از روی جمجمه (TMS)^۲ و نوردرمانی به عنوان درمان‌های احتمالی و جایگزین در نظر گرفته می‌شوند [۱۲]. در سال ۱۹۸۵، بارکر^۳ توسط تحریک مغناطیسی از جمجمه (TMS) توانست روی نواحی از مغز که تا آن زمان تصور می‌شد با پیدایی علائم افسردگی مرتبط است به درمان نشانگان افسردگی پردازد [۱۳]. در این بخش سعی بر این است که از میان درمان‌های زیستی که برای درمان افسردگی به کار می‌روند به معرفی، تاریخچه، قوانین فیزیکی و کاربردی TMS در افسردگی به بحث پردازیم. تحریک مغناطیسی از روی جمجمه، یک شیوه ایمن و غیر تهاجمی است که از طریق ارسال پالس‌های مغناطیسی فعالیت قشری ناحیه‌ی مورد تحریک را تغییر و با ایجاد تغییراتی در سطح گلوکز و فعالیت‌های انتقال دهنده‌های عصبی موجب تأییراتی در آن ناحیه می‌شود [۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷]. در طول دهه گذشته، شمار پژوهش‌هایی که به تأثیر این شیوه درمانی بر علائم افسردگی پرداخته‌اند رو به فزونی است [۱۴] و اکثریت این پژوهش‌ها نشان از این امر دارد که در افسردگی‌های مقاوم به درمان دارویی این تکنیک می‌تواند برابر با ECT و یا از آن مؤثرتر عمل نماید [۱۸]. در سال ۱۸۳۱، فارادی^۴ اولین فردی بود که متوجه یک رابطه دو سویه بین انرژی الکتریکی و میدان‌های مغناطیسی شد. طبق قانون فارادی انرژی الکتریکی می‌تواند در اطراف خود میدان‌های مغناطیسی ایجاد کند و از طرف دیگر میدان مغناطیسی نیز می‌تواند منجر به ایجاد انرژی الکتریکی شود. به عبارتی بهتر، اگر ما دو سیم پیچ را در مجاورت هم قرار دهیم و یک جریانی را از سیم پیچ اول منتقل کنیم یک پالس الکتریکی را در سیم پیچ دوم مشاهده خواهیم کرد [۱۹]. در سال ۱۸۹۶ فردی به نام آرسونوال، یک سیم پیچ مغناطیسی را روی سر یکی از آزمودنی‌های خود قرار داد و متعاقب آن در آزمودنی‌های خود حالاتی از گنگی و

سرگیجه را مشاهده نمود. در سال ۱۹۰۲، بیر درونیا^۵ برای اولین بار از طریق قرار دادن کویل الکترومغناطیس، توانست لرزش‌هایی را در جمجمه بیماران افسرده ایجاد کند و این در واقع یک شکل بسیار مقدماتی از آن چیزی است که ما امروزه استفاده می‌کنیم. اما به طور رسمی در سال ۱۹۸۵، بارکر در دانشگاه شفیلد انگلستان تأثیر بخشی تحریک مغناطیسی کرتکس حرکتی روی انسان را نشان داد [۱۳]. اولین دستگاه TMS قابلیت این را داشت که تحریکاتی کمتر از یک پالس در هر ثانیه (۱ Hz) ایجاد کند. در واقع اولین مطالعاتی که روی درمان TMS برای اختلال افسردگی به کار برده شد، محدود به استفاده از تحریکات با فرکانس پایین و عدم وقوف به این نکته گردید که سیم پیچ را می‌بایست در کدام ناحیه از مغز قرار داد [۱۴]. با پیشرفت تکنولوژی و طراحی سیم پیچ‌های جدیدتر، میدان مغناطیسی که از سیم پیچ ارسال می‌شدند خیلی اختصاصی‌تر بوده و پالس مغناطیسی بر این اساس، می‌توانستند در یک سری و یا به صورت کوشش‌های تکراری و متوالی ارائه شود که به این شکل از تحریک، rTMS می‌گوییم [۱۵]. در واقع مصارف بالینی که در ابتدا از این دستگاه به عمل آمد، برای تشخیص بیماری‌های عصبی حرکتی بود [۱۵]. در TMS میدان‌های مغناطیسی که توسط سیم پیچ اول ایجاد می‌شود، به سیم پیچ دوم (مغز) انتقال می‌یابد و سبب تحریک سلول‌های آن ناحیه می‌شود. به عبارتی وقتی میدان‌های مغناطیسی وارد مغز می‌شوند، جریان الکتریکی ثانویه ایجاد می‌کند که این خود سبب ناقطبی شدن (تغییر بار الکتریکی) سلول‌های عصبی می‌شود. با دستگاه‌هایی که اکنون به صورت متداول وجود دارند می‌توان تا ۲CM پایین‌تر از مغز را تحریک نمود. معمولاً این دستگاه‌ها قادر هستند حد فاصل ماده سفید و ماده خاکستری مغز را تحریک نمایند. در این حالت آکسون‌های عصبی جریان‌های ایجاد شده را تا حد ۲CM به مناطق پایین‌تر از سیم پیچ می‌برند و جریان الکتریکی که منجر به تغییر فعالیت عصبی سلول‌ها می‌شود و تا حدود 70V/m است. مکانیسم دقیق اثر TMS هنوز مشخص نیست ولی بعضی از شواهد پژوهشی تغییرات ایجاد شده توسط TMS را به سبب تغییر در میزان خون رسانی خون

- 1- Vage nerve stimulation
- 2 Transcranial magnetic stimulation
- 3 - Barker
- 4- Faraday

5- Beardronia

مناطق کورتکی مغز ایجاد می‌کند، کاربرد وسیعی در درمان اختلالات مختلف روان‌پزشکی مثل افسردگی، اضطراب، و ... دارد. لازم به ذکر است که این درمان از جانب سازمان غذا و داروی آمریکا در تاریخ ۸ اکتبر ۲۰۰۸ پذیرفته شده است. افزون بر این، یک رشته از مطالعات بر این عقیده هستند که ایجاد تأثیرات مثبت و مؤثر درمانی TMS برابر با ECT است [۲۵]. از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۰۴ بالغ بر ۲۰ مطالعه کنترل شده در خصوص تأثیر rTMS بر علائم افسردگی صورت گرفته است، که البته نه همه آنها، بلکه اکثریت این مطالعات حاکی از این تأثیر این تکنیک در افسردگی است [۶، ۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹]. در یک مطالعه که توسط PET به عمل آمده این امر به خوبی نمایان شده است که سطح متابولیسم مغز بعد از rTMS رو به افزایش گذاشته است [۱۴]. بعد از این مطالعه، مطالعات زیادی با استفاده از تصویر نگاری کارکردی [۱۷، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳] به بررسی تغییرات جریان خون یا سطح متابولیسم مغز در حین و بعد از ۳۰ دقیقه TMS بر ناحیه پیش پیشانی مغز پرداخته‌اند. حداقل هشت مطالعه نیز توسط PET و نشر واحد رایانه‌ای پوزیترون و fMRI صورت گرفته است [۳۴، ۳۵]. اکثریت این مطالعات که پس از TMS نیز انجام پذیرفته است هم در سطح قشر مغز و هم در سطح پایین‌تر از کرتکس (لیمبیک) در آزمودنی‌های سالم تغییراتی را نشان می‌دهد [۱۴، ۳۵]. در بیماران افسرده نیز چنین تغییراتی انجام شده است. به این معنا که TMS در ناحیه پیش پیشانی، تغییراتی در هر دو ناحیه پیشانی، لیمبیک و مناطق بالای لیمبیک ایجاد نموده است [۳۲، ۳۳، ۳۶]. در طی سالیان اخیر پژوهش‌های زیادی اثرات ضد افسرده بودن این شیوه نوین را با تحریک ناحیه کرتکس پشتی جانبی پیش پیشانی هم در نیمکره راست و هم در نیمکره چپ در بیماران افسرده نشان داده‌اند [۱۴، ۱۵، ۳۷، ۳۸، ۳۹]. در واقع به دلیل سهولت دسترسی به این ناحیه از مغز و در عین حال داشتن ارتباطات زیاد با سایر مناطق، بیشترین ناحیه مورد تحریک در TMS، ناحیه کرتکس پشتی جانبی پیش پیشانی بوده است [۱۵]. همان طور که ذکر گردید، مطالعاتی در خصوص تأثیر rTMS بر بهبود بالینی و فرآیند کاهش علائم افسردگی صورت گرفته است، که البته نه همه آنها، بلکه اکثریت این مطالعات حاکی از

و سطوح گلوکز، یا تغییر در تظاهر ژن‌ها مطرح کرده‌اند [۱۴]. از سال ۱۹۸۵ که این شیوه برای تحریک کرتکس مغز انسان به کار گرفته شده است، هیچ مورد خاصی مبنی بر مضر بودن این شیوه بر مغز انسان وجود نداشته است [۲۰]. اما به طور کلی طبق خط مشی‌های بین‌المللی این شیوه درمانی، افرادی که دارای سابقه تشنج فردی یا خانوادگی هستند، یا داشتن هر گونه فلز و ایمپلنت در مغز، داشتن ضربان ساز قلبی، بارداری و یا احتمال آن جزء موارد منع درمان از طریق تحریک مکرر از روی مجامه می‌باشد [۲۱]. عوارض جانبی این روش نیز شامل تشنج، سردرد و احتمال اختلال در خواب است [۲۲]. rTMS عوارض جانبی شوک الکتریکی همچون نقایص شناختی، دردهای ماهیچه‌ای، تهوع و استفراغ را نداشته و طبق یافته‌های تحقیق تأثیر مشابهی با ECT را دارد [۱۹]. به طور اختصاصی، کرتکس پیش پیشانی به گونه مجزا بر خلق اثر دارد، به این معنا که نیمکره راست، مرتبط با خلق منفی و نیمکره چپ مرتبط با خلق مثبت است. و بر این اساس کاهش فعالیت در نیمکره چپ و افزایش فعالیت در نیمکره راست منجر به تولید علائم افسردگی می‌شود [۲۲، ۲۳، ۲۴]. یکی از دلایلی که اثرات دراز مدت TMS را به اثبات می‌رساند تغییر در الگوی هورمونی است. بر این اساس، تعداد معدودی از مطالعات تغییراتی در سطوح پلازما بعد از TMS را، نشان داده‌اند. آزمون فرونشانی دگزامتازون نیز در بیماران افسرده، نشان دهنده این مطلب است که در عملکرد هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه تغییراتی ایجاد شده است که بعد از TMS، فرونشانی تسهیل‌تر می‌شود. تحریک کانونی قشر پیش پیشانی از طریق تحریک مکرر مغناطیسی از روی مجامه (rTMS) برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ به عنوان یک درمان ضد افسردگی به کار برده شد [۲۵، ۳۳]. در سال ۱۹۹۳، هافلیچ^۱ و همکاران این عقیده را مطرح کردند که کاربرد TMS در ناحیه کرتکس همان اثرات داروهای ضد افسردگی را دارد. در سال ۲۰۰۲، rTMS درمانی توسط انجمن سلامت کانادا مورد تأیید قرار گرفت. تقریباً چیزی حدود ۲۰ سال است که مطالعه این تکنیک در کانادا، آمریکا، انگلستان، آلمان و ژاپن ادامه دارد. امروزه این تکنیک با افزایش و یا کاهش فعالیت

ملاک‌های ورود عبارت بود از: ۱- تشخیص قطعی اختلال افسردگی اساسی عود کننده بر مبنای مصاحبه بالینی و SCID. ۲- دامنه سنی بین ۲۰ تا ۵۰ سال. ۳- داشتن نمره ۲۰ و بالاتر در مقیاس افسردگی بک. ۴- تحت درمان دارویی و روان‌درمانی بودن و ملاک‌های خروج عبارت بود از: ۱- داشتن سابقه ضربه مغزی یا تشنج در فرد یا خانواده ۲- داشتن سابقه اختلال دو قطبی یا داشتن علائم سایکوتیک ۳- وابستگی به مواد روانگردان ۴- باردار بودن ۵- داشتن فلز، پروتز ایمپلنت یا محرک الکتریکی (pacemaker) قلبی. ملاحظات اخلاقی پژوهش عبارت بودند از: کسب رضایت‌نامه کتبی از آزمودنی‌ها برای شرکت در این پژوهش، اطلاع به آزمودنی‌ها برای مختار بودن جهت خارج شدن از پژوهش در هر زمان در طول درمان در صورت عدم تمایل به حضور در ادامه جلسات، با توجه به موافقت آزمودنی‌ها برای حضور در این پژوهش قسمتی از هزینه درمان به ایشان تخفیف داده شد، گروه کنترل می‌توانستند پس از پس آزمون از همین درمان استفاده کنند.

ابزار:

۱- پرسشنامه افسردگی بک (BDI-II)^۳: این پرسشنامه، پرسشنامه خود گزارشی است که افسردگی را می‌سنجد و در سال ۱۹۶۱ توسط آیرون تی بک ساخته شده و از مطالعه محمدخانی و داپسون در هنجاریابی BDI-II استفاده شده است. این پرسشنامه از ۲۱ عبارت تشکیل شده است هر گروه عبارت بر حسب شدت و ضعف علائم از ۰ تا ۳ نمره‌گذاری می‌شود. پایایی آزمون در سال ۱۹۷۲ توسط بک با روش اسپیرمن - براون در حدود ۹۳ درصد گزارش شده است. تشکری، بارفوت و مهریار کارایی آزمون افسردگی بک را در دانشجویان غیر غربی خوب گزارش کردند و ضریب پایایی آن را حدود ۷۸ درصد محاسبه کردند. پایایی دو نیمه کردن مقیاس با استفاده از فرمول تصحیح اسپیرمن - براون ۸ درصد به دست آمده است [۴۲]. در ایران پورشه‌باز (۱۳۷۲) آزمون افسردگی بک را در یک نمونه ۱۱۶ نفری مورد بررسی قرار داده که ضریب همبستگی نمرات هر بخش با کل آزمون بین ۲۳ تا ۶۸ درصد و ضریب همسانی درونی مقیاس ۸۵ درصد بود. در

تأثیر این تکنیک در افسردگی است. از طرفی دیگر مطالعاتی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد تأثیر rTMS با درمان نما یا دارونما (Sham)^۱ برابر است به عبارتی دیگر تأثیر اختصاصی در درمان علائم افسردگی نداشته است. بنابراین هنوز مشخص نیست که آیا درمان با rTMS در کاهش علائم افسردگی اساسی تا چه اندازه مؤثر است، و آیا اثر بخشی آن از نظر بالینی نیز در بهبودی افسردگی معنی‌دار است؟ پژوهش حاضر در پاسخ به چنین سؤال‌هایی به دنبال این طراحی گردیده است، که آیا rTMS در بهبود افسردگی اساسی مؤثر است؟

روش

طرح پژوهش: پژوهش حاضر از نوع پژوهش‌های شبه آزمایشی است.

آزمودنی‌ها: تعداد ۳۲ آزمودنی که افسردگی عود کننده داشتند به شیوه تصادفی انتخاب و سپس به دو گروه آزمایش و گروه کنترل اختصاص داده شدند. بیماران افسرده کسانی بودند که بر مبنای ملاک‌های DSM-IV و مصاحبه تشخیصی ساختار یافته^۲ (SCID) مشخصاً افسردگی عودکننده داشته و در آزمون بک نمره بالاتر از نقطه برش دریافت کردند و جهت درمان به مطب‌های روان‌پزشکی و روان‌شناسی مراجعه کرده‌اند. روش نمونه‌گیری تصادفی است به گونه‌ای که ابتدا لیست همه بیمارانی که با شکایت از افسردگی به مراکز درمانی (آتیه و غیره) مراجعه کردند تهیه و نفراتی که شماره فرد داشتند انتخاب شده و سپس مصاحبه بر مبنای SCID به عمل آمد و بیمارانی که تشخیص افسردگی اساسی عود کننده دریافت کردند آزمون افسردگی بک را نیز تکمیل نمودند و در صورتی که نمره بالای نقطه برش دریافت کردند و تشخیص قطعی افسردگی اساسی عود کننده داشتند، به عنوان نمونه تحقیق وارد مطالعه شدند. با استفاده از جدول کوهن با توان آزمون ۰/۶ و سطح خطای ۵٪ حجم نمونه ۳۲ آزمودنی انتخاب شدند.

۱- منظور زمانی است که ما کوئل (coil) دستگاه TMS را در حالی که روشن می‌باشد به صورت ۴۵ درجه و یا ۹۰ درجه روی سر مراجع قرار دهیم که دیگر اثر درمانی نخواهد داشت

2- Structured Clinical Interview for DSM-IV

3- Beck Depression Inventory-II

۲۵ دقیقه بود و بیماران به مدت ۵ روز از شنبه تا چهارشنبه و به مدت ۲۰ جلسه تحریک مغناطیسی دریافت کردند در پژوهش حاضر داده‌های تحقیق با استفاده از آزمون خی دو و آزمون اندازه‌گیری مکرر تحلیل شدند.

روند اجرای پژوهش: آزمودنی‌های انتخاب شده به صورت تصادفی به دو گروه آزمایش و کنترل (هر گروه ۱۶ آزمودنی) اختصاص یافتند. مقیاس افسردگی بک در ابتدا و انتهای مداخله (۲ مرحله) و در پایان درمان هفتگی (چهارشنبه‌ها - ۳ مرحله) و مصاحبه SCID هم در ابتدا و در پایان درمان انجام گرفت. گروه آزمایش ۵ جلسه در هفته (شنبه تا چهارشنبه)، یعنی ۲۰ جلسه در ۴ هفته تحریک مغناطیسی مغز با شدت $90\% MT^2$ (آستانه تحریک موتور) دریافت میکرد. برای اعضای هر دو گروه ۳ جلسه روان‌درمانی شناختی رفتاری در هفته (روزهای زوج، ۱۲ جلسه در ۴ هفته) (جدول ۱) انجام شد که شامل گرفتن شرح حال و انجام ارزیابی، توضیح در خصوص افسردگی و سبک شناختی رفتاری، تعیین اهداف درمانی و تفاهم درمانی، درک منفی‌گرایی در افسردگی برنامه‌فعالیت و پایش آن، آموزش روانی و مهارت‌سازی خودارزیابی، مقابله با اجتناب، آشنایی با افکار خودکار منفی و چگونگی ثبت و مقابله با آن، شناخت تحریف‌های شناختی و باورهای اصلی، بازسازی خطاهای شناختی بود. ضمناً مراجعین هر دو گروه با نظر روان‌پزشک از ابتدای درمان داروی ضدافسردگی خود را به صورت ثابت ادامه دادند.

جدول ۱) انواع مداخله حضوری و زمان آن برای گروه آزمایش

نوع مداخله	rTMS و روان‌درمانی	rTMS
ایام هفته		
شنبه	*	
یکشنبه		*
دوشنبه	*	
سه‌شنبه		*
چهارشنبه	*	

این پژوهش این پرسشنامه به منظور تعیین شدت افسردگی و به عنوان مقیاسی برای سرند آزمودنی مورد استفاده قرار گرفت.

۲- مصاحبه بالینی بر اساس SCID: SCID یک مصاحبه نیمه ساختار یافته است که امکان تشخیص بر اساس DSMIV را فراهم می‌کند. نیمه ساختار یافته بودن آن به این علت است که اجرای آن نیازمند قضاوت بالینی مصاحبه‌گر در مورد پاسخ‌هاست و به همین دلیل مصاحبه‌گر در آسیب‌شناسی باید دانش و تجربه کافی داشته باشد. از SCID پیش از هر مصاحبه دیگری در مطالعات روان‌پزشکی استفاده می‌شود، زیرا مطالعات حاکی از روایی و پایایی مطلوب آن است [۴۵]. در ایران در بررسی پایایی آزمون - باز آزمون با ۱۰۴ نفر از مراجعان به بیمارستان روزبه، بیمارستان امام حسین و بیماران روان‌پزشکی ایران، توافق تشخیصی برای اکثر تشخیص‌های خاص و کلی، متوسط تا خوب بود (کاپای بالای ۰/۶). توافق کلی برای کل تشخیص‌های فعلی، ۵۲ درصد و برای کل تشخیص‌های طول عمر، ۵۵ درصد بود [۴۳].

۳- دستگاه rTMS: TMS دستگاهی است که از طریق ایجاد میدان‌های مغناطیسی تحریکاتی در موضع مورد استفاده در مغز ایجاد می‌کند. به طور رسمی در سال ۱۹۸۵ شخصی به نام بارکر در دانشگاه شفیلد انگلستان تأثیر بخشی تحریک مغناطیسی کرتکس حرکتی را روی انسان نشان داد. اولین دستگاه تحریکاتی کمتر از یک پالس در هر ثانیه ایجاد می‌کرد. در سال ۱۹۹۳ هافلیچ و همکاران عقیده اثر برابر TMS و داروهای ضد افسردگی را مطرح کردند. کشورهایی مانند آلمان، انگلیس، آمریکا، دانمارک و فنلاند سازنده این دستگاه هستند. دستگاه مورد استفاده در این پژوهش magstim ساخت کشور انگلیس می‌باشد و در آن از کوئل^۱ (سیم پیچ) پروانه‌ای شکل (۸) استفاده شد. طول مدت هر تحریک ۲/۵ ثانیه و فرکانس هر تحریک، ۲۰ هرگز بود و شدت تحریک ۹۰٪ آستانه حرکتی بود که با توجه به شواهد پژوهشی و بر اساس تصاویر مغزی چون ناحیه کرتکس پشتی جانبی پیش‌پیشانی در نیمکره چپ نقش چشمگیری در ایجاد افسردگی دارد لذا محل تحریک همین محل در نظر گرفته شد. طول دوره درمانی ۲۰ الی

2- Motor threshold

1- Coil

یافته‌ها

آزمایش زن بودند. برای بررسی بهبودی بالینی از مقیاس افسردگی بک و مصاحبه ساختار یافته SCID استفاده شده که نتایج پیش آزمون و پس آزمون هر دو گروه کنترل و آزمایش در جداول ۲ و ۳ ارائه گردیده است.

میانگین سنی گروه کنترل ۳۰/۹۳ و میانگین سنی گروه آزمایش ۳۴/۴۳ و تعداد ۱۴ نفر از گروه کنترل و ۵ نفر از گروه آزمایش مرد و ۲ نفر از گروه کنترل و ۱۱ نفر از گروه

جدول ۲) فراوانی بهبودی بالینی در دو گروه در مقیاس افسردگی بک و نتیجه آزمون خی دو

گروه	تعداد	داشتن افسردگی قبل از مداخله	داشتن افسردگی بعد از مداخله	بدون تشخیص افسردگی	χ^2	درجه آزادی	سطح معنی داری
کنترل	۱۶	۱۶	۱۳	۳	۶/۳۴	۱	۰/۰۱۲
آزمایش	۱۶	۱۶	۶	۱۰			

جدول ۳) فراوانی بهبودی بالینی در دو گروه در مصاحبه SCID و نتیجه آزمون خی دو

گروه	تعداد	داشتن افسردگی قبل از مداخله	داشتن افسردگی بعد از مداخله	بدون تشخیص افسردگی	χ^2	درجه آزادی	سطح معنی داری
کنترل	۱۶	۱۶	۷	۹	۳/۸۶	۱	۰/۰۴۹
آزمایش	۱۶	۱۶	۲	۱۴			

افسردگی در طی درمان با rTMS در پنج مرحله از اعضای هر دو گروه آزمون بک انجام گرفت، مرحله قبل از مداخله و ۳ مرحله در پایان هر هفته و مرحله آخر در پایان درمان، که نتایج آن در جدول ذیل، در مورد هر دو گروه ارائه شده است.

همان طور که در جداول فوق مشاهده می‌کنیم هم در مقیاس افسردگی بک و هم در مصاحبه ساختار یافته SCID تفاوت در هر دو گروه معنی دار است ($P \leq 0/05$)، به عبارت دیگر اضافه کردن rTMS به درمان‌های معمول منجر به بهبودی بالینی بیشتری در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل شده است. برای بررسی فرآیند کاهش علائم

جدول ۴) میانگین‌ها و انحراف معیار نمرات دو گروه در مقیاس افسردگی بک

آزمون	کنترل		آزمایش	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
بک ۱ (پیش آزمون)	۲۶/۸۷	۶/۱۶	۳۴/۰۶	۹/۵۰
بک ۲	۲۶/۵۶	۵/۶۴	۳۲/۰۶	۶/۹۴
بک ۳	۲۵/۵۶	۴/۷۴	۲۰/۳۱	۱۱/۳۱
بک ۴	۲۳/۶۸	۵/۳۰	۱۶/۱۲	۱۰/۹۷
بک ۵ پس آزمون	۲۲/۶۸	۴/۷۰	۱۵/۸۱	۱۳/۲۱

تفاوت مقیاس افسردگی بک در دو گروه در پنج مرحله از آزمون اندازه‌گیری مکرر استفاده شد که ابتدا جدول ۵ آزمون کرویت موجلی و سپس جداول اثرات درون آزمودنی، بین آزمودنی و تعقیبی آورده می‌شود.

همان طور که در جدول ۴ مشاهده می‌کنیم اختلاف میانگین‌ها در نمرات مقیاس افسردگی بک در قبل و بعد از مداخله در گروه کنترل حدود ۵/۸۱ می‌باشد، در صورتی که این اختلاف در گروه آزمایش ۱۸/۲۵ می‌باشد. برای بررسی

جدول ۵) نتایج آزمون کرویت موچلی

تأثیر درون گروهی	آماره موچلی	χ^2	درجه آزادی	سطح معنی‌داری	گروین هاوس گیسر
بک	۰/۰۳۸	۹۳/۱۲	۹	۰/۰۰۱	۰/۴۴

جدول فوق نتیجه آزمون آماری موچلی برای آزمودن فرض کرویت است که از پیش فرض‌های آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر است که در سطح $\alpha \leq 0/05$

معنادار می‌باشد و به این دلیل باید تصحیحاتی صورت گیرد لذا از آماره گروین هاوس گیسر برای اصلاح استفاده می‌شود.

جدول ۶) جدول اندازه‌گیری مکرر آزمون افسردگی بک

منبع	درجه آزادی	F	سطح معنی‌داری	مجذور اتای سهمی
بک	۱/۷۹	۳۴/۵۱	۰/۰۰۱	۰/۵۳
گروه	۱	۰/۳۲	۰/۰۰۴	۰/۴۷
بک و گروه	۱/۷۹	۱۵/۸۱	۰/۰۰۱	۰/۳۴

نتایج اندازه‌گیری مکرر آزمون افسردگی بک در جدول فوق نشان می‌دهد که نمرات آزمون افسردگی بک در طی جلسات درمانی دارای تغییرات معنادار بوده و روند کاهشی داشته است. ضمناً تعامل افسردگی بک و گروه‌ها هم معنادار بوده به این ترتیب که گروه آزمایش که درمان

TMS می‌گرفتند از اثرات مثبت معنادار بیشتری بهره‌مند شدند. با مشاهده جدول فوق که مربوط به معناداری نمرات آزمون افسردگی بک در طی جلسات پنجم درمان TMS (بک ۱) تا جلسه بیستم درمان TMS (بک ۵) می‌باشد.

جدول ۷) جدول مقایسه نمرات آزمون افسردگی بک در طی جلسات درمان TMS

آزمون بک	بک ۱ پیش آزمون	بک ۲	بک ۳	بک ۴	بک ۵ پس آزمون
بک ۱ پیش آزمون	-	۱/۲۸	** ۷/۶۵	** ۱۰/۶۸	** ۱۱/۳۴
بک ۲	-	-	** ۶/۳۷	** ۹/۴۰	** ۱۰/۰۶
بک ۳	-	-	-	** ۳/۰۳	* ۳/۶۸
بک ۴	-	-	-	-	* ۲/۰۵
بک ۵ پس آزمون	-	-	-	-	-

* $P < 0/05$ ، ** $P < 0/01$

مشخص می‌گردد که پس از جلسه دهم درمان (بک ۲) تغییرات معنی‌دار آماری آشکار شده و همچنان این روند تا پایان جلسه بیستم درمان (بک ۵) ادامه دارد، به عبارت دیگر اثرات درمانی TMS را باید از بعد از جلسات دهم درمانی انتظار داشت.

بحث

افسردگی بار زیادی از لحاظ اقتصادی بر جوامع در حال توسعه تحمیل می‌نماید و درمان‌های مختلفی برای درمان

آن در نظر گرفته شده است، ولی با توجه به مقاومت‌های گزارش شده در درمان آن، TMS در تحقیقات صورت گرفته توانسته است به عنوان درمان تکمیلی مورد استفاده قرار گیرد [۱۴]. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثربخشی درمان با rTMS در بهبودی بالینی و فرآیند کاهش علائم در بیماری افسردگی عود کننده بود. با توجه به این هدف دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. با استفاده از مصاحبه SCID و استفاده از مقیاس افسردگی بک هر دو گروه در ۵

مرحله؛ یعنی در پیش آزمون، ۳ مرحله در طول درمان و پس آزمون ارزیابی شدند. نتایج پژوهش نشان داد که درمان با rTMS اثر معنی داری در بهبودی بالینی و فرآیند کاهش علائم دارد. بررسی مؤلفه‌های مصاحبه بالینی SCID در شروع درمان و بررسی آنها در انتهای درمان و همین طور بررسی افسردگی بر اساس نقطه برش تعیین شده در مقیاس افسردگی بک در پیش آزمون و پس آزمون نشان داد که تعداد بیشتری از افراد گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل شاخص‌های بالینی افسردگی را نداشته و دیگر افسرده نبودند و اختلاف دو گروه در این مورد (بهبودی بالینی) معنی دار بود. در بررسی بهبودی بالینی حدود ۸۱٪ (۱۳ نفر) از گروه کنترل بعد از درمان بر اساس مقیاس افسردگی بک هنوز افسرده بوده و حدود ۱۹٪ (۳ نفر) افسرده نبودند. در گروه آزمایش حدود ۳۷/۵٪ (۶ نفر) هنوز افسردگی داشته و حدود ۶۲/۵٪ (۱۰ نفر) به طور کامل درمان شدند، که اختلاف دو گروه معنی دار بود. ($P \leq 0/012$) اما بر اساس مصاحبه بالینی SCID در گروه کنترل حدود ۴۳٪ (۷ نفر) درمان نشده و حدود ۵۷٪ (۹ نفر) درمان شدند و در گروه آزمایش حدود ۱۲/۵٪ (۲ نفر) درمان نشده و حدود ۸۷/۵٪ (۱۴ نفر) درمان شدند که این اختلاف نیز بین دو گروه معنی دار می‌باشد. مصاحبه SCID ملاک‌های تشخیصی اختلال افسردگی بر اساس DSM-IV را با توجه به ارزیابی بالینی نشان می‌دهد در حالی که مقیاس افسردگی بک به عنوان یک پرسشنامه خودگزارش دهی بوده و ملاک‌های افسردگی را بر اساس قضاوت بیمار نشان می‌دهد. تفاوت مشاهده شده در این دو ارزیابی و بالا بودن اثربخشی درمان TMS با ملاک‌های مصاحبه SCID نشان می‌دهد که از دیدگاه عینی و قضاوت بالینی تغییرات مشهودتر است، در حالیکه از دیدگاه خود مراجع، این تغییرات در آن حد مشهود نیست. نکته مهم و قابل توجه این است که اساساً قضاوت بالینی درمانگر ملاک معتبرتری می‌باشد و در تحقیقات مختلف علیرغم اینکه افراد از نظر بالینی واجد ملاک‌های افسردگی نیستند، اما در مقیاس‌های خودسنجی نظیر مقیاس افسردگی بک نمره بالای نقطه برش کسب می‌کنند ضمن اینکه هر گونه اختلال در آسیب‌شناسی روانی بیماران منجر به بالا بودن نمره افسردگی در مقیاس افسردگی بک می‌گردد و به این دلیل

است که در فرهنگ ما در سنجش‌های کتبی در مقایسه با مصاحبه افراد راحت‌تر در خصوص بیماری خود اغراق می‌کنند، لذا با توجه به مصاحبه و نتایج فوق می‌توان گفت TMS در بهبودی بالینی نقش مؤثری داشته است، مطلبی که مطالعات گذشته نیز آنرا تأیید می‌کند. نتایج اندازه‌گیری مکرر مقیاس افسردگی بک (پیش آزمون، ۳ مرحله در پایان درمان در هر هفته و پس آزمون) در جهت بررسی تأثیر rTMS در فرآیند کاهش علائم نیز نشان داد که میانگین گروه آزمایش از ۲۶/۸۷ به ۲۲/۶۸ کاهش یافته که این تغییر نسبت به گروه کنترل معنی دار می‌باشد. و این نشان می‌دهد که با پیشرفت درمان TMS در طی جلسات بهبودی مشهودتر می‌گردد به گونه‌ای که در پایان درمان که ۲۰ جلسه rTMS ارائه گردید بیش از ۸۷٪ بیماران افسرده بهبودی بالینی بیشتر را تجربه کردند [۴۵]. که از این لحاظ این مطالعه با مطالعات قبلی هماهنگ می‌باشد. همان طور که اشاره شد بر اساس مطالعات مختلف تصویربرداری، کورتکس پیش پیشانی بر خلق اثر دارد، به این معنا که نیمکره راست، با خلق منفی و نیمکره چپ با خلق مثبت در ارتباط است. و بر این اساس کاهش فعالیت در نیمکره چپ و افزایش فعالیت در نیمکره راست منجر به تولید علائم افسردگی می‌شود [۲۲، ۲۳، ۲۴]. از سوی دیگر دلایلی که اثرات دراز مدت TMS را به اثبات می‌رساند تغییر در الگوی هورمونی است. بر این اساس، تعداد معدودی از مطالعات تغییراتی در سطوح پلازما بعد از TMS راه، نشان داده‌اند [۴۴]. یکی از آنها، آزمون فرونشانی دگزامتازون است که در بیماران افسرده، نشان دهنده این مطلب است که در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه تغییراتی ایجاد شده است که بعد از TMS، فرونشانی تسهیل‌تر می‌شود [۴۵]. نتیجه این پژوهش با نظریه‌های فوق‌الذکر در خصوص آسیب‌شناسی سایکوفیزیولوژیک افسردگی نیز هماهنگ می‌باشد. چون ما از طریق تحریک کورتکس پیش پیشانی و احتمالاً با همین فرآیندهای فیزیولوژیک به این نتایج دست یافتیم. از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۰۴ بالغ بر ۲۰ مطالعه کنترل شده در خصوص تأثیر rTMS بر بهبودی بالینی و فرآیند کاهش علائم افسردگی صورت گرفته است، که البته نه همه آنها، بلکه اکثریت این مطالعات حاکی از تأثیر این تکنیک در

بود که هیچ درمانی به غیر از TMS دریافت نکنند. با توجه اینکه در این تحقیق از نقش هم‌افزایی درمانی این دستگاه استفاده شده است، یعنی هر دو گروه از درمان‌های معمول استفاده می‌کنند و در کنار آن در یک گروه از اثرات درمانی rTMS نیز استفاده شده است، که می‌توان از گروه سومی که فقط از این دستگاه درمان بگیرند در کنار دو گروه مورد اشاره استفاده نمود که با توجه به محدودیت زمانی و کمبود امکانات این امر میسر نشد. محدودیت بعدی اثر پلاسبوئی دستگاه است که کنترل نشده بود، با توجه به اینکه اکثریت افراد با علم به اینکه در این مرکز دستگاه TMS وجود دارد مراجعه می‌کنند و اثرات درمانی از طریق فیزیکی به افراد منتقل می‌شود (تحریک از طریق قرار دادن کوئل روی سر مراجع) می‌تواند به عنوان پلاسبو تأثیر بگذارد. افراد تشکیل دهنده این پژوهش چون از جمعیت مراجعه کننده به کلینیک خصوصی تقریباً منحصر به فرد می‌باشند نمی‌توانند بیانگر جامعه افسرده کشور باشند که این مسأله قابلیت تعمیم‌پذیری نتایج را کاهش می‌دهد. محدودیت آخر عدم وجود دوره پیگیری درآزمودنی‌ها در دو گروه بود که از طریق آن می‌توانستیم میزان ماندگاری اثرات این دستگاه را در بیماران تحت درمان متوجه شویم که این موضوع هم دلیل محدودیت‌های مورد اشاره فوق انجام نشد. در مرحله اول می‌توان از ۳ گروه استفاده نمود تا از این طریق بتوان تأثیر TMS به تنهایی را نیز در درمان افسردگی بررسی نمود. در صورت وجود مراکز مختلف و استفاده از تکنیک‌های مختلف ممکن است بتوان تا حدودی اثر پلاسبو را کنترل نمود. با گسترش درمان با این وسیله، محدودیت درمان در مراکز خاص و محدود از بین رفته و نمونه‌های متنوعی برای بررسی و تحقیق در اختیار درمانگران خواهند بود که این خود قدرت تعمیم به جامعه را افزایش می‌دهد. با وجود دوره پیگیری برای گروه‌ها می‌توان میزان ماندگاری اثرات درمانی در آزمودنی‌ها را مورد بررسی قرارداد.

منابع

- 1- Papakostas GA, Fava MG. Predictors, moderators and mediators (correlates) of treatment outcome in major depression disorder. *Dialogues in clin. neurosci.* 2008; 10(4): 439-351.
- 2- Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on

افسردگی است [۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹]. که نتایج پژوهش حاضر نیز با مطالعات فوق در یک راستا می‌باشد. از طرفی دیگر مطالعاتی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد تأثیر rTMS با درمان نما یا دارونما برابراست به عبارتی دیگر تأثیر اختصاصی در درمان افسردگی نداشته است که با مطالعه حاضر هماهنگ نمی‌باشد [۱۷، ۴۷]. این پژوهش با ۳۲ نمونه و تحریک مغناطیسی با ۹۰٪ آستانه حرکتی و طول مدت تحریک ۲/۵ ثانیه و با فرکانس ۲۰ هرگز به مدت ۲۰ جلسه (۵ روز در هفته و با زمان ۲۰ دقیقه) صورت گرفته است. در مقایسه با کسانی که تأثیر تحریک مغناطیسی (TMS) را با Sham برابر دانسته‌اند متوجه می‌شویم: جلسات درمان ۱۰ جلسه بوده و یا تحقیق لو و همکاران فرکانس تحریک ۱۰ هرگز و تعداد جلسات درمانی ۱۰ جلسه گزارش شده است و یا در تحقیق مانس و همکاران تعداد جلسات درمانی ۵ روز بوده است. احتمالاً یکی دیگر از دلایل عدم هماهنگی مطالعه حاضر با مطالعات فوق‌الذکر می‌تواند مربوط به اضافه شدن روان‌درمانی به rTMS دانست. در این مطالعه ۱۲ جلسه منظم روان‌درمانی برای آزمودنی‌ها در کنار جلسات rTMS گذاشته شده بود که در مطالعات فوق از این روش درمانی استفاده نشده است. حال نمی‌دانیم این اثر مربوط به ترکیب این دو روش درمانی (روان‌درمانی+rTMS) است؟ یا به تنهایی با rTMS هم می‌توانیم به این اثر برسیم. در پژوهش حاضر هم در گروه کنترل و هم در گروه آزمایش مقیاس افسردگی بک کاهش نشان می‌دهد ولی کاهش در این مقیاس‌ها در گروه آزمایش چشمگیرتر است. در این پژوهش میانگین مقیاس افسردگی بک در گروه کنترل از ۲۶/۸۷ در قبل درمان به ۲۲/۶۸ در بعد درمان و در گروه آزمایش از ۳۴/۰۶ در قبل درمان به ۱۵/۸۱ در بعد درمان کاهش یافته است که تفاوت دو گروه معنی‌دار می‌باشد، که این نشان دهنده اثربخشی مؤثر رویکرد درمانی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل می‌باشد. به نظر می‌رسد با توجه به نتایج مطالعات گذشته و پژوهش حاضر استفاده از درمان‌های نوین در درمان بیماری افسردگی کمک زیادی به بیماران در وجوه مختلف زندگی خواهد کرد. پژوهش حاضر با عنایت به اینکه دومین تحقیق در خصوص TMS در ایران بود مانند پژوهش‌های دیگر دچار محدودیت‌های بود. اولین محدودیت نبودن گروهی

- celeberal blood flow in depressed patients. *psychological medicine*. 2003; 33: 997-1006.
- 18- Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 1870-1876.
- 19- Marcolin MA, Padberg FA. *Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders*, 2007; Switzerland. Karger publishing.
- 20- Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation. a review. *Clin. Neuropsychology*. 2001; 112: 1367-1377.
- 21- Wassermann EM, Cohen LG, Flatman SS, Chen RH, Allet MN. Seizures in healthy people with repeated safe trains of transcranial magnetic stimuli. (Letter) *Lancet*. 1996; 347: 852.
- 22- George MS, Belmaker RP. *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. 2007; United States of America. American Psychiatric Publishing, Inc (APPI).
- 23- Lisanby Sh. Update on Magnetic Seizure Therapy (MST): A novel form of convulsive therapy. *J ECT*. 2002; 18: 182-188.
- 24- Davidson RJ, Shackman AJ, Maxwell JS. Asymmetries in face and brain related to emotion. *Trends in Cogn. Science*. 2004; 8(9): 389-391.
- 25- Sackeim H. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 62 [supple 16]: 10-17, *Psychopharmacol*. 2001; 8: 361-365.
- 26- Burt T, Lisanby S, Sackeim H. Neuropsychiatric application of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Int. J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5: 73-103.
- 27- Gershon AA, Dannon PA, Grunhaus LN. Transcranial magnetic stimulation in treatment of depression. *Am. J Psychiatry*. 2003; 160: 835-845.
- 28- Holtzheimer PE, Avery DA, Schlaepfer TT. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Br. J Psychiatry*. 2004; 184: 541-545.
- 29- Kozel FA, Nahas ZN, George MS. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry clin Neurosci*. 2002; 12: 376-384.
- 30- Kimbrell T, Little J, Dunn R. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*. 2002; 46: 1603-1613.
- 31- Paus T, Zatorre R, Hoflen N, Caramanos Z, Gotman J, et al. Time-related changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory glance task. *Cogn. neurosci*. 1998; 9: 392-408.
- Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(10): 1097-1106.
- 3- Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, (8th ed). United States. 2008; 211-232.
- 4- World Health Organization; 2009.
- 5- Leahy RL, Kaplan HD. Emotional schemas and relationship adjustment. Pap. presented at the annual meeting of the Association for Advancement of Behavior Therapy, New Orleans, LA; 2004.
- 6- Drevets WS, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich TA. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *J Nature*. 1997; 386: 824-827.
- 7- Baxter JR, Schwartz GM, Phelps ME, Mazziotta JC, Gvze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1989; 46: 243-250.
- 8- Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*. 1998; 12: 3628-3641.
- 9- Baxter MG, Parker AC, Lidner CC, Izquierdo AD, Murray EA. Control of response selection by reinforcement value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *J. of neurosci*. 2000; 20: 4311-4319.
- 10- Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen SN, Change SM, Gallagher PE. Efficacy of ECT: a meta analysis. *Am. J Psychiatry*. 1985; 142: 297-302.
- 11- Fava MN. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. 2008; 53: 649-659.
- 12- Bajbouj MD, Heuser IV, Brakemeier EL, Schubert FN, Lang UE. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Exp. Neurol*. 2005; 196: 332-338.
- 13- Barker AM, Jalinous R, Frenton LN. Non Invasive stimulation of the human motor cortex. *Lancet*. 1985; 1: 1106-1107.
- 14- George MS, Nahas ZN, Molloy MD, Speer AA, Oliver NC, Arana LI, Rischs SC, Ballenger JC. A controlled trial of daily prefrontal cortex TMS for treating depression. *Neurosci*. 2000; 8: 373-382.
- 15- Leone PA, Rubio BN, Pallardo FO, Catala MN. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. *Lancet*. 1996; 237: 384-233.
- 16- Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus LM. Transcranial magnetic stimulation in treatment of depression. *Am. J Psychiatry*. 2003; 160: 835-845.
- 17- Loo CK, Sachdev PS, Hional WN, Wen WM, Mitchell PB, Croke VM, Malhi GS. High (15Hz) and low (1Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional

- 44- Strafella A, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001; 21: 157.
- 45- Pridmore SN, Bruno RL, Turnier SY, Reid PM, Rybak MB. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000; 3: 129-134.
- 46- Loo CK, Mitchell PM, et al. Double blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *AM J Psych*. 1999; 156: 946-948.
- 47- Manse FA, Jorge RA, et al. A control study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr*. 2001; 13: 225-231.
- 32- Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol. Psych*. 2000; 48: 1133-1141.
- 33- Teneback C, Nahas Z, Speer A, et al., Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily prefrontal TMS. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 1999; 11: 426-435.
- 34- Mottaghy F, Hungs M, Brugmann M, et al., Facilitation of picture naming after rTMS Neurology. 1999; 53: 1806-1812.
- 35- Nahas Z, Teneback C, Kozel A, Speer A, Debrux C, Molloy M, et al. Brain effects of transcranial magnetic delivered over prefrontal cortex in depressed adults: The role of stimulation frequency and distance from coil to cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 2001.
- 36- Zheng XM. Regional cerebral blood flow changes in drug-resistance depressed patients following treatment with transcranial magnetic stimulation. *Psych Res Neuroimag*. 2000; 100: 75-80.
- 37- Feinsod M, Kreinin B, et al: Preliminary evidence for a beneficial effect of low frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depression and anxiety*. 1998; 7: 65-68.
- 38- Klein E, Kreinin M, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow rTMS in Major depression: a double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry*. 1997; 56: 315-320.
- 39- Berman RM, Narasimhan MA, Sanacora GN, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*. 2000; 47: 332-337.
- 40- Little JN, Kimbrell TA, Wassermann EB, Grafman JB, Figueras SC, Danielson AC, Rupella JM, Huggins TL, George MS, Post RO. Cognitive effects of 1 and 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*. 2000; 13: 119-124.
- 41- Dapson K, Mohammadkhani P. Performance and performability of Persian form of Structured Clinical Interview for DSMIV-TR (SCID). Textb. Iran. Tehran. 2011. [Persian].
- 42- Posht-Mashadi M. The study of effect of cognitive-behaviour treatment in pain disorder. Paper of MS. Tehran. 2001. [Persian].
- 43- Sharifi V, Asadi SM, Mohammadi MR, Amini H, Kaveh A, et al. Performance and performability of Persian form of Structured Clinical Interview for DSMIV (SCID). *Advances in cognitive sciences*. 2004; 6(2): 10-22. [Persian].