

اثر بخشی تحریک مکرر مغناطیسی از روی جمجمه (rTMS) بر کاهش شدت علائم و نشانه های شناختی، جسمانی و بدبینی- احساس بی ارزشی افسردگی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی عودکننده

محمد رضا پیرمرادی^{۱*}، بهروز دولتشاهی^۲، رضاستمی^۳، پروانه محمدخانی^۲، اصغردادخواه^۲

^۱ گروه روانشناسی بالینی، دانشکده علوم رفتاری و سلامت روان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران ^۲ گروه روانشناسی بالینی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران ^۳ گروه روانشناسی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۱۶۶۵۵۱۶۵۳ فاکس: ۰۲۱۲۲۱۸۰۰۴۵ پست الکترونیک: mrpirmoradi47@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: این پژوهش با هدف تاثیر تحریک مکرر مغناطیسی مغز (rTMS) در کاهش علائم و نشانه های افسردگی مثل علائم شناختی، جسمانی و بدبینی- احساس بی ارزشی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی عودکننده انجام گرفت. **روش کار:** در چهارچوب روش شبه تجربی در قالب یک طرح پیش آزمون- پس آزمون با گروه کنترل، ۳۲ بیمار افسرده بر مبنای ملاک های DSM - IV و بر اساس مصاحبه بالینی SCID، آزمون افسردگی بک و آزمون همیلتون به طور تصادفی در دو گروه جایگزین شدند. گروه آزمایش ۲۰ جلسه rTMS، ۱۲ جلسه روان درمانی و دارو درمانی و گروه کنترل فقط تحت روان درمانی و دارو قرار گرفت. پس از پایان مداخله از هر دو گروه آزمونهای ۳ گانه فوق تکرار شد. تا تاثیر متغیر وابسته (افسردگی) مشخص شود. داده ها با استفاده از آزمون خی دو- کوواریانس- آزمون T و تحلیل واریانس با اندازه گیری مکرر مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: مقایسه پیش تست و پست تست دو گروه نشان داد اثربخشی با rTMS موجب کاهش در علائم و نشانه های شناختی، جسمانی و احساس بدبینی- بی ارزشی افسردگی عودکننده در نمونه ها می شود. اما میزان کاهش نشانه شناختی بیشتر از نشانه دیگر می باشد.

نتیجه گیری: rTMS در درمان علائم سه گانه مبتلایان به افسردگی عودکننده موثر است.

کلمات کلیدی: تحریک مغناطیسی، شناختی، جسمانی، بدبینی

دریافت: ۹۰/۱۰/۶ پذیرش: ۹۰/۱۲/۱۰

مقدمه

افسردگی دومین اختلال رایج روانشناختی است و داده های اخیر پارکر^۱ و همکاران نیز نشان می دهند که نزدیک به ۱۲۱ میلیون نفر در جهان به افسردگی مبتلا هستند [۱].

افسردگی به عنوان چهارمین عامل ناتوانی در سراسر جهان شناخته شده و پیش بینی می شود که تا سال ۲۰۲۰ به دومین علت ناتوانی انسانها تبدیل شود [۲].

DSM-IV-TR^۲ اختلال افسردگی اساسی را اختلالی با یک یا چند دوره افسردگی اساسی بدون سابقه دوره های شیدایی، مختلط یا هیپومانی تعریف کرده است. افسردگی یک وضعیت هیجانی اندوه مداوم یا دامنه ای از دل سردی و غم نسبتا خفیف تا یأس و ناامیدی کاملا شدید است. این حالتها معمولا همراه با فقدان انگیزه، اختلال در خواب، فقدان اشتها و مشکلاتی در تمرکز و تصمیم گیری می باشد. ۹۷٪ بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی از کاهش انرژی، ۸۰٪ از

² Diag. and Stati. Manual of Mental Helth

¹ Parker

به این ترتیب برخلاف یافته های بدست آمده از مطالعات معمول عصب نگاری که در ناحیه کرتکس پیشانی نیمکره چپ را در بروز و تظاهر علائم دخیل دانسته اند، ناحیه کرتکس پیشانی نیمکره راست نیز در این میان نقش موثری دارد [۷].

امروزه درمانهای مختلفی برای افسردگی به کار گرفته می شود. به طور مثال در رویکرد شناختی، با اصلاح باور های غیر منطقی فرد از خود، دنیا و آینده به درمان نشانه های افسردگی پرداخته می شود و یا در رویکرد پویشی، بر بینش یافتن بیمار و حل تعارض های دوران کودکی تاکید می شود. گر چه روان درمانی های معین، رهیافت های درمانی اختلال افسردگی عمده را عمیقاً تحت تاثیر قرار داده است، اما رویکردهای زیستی نیز با پیشرفت های روز به روز خود به درمان نشانگان افسردگی کمک شایان توجهی نموده اند. رهیافت هایی چون دارو درمانی، شوک الکتریکی (ECT) و یا تحریک مغناطیسی از روی جرمه^۳ (TMS) نیز در این میان کمک های بسیاری به بیماران مبتلا نموده است. در این بخش سعی بر این است که از میان درمان های زیستی که برای درمان افسردگی به کار می روند به معرفی تاریخچه، قوانین فیزیکی و کاربردی TMS در افسردگی به بحث پردازیم.

در سال ۱۸۳۱، فارادی^۴ اولین فردی بود که متوجه یک رابطه دو سویه بین انرژی الکتریکی و میدانهای مغناطیسی شد. طبق قانون فارادی، 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 [۷]. در سال ۱۸۹۶ فردی به نام آرسونوال^۵، یک سیم پیچ مغناطیسی را بر روی سر یکی از آزمودنیهای خود قرار داد و متعاقب آن در آزمودنی های خود حالاتی

اختلال خواب، ۹۰٪ از اضطراب، ۵۰٪ از تغییرات شبانه روزی در علائم، ۸۴٪ از ناتوانی برای تمرکز و ۶۷٪ از دشواری در تفکر شکایت دارند. امروزه نظریه های مختلفی برای تبیین افسردگی وجود دارد که در دو محور اصلی عوامل زیست شناختی و عوامل روانی اجتماعی قابل بحث می باشد [۳]. نظریه های زیستی افسردگی شامل عوامل شیمیایی-هورمونی، ژنتیک، اجتماعی و نقش آناتومی عصبی می باشد. نتایج از میان عوامل شیمیایی موثر در افسردگی اشاره به نقش انتقال دهندهای عصبی چون اپینفرین، سروتونین، دوپامین، گاما آمینوبوتیریک اسید و گلوتامات (بخصوص در هیپوکامپ) دارند.

در نقش آناتومی عصبی در افسردگی نتایج پژوهشی نشان داده است که حجم کرتکس پیشانی حدقه ای میانی هم در افسردگی یک قطبی و هم در افسردگی دو قطبی دچار کاهش شده است [۴]. از طرفی در مکان یابی آناتومی در ناحیه پیش پیشانی، بیشتر علائم افسردگی به تغییراتی در این ناحیه از قشر مغز ارتباط دارد (مناطق ۹، ۱۰، ۴۶ برودمن) همچنین بخشی از مناطق پیش پیشانی بطنی و کرتکس پیشانی حدقه ای (نواحی ۱۰، ۱۱، ۴۷) نیز در به وجود آمدن علائم نقش دارد [۵]. صرف نظر از یافته هایی که به مطالعه ضایعه می پردازند، عمده پژوهشها به نقش دو طرفه بودن مغز و یا به عبارتی نقش هر دو نیمکره در به وجود آمدن علائم افسردگی تاکید دارند. گزارش های اخیر به این واقعه اشاره دارند که کاهش فعالیت هم در ناحیه کرتکس دورسولترال پیش پیشانی (DLPFC)^۱ و هم در ناحیه کرتکس دورسومدیال پیش پیشانی (DMPFC)^۲ در بیماران دچار افسردگی دیده می شود [۶]. کاهش در فعالیت این ناحیه به خصوص در نیمکره چپ با کاهش حجم ماده خاکستری بر اساس مطالعات MRI رابطه دارد و افزایش فعالیت در سمت راست دیده میشود [۴].

³ Transcranial Magnetic Stimulation

⁴ Faraday

⁵ Arsenoval

¹ Dorsolateral Prefrontal Cortex

² Dorsomedial Prefrontal Cortex

و داروی^۳ آمریکا در تاریخ ۸ اکتبر ۲۰۰۸ پذیرفته شده 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 و سطوح گلوکز، یا تغییر در تظاهر ژن ها مطرح کرده‌اند. 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 [۱۱]. اما به طور کلی طبق خط مشی های بین المللی 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 جز موارد منع درمان از طریق تحریک مکرر از روی جمجمه می‌باشد [۱۲]. عوارض جانبی این روش نیز شامل تشنج، سردرد و احتمال اختلال در خواب است [۱۳]. rTMS عوارض جانبی شوک الکتریکی همچون نقایص شناختی، دردهای ماهیچه ای، تهوع و استفراغ را نداشته و طبق یافته های تحقیق تاثیر مشابهی با ECT را دارد [۱۴]. 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 در ارتباط است. و براین اساس کاهش فعالیت در نیمکره چپ و افزایش فعالیت در نیمکره راست منجر به تولید علایم افسردگی می‌شود [۱۵-۱۷].

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 DST^۴ نیز در بیماران افسرده، نشان دهنده این مطلب است که در عملکرد

از گنگی و سرگیجه را مشاهده نمود. اما به طور رسمی در سال ۱۹۸۵، شخصی به نام بارکر^۱ در دانشگاه شفیلد انگلستان تاثیر بخشی تحریک مغناطیسی کرتکس حرکتی بر روی انسان نشان داد [۸].

اولین دستگاه TMS قابلیت این را داشت که تحریکاتی کمتر از یک پالس در هر ثانیه (۱HZ) ایجاد کند. در واقع اولین مطالعاتی که بر روی درمان TMS برای اختلال افسردگی به کار برده شد، محدود به استفاده از تحریکات با فرکانس پایین و عدم وقوف به این نکته که سیم پیچ را می‌بایست در کدام ناحیه از مغز قرار داد گردید [۹]. با پیشرفت تکنولوژی و طراحی سیم پیچ های جدیدتر، میدان مغناطیسی که از سیم پیچ ارسال می‌شدند خیلی اختصاصی تر 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 می‌گوئیم [۱۰]. در واقع مصارف بالینی که در ابتدا از این دستگاه به عمل آمد، برای تشخیص بیماری های عصبی حرکتی بود.

در سال ۱۹۹۳، هافلیچ^۲ و همکاران این ایده را مطرح کردند که کاربرد TMS در ناحیه فوقانی سر همان اثرات داروهای ضد افسردگی را دارد. البته لازم به ذکر است که در تمامی پژوهش های اولیه اندیشه استفاده از این دستگاه بر روی کرتکس پیش پیشانی بر ذهن محققان خطور نکرده بود. در سال ۲۰۰۲، rTMS درمانی توسط انجمن سلامت کانادا مورد تایید 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 کاهشی که در فعالیت مناطق کرتیکال مغز ایجاد می‌کند، کاربرد وسیعی در درمان اختلالات مختلف روانپزشکی مثل افسردگی، اضطراب و غیره دارد. لازم به ذکر است که این درمان از جانب سازمان غذا

³ FDA

⁴Dexamethasone Stress Test

¹ Barker

² Hoflich

در طی سالیان اخیر پژوهش های زیادی اثرات ضد افسرده بودن این شیوه نوین را با تحریک ناحیه کرتکس دور سولترال پیش پیشانی (DLPFC) هم در نیمکره راست و هم در نیمکره چپ در بیماران افسرده نشان داده اند [۱۰، ۱۷، ۳۱-۳۳].

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 دورسولترال پیش پیشانی بوده است [۲۳].

افسردگیهای عمده مقاوم به درمان دارویی متاسفانه یکی از مشکلات اساسی برای درمان این اختلال محسوب شده و می توان گفت، قریب به ۴۰٪ - ۳۵٪ از بیماران به طور موثر به داروهای ضدافسردگی جواب نمی دهند.

در این میان تحریک مغناطیسی از رویی جمجمه (TMS) به عنوان یک تکنیک نوین در بیماری افسردگی مقاوم به درمان دارویی به کار می رود [۱۳]. در این تکنیک میدان مغناطیسی از طریق ارسال پالس هایی به جمجمه، امکان ناقطبی شدن (دپلاریزاسیون) سلولهای عصبی کرتکس را می دهد. بر خلاف ECT، TMS امکان تحریک کانونی مغز را در همان ناحیه دارد و عوارضی چون مشکلات شناختی درازمدت به وجود نمی آورد و در عین حال نیاز به بیهوشی ندارد [۳۴]. در واقع احتمال ایجاد تاثیرات بلندمدت در تحریک پذیری مغز می تواند اثرات مثبت و مفید این تکنیک را در این بیماران تبیین کند. با توجه به مطالب فوق هدف از این مطالعه بررسی تاثیر rTMS بر کاهش علائم افسردگی بخصوص هر یک از علائم شناختی، جسمی و بدبینی-بی ارزشی می باشد.

روش کار

جامعه آماری شامل همه بیمارانی که تشخیص قطعی اختلال افسردگی اساسی بر مبنای ملاک های DSM-IV و مصاحبه تشخیصی SCID دریافت کرده

هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنو کورتیکال تغییراتی ایجاد شده است که بعد از TMS، فرونشانی تسهیل تر می شود.

تحریک کانونی قشر پیش پیشانی از طریق تحریک مکرر مغناطیسی از روی جمجمه (rTMS) برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ به عنوان یک درمان ضد افسردگی به کار برده شد [۱۸].

افزون بر این، یک رشته از مطالعات بر این عقیده هستند که ایجاد تاثیرات مثبت و موثر درمانی TMS برابر با ECT است [۱۹]. از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۰۴ بالغ بر ۲۰ مطالعه کنترل شده در خصوص تاثیر rTMS بر علایم افسردگی صورت گرفته است، که البته نه همه آنها، بلکه اکثریت این مطالعات حاکی از تاثیر این تکنیک در افسردگی است [۲۰-۲۳].

در یک مطالعه که توسط PET^۱ به عمل آمده این امر به خوبی نمایان شده است که سطح متابولیسم مغز بعد از rTMS رو به افزایش گذاشته است [۲۴]. بعد از این مطالعه، مطالعات زیادی با استفاده از تصویرنگاری کارکردی [۱۸، ۲۸-۲۵]. به بررسی تغییرات جریان خون یا سطح متابولیسم مغز در حین و بعد از ۳۰ دقیقه TMS بر ناحیه پیش پیشانی مغز پرداخته اند. حداقل هشت مطالعه نیز توسط PET و نشر واحد رایانه ای پوزیترون^۲ (SPECT) و fMRI صورت گرفته است [۲۶، ۲۸، ۲۹]. اکثریت این مطالعات که پس از TMS نیز انجام پذیرفته است هم در سطح قشر مغز و هم در سطح پایین تر از کرتکس (لیمبیک) در آزمودنی های سالم تغییراتی را نشان می دهد [۱۰، ۲۸].

در بیماران افسرده نیز چنین تغییراتی انجام شده است. به این معنا که TMS در ناحیه پیش پیشانی، تغییراتی در هر دو ناحیه فرونتال، لیمبیک و مناطق پارالیمبیک ایجاد نموده است [۲۹، ۱۷، ۳۰].

^۱ Positron emission tomography

^۲ Single Photon Emission Computed Tomography

گروه عبارت بر حسب شدت و ضعف علائم از صفر تا ۳ نمره گذاری می‌شود. پایایی آزمون در سال ۱۹۷۲ توسط بک با روش اسپیرمن- براون در حدود ۰/۹۳ گزارش شده است. تشکری و همکاران کارایی آزمون افسردگی بک را در دانشجویان غیرغربی خوب گزارش کردند و ضریب پایایی را حدود ۰/۷۸ محاسبه کردند. پایایی دو نیمه کردن مقیاس با استفاده از فرمول تصحیح اسپیرمن- براون ۰/۸ بدست آمده است [۳۵]. در ایران پورشهباز [۳۶] 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 ۰/۸۵ بود. در این پژوهش این پرسشنامه به منظور تعیین شدت افسردگی و به عنوان مقیاسی برای افتراق آزمودنی مورد استفاده قرار گرفت. این پرسشنامه از ۲۱ عبارت تشکیل شده است هر گروه عبارت بر حسب شدت و ضعف علائم از صفر تا ۳ نمره گذاری می‌شود.

محمدخانی و دابسون [۳۷] در یک نمونه ۳۵۴ نفری با میانگین سنی (۱۰/۶ ± ۳۳/۸) در دامنه ای از ۱۶ تا ۶۰ سال، از افرادی که تشخیص اختلال افسردگی اساسی داشتند و در زمان مطالعه در دوره بهبودی نسبی به سر می‌بردند، ضریب اعتبار کل BDI-II برای هر ۲۱ آیتم را ۰/۹۱۳ گزارش نمودند. ضریب همبستگی هر آیتم با کل پرسشنامه نیز از ۰/۴۵ تا ۰/۶۸ گزارش شد. ضریب آلفای کرونباخ پرسشنامه نیز بالای ۰/۹ بدست آمد. در خصوص روایی پرسشنامه نیز از دو روش تحلیل عاملی و روایی سازه استفاده شد. در تحلیل عاملی پرسشنامه، سه عامل استخراج شد که به ترتیب برابر با ۳۷/۴۳۶، ۴۳/۶۴۱، ۴۹/۲۳۲ بودند. این سه عامل عبارتند از:

- ۱- جسمانی - حیاتی
- ۲- شناختی - روانشناختی
- ۳- بدینی - احساس بی ارزشی

بودند و در آزمون بک نمره بالاتر از نقطه برش دریافت کرده بودند و جهت درمان به مطب های روانپزشکی و روانشناسی مراجعه کرده بودند. روش نمونه گیری تصادفی بود به گونه‌ای که ابتدا لیست همه بیمارانی که با شکایت از افسردگی به مراکز درمانی مراجعه می‌کردند تهیه و نفراتی که شماره فرد داشتند انتخاب شده و سپس مصاحبه بر مبنای SCID بعمل آمد و بیمارانی که تشخیص افسردگی اساسی عود کننده دریافت کردند آزمون افسردگی بک را تکمیل نموده و در صورتیکه نمره بالای نقطه برش دریافت کردند و تشخیص قطعی افسردگی اساسی عود کننده داشتند، بعنوان نمونه تحقیق وارد مطالعه شدند. حجم نمونه ۳۲ آزمودنی بود که به دو گروه آزمایش و کنترل (هر گروه ۱۶ آزمودنی) بصورت تصادفی اختصاص یافتند. در ابتدا و در انتهای درمان از هر دو گروه آزمون بک و مقیاس افسردگی همیلتون بعمل آمد.

ملاکهای ورود شامل: ۱- تشخیص قطعی اختلال افسردگی اساسی عودکننده را بر مبنای مصاحبه بالینی و SCID دریافت کرده باشند. ۲- دامنه سنی بین ۲۰ تا ۵۰ سال داشته باشند. ۳- داشتن نمره ۲۰ و بالاتر در مقیاس افسردگی بک (BDI-II). ۴- تحت درمان دارویی و روان درمانی باشند و ملاکهای خروج شامل 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 روان گردان ۴- باردار بودن ۵- داشتن فلز، پروتز ایمپلنت یا pacemaker قلبی بود. ابزارهای پژوهش عبارت بودند از:

۱- پرسشنامه افسردگی بک (BDI-II)

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 دابسون در هنجاریابی BDI-II استفاده شده است. این پرسشنامه از ۲۱ عبارت تشکیل شده است هر

۲- پرسشنامه همیلتون

مقیاس اصلی همیلتون در سال ۱۹۶۰ انتشار یافته و دارای حدود ۱۷ ماده در خصوص نشانه های افسردگی است و اساساً شدت بیماری بیماران را ارزیابی میکند. حدود امتیاز کلی آن صفر تا ۷۶ است. این مقیاس یک وسیله تشخیصی نیست و فقط برای بیمارانی استفاده می‌شود که قبلاً بعنوان مبتلایان به اختلال عاطفی (از نوع افسردگی) تشخیص داده شده اند. معیارها از مصاحبه با بیمار استنتاج میشود. ماده ها طوری منظور شده اند که احساس بیمار را در چند روز گذشته تا هفته گذشته یا کمی بیشتر ارزیابی کنند. روایی بالا، سادگی کاربرد، تأکید بر نشانگان بدنی افسردگی شدید و زمانی که جهت معرفی آن برای تحقیقات بالینی مصرف شد همگی دلایل کاربرد وسیع مقیاس همیلتون می باشند. اعتبار مقیاس همیلتون چندین بار بوسیله مطالعات همبستگی با استفاده از درجه بندی کلی مورد آزمایش قرار گرفته است.

۳- 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 پاسخ‌ها است و به همین دلیل مصاحبه‌گر در آسیب شناسی 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 [۳۸-۴۰]. 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 ۰/۵۲ و برای کل تشخیص‌های طول عمر ۰/۵۵ بود [۴۱].

۴- 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 کورتکس حرکتی را بر روی انسان نشان داد. اولین دستگاه تحریکاتی کمتر از یک پالس در هر ثانیه ایجاد می‌کرد. در سال ۱۹۹۳ هافلچ و همکاران ایده اثر برابر TMS و داروهای ضد افسردگی را مطرح کردند. کشورهایی مانند آلمان، انگلیس و آمریکا سازنده این دستگاه هستند. دستگاه مورد استفاده در این پژوهش Magstim ساخت کشور انگلیس می‌باشد و در آن از Coil (سیم پیچ) پروانه ای شکل (۸) استفاده شد. طول مدت هر تحریک ۲/۵ ثانیه و فرکانس هر تحریک ۲۰ HZ بود و شدت تحریک ۹۰٪ آستانه حرکتی^۱ (MT) بود که باتوجه به شواهد پژوهشی و براساس تصاویر مغزی چون ناحیه کورتکس دورسولترال پیش پیشانی درنیمکره چپ نقش چشمگیری در ایجاد افسردگی دارد لذا محل تحریک همین محل در نظر گرفته شد. طول دوره درمانی ۲۰ الی ۲۵ دقیقه بود و بیماران بمدت ۵ روز از شنبه تا چهارشنبه و بمدت ۲۰ جلسه تحریک مغناطیسی دریافت کردند در پژوهش حاضر داده های تحقیق با استفاده از آزمون خی دو، تحلیل کوواریانس، آزمون t و تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر تحلیل شدند.

یافته ها

در تحلیل آماری نتایج تأثیر هر یک از روشهای درمانی (درمان دارویی و روان درمانی) درگروه کنترل و (دارو درمانی، رواندرمانی و rTMS) درگروه آزمایش بطور جداگانه مورد تحلیل قرارگرفتند که نتایج در جداول ۱ و ۲ ارائه شده است.

¹ Motor Threshold

جدول ۱. مقایسه میانگین نمرات در گروه کنترل در شاخصهای افسردگی بک و همیلتون قبل و بعد مداخله

آزمون	میانگین قبل درمان	میانگین بعد درمان	مقدار t	درجه آزادی	سطح معنی داری
بک	۲۲/۶۸ ± ۴/۷۰	۱۶/۸۷ ± ۵/۶۱	۴/۱۱	۱۵	۰/۰۰۱
همیلتون	۲۰/۹۳ ± ۳/۵۶	۱۹ ± ۳/۳۰	۴/۵۸	۱۵	۰/۰۰۱

جدول ۲. مقایسه میانگین نمرات آزمونها در گروه آزمایش در شاخصهای افسردگی بک، همیلتون، قبل و بعد از مداخله

آزمون	میانگین قبل درمان	میانگین بعد درمان	مقدار t	درجه آزادی	سطح معنی داری
بک	۳۴/۰۶ ± ۹/۳۵	۱۵/۸۱ ± ۱۳/۲۱	۵/۵۴	۱۵	۰/۰۰۱
همیلتون	۲۴/۹۳ ± ۷/۶۷	۱۱/۲۵ ± ۴/۷۳	۸/۲۹	۱۵	۰/۰۰۱

نتایج نشانگر تاثیر معنی‌دار درمان (روان درمانی، دارودرمانی و rTMS) در شاخصهای مورد مطالعه (بک، همیلتون) می‌باشد ولی میزان بهبودی نسبت به گروه کنترل با توجه به شاخصها بیشتر است. برای بررسی موضوع تاثیر rTMS بر کاهش هر یک از علائم شناختی، جسمی و بدینی-بی‌ارزشی از مختصات روانسنجی پرسشنامه بک (دابسون-محمدخانی) [۳۷] استفاده گردید که در سه مشخصه شناختی، جسمی و بدینی-احساس بی‌ارزشی در قبل و بعد از مداخله آزمودنیها مقایسه شده که نتایج آن در جداول مشاهده می‌شود (جداول ۳ و ۴):

بررسی جداول بالا نشان می‌دهد که میانگین پس آزمون آزمودنی‌ها در شاخصهای افسردگی بک در گروه کنترل ($t = 4/11$ و $p \leq 0/001$) و هم در گروه آزمایش ($t = 5/54$ و $p \leq 0/001$) افسردگی همیلتون در گروه کنترل ($t = 4/58$ و $p \leq 0/001$) و هم در گروه آزمایش ($t = 8/29$ در مقایسه با پیش آزمون بطور معنی‌داری کاهش یافته است، بنابراین می‌توان گفت که روان درمانی و دارو درمانی در گروه کنترل توانسته اند بطور معنی داری نمره های آزمودنی را در شاخصهای افسردگی بک، همیلتون نسبت به قبل درمان کاهش دهد. همچنین در گروه آزمایش نیز

الف: شناختی

جدول ۳. نتایج T افتراقی در مولفه شناختی مقیاس افسردگی بک در دو گروه

گروه	تعداد	میانگین	F	t	درجه آزادی	سطح معنی داری
کنترل	۱۶	۱/۶۲ ± ۲/۱۵	۵/۱۵	-۳/۲	۳۰	۰/۰۰۳
آزمایش	۱۶	۶/۳۱ ± ۵/۳۳				

ب: جسمی

جدول ۴. نتایج T افتراقی مولفه جسمی مقیاس افسردگی بک در دو گروه

گروه	تعداد	میانگین	F	t	درجه آزادی	سطح معنی داری
کنترل	۱۶	۱/۸۷ ± ۲/۵۷	۵/۶۲	-۲/۸۵	۳۰	۰/۰۰۸
آزمایش	۱۶	۶/۲۵ ± ۵/۵۵				

ج: بدینی، بی‌ارزشی

جدول ۵. نتایج T افتراقی مولفه بدینی، بی‌ارزشی مقیاس افسردگی بک در دو گروه

گروه	تعداد	میانگین	F	t	درجه آزادی	سطح معنی داری
کنترل	۱۶	۰/۹۳ ± ۱/۷۶	۳/۴۸	-۴/۴۸	۳۰	۰/۰۰۱
آزمایش	۱۶	۵/۲۵ ± ۳/۴۱				

(MT) بود و در هر جلسه در فاز فعال ۳۰۰۰ پالس در هر جلسه به بیمار ارائه می شد. تعداد ۳۰۱ نفر در پایان پژوهش مورد بررسی قرار گرفت که ۱۵۵ نفر در گروه آزمایش (TMS) و ۱۴۶ در گروه کنترل (Sham) بودند که اختلاف دو گروه در قبل از مداخله در مقیاس همیلتون ۱۷ و ۲۴ امتیازی معنادار نبود ولی در بعد از مداخله اختلاف دو گروه در پایان هفته چهارم و در پایان هفته ششم معنی دار بود که این یافته های پژوهش جامع نشان می دهد TMS در درمان افسردگی موثر است. در پژوهش حاضر نیز درمان TMS با دارو درمانی و روان درمانی همراه بوده است، که مقایسه نتایج نهایی دو گروه آزمایش و گروه کنترل نشان می دهد که اختلاف دو گروه معنادار می باشد.

از طرفی مطالعاتی وجود دارد که نشان می دهد تاثیر rTMS با پلاسبو (Sham) برابر است بعبارتی دیگر تاثیر اختصاصی در درمان علائم افسردگی نداشته است که با مطالعه حاضر هماهنگ نمی باشد [۲۴، ۴۳]. بعنوان مثال در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۵ چاپ گردید، جنیفر^۲ ۶ مطالعه با مشخصات مشترک از سال ۱۹۹۶ تا سال ۲۰۰۳ را در یک مقاله مروری بررسی نمود و گزارش نمود [۴۴] که در ۲ مطالعه به طور معناداری بین گروهی که TMS دریافت می کردند و گروه کنترل (پلاسبو یا Sham) تفاوت وجود داشت و در ۴ مطالعه دیگر اختلاف معناداری وجود نداشت به عبارتی دیگر TMS در ۲ پژوهش، به طور مشخص در درمان افسردگی موثر بوده و در ۴ پژوهش دیگر درمان با TMS نتوانسته بود که اثرات معنادار یا مشخص درمانی در درمان افسردگی بگذارد.

پژوهش حاضر با ۳۲ نمونه و تحریک مغناطیسی با ۹۰٪ آستانه حرکتی (MT) و طول مدت تحریک ۲/۵ ثانیه و با فرکانس ۲۰ HZ بمدت ۲۰ جلسه (۵

در بررسی جداول فوق مشاهده می کنیم که در مقیاس شناختی ($t = -۳/۲$ ، $df = ۳۰$ و $p = ۰/۰۰۳$)، در مقیاس جسمی ($t = -۲/۸۵$ و $df = ۳۰$ ، $p = ۰/۰۰۸$) و در مقیاس بدینی - احساس بی ارزشی ($t = -۴/۴۸$ و $df = ۳۰$ ، $p = ۰/۰۰۱$) تفاوت دو گروه معنی دار می باشد پس می توان گفت با اضافه شدن درمان rTMS به درمانهای معمول (روان درمانی و دارو درمانی) بطور معنی داری علائم مولفه های جسمی ($p \leq ۰/۰۰۸$ و $t = -۲/۸۵$)؛ شناختی ($p \leq ۰/۰۰۳$) و بدینی، بی ارزشی ($t = -۳/۲$ و $p \leq ۰/۰۰۱$) را کاهش داده است، البته این مولفه نسبت به دو مولفه بالا بیشتر کاهش پیدا کرده است.

بحث

پژوهش حاضر نشان داد اضافه کردن rTMS به درمانهای معمول میزان افسردگی را با توجه به شاخص بک و مقیاس همیلتون بطور معنی داری کاهش داده است ($p \leq ۰/۰۰۱$ و $t = ۵/۵۴$) و ($p \leq ۰/۰۰۱$ و $t = ۸/۲۹$) در مطالعات بزرگی که در ۲۳ مرکز در آمریکا، کانادا و استرالیا در فاصله ژانویه ۲۰۰۴ تا آگوست ۲۰۰۵ تحت نظر FDA صورت گرفت، تعداد ۳۲۵ نفر برای ۲ گروه آزمایش (TMS) و کنترل (Sham) انتخاب شد [۴۲].

بعد از تایید افسردگی آزمودنیها توسط MADRS^۱ و همیلتون ۱۷ و ۲۴ امتیاز، این افراد وارد پژوهش شدند. این پژوهش دارای ۳ مرحله بود که در مرحله اول در یک هفته اول هیچ درمانی نگرفتند در مرحله بعد از آن ۶ هفته درمان TMS به صورت روزانه می گرفتند (۳۰ جلسه) و بعد در عرض ۳ هفته بعدی (مرحله سوم) تنها ۲ جلسه در هفته TMS دریافت کرده و یک داروی ضد افسردگی در این ۳ هفته می گرفتند. شدت جریان ۱۲۰٪ آستانه حرکتی

² Jennifer

¹ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

درمان هر هفته از هر دو گروه آزمون بک گرفته می‌شد با مشاهده و بررسی نتایج آن متوجه می‌شویم، علیرغم اینکه میانگین نمرات بک در قبل درمان در گروه آزمایش بیشتر از گروه کنترل بوده ولی با توجه به درمان rTMS میانگین هفتگی نمرات گروه آزمایش کاهش بیشتری نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. این کاهش نمره بخصوص در پایان هفته دوم بعد از درمان وضوح بیشتری دارد، که با نتایج پژوهش پاسکال لئون و تعداد دیگری از پژوهشها مشابه می‌باشد [۱۰ و ۳۱]. در پایان درمان نیز همانطور که گفته شد اختلاف دو گروه در مقیاس افسردگی بک معنادار است، که نشان از تاثیر rTMS در همراهی با سایر درمانها می‌دهد. میانگین مقیاس افسردگی همیلتون هم در گروه کنترل و در گروه آزمایش در بعد درمان نسبت به قبل از درمان کاهش یافته است که این تفاوت هم در هر دو گروه معنی دار است.

نتیجه گیری

پژوهش حاضر نشان داد که اضافه شدن درمان TMS به سایر درمانها بطور عموم در کاهش علائم و نشانه‌ها و بطور اخص در کاهش مولفه‌های شناختی، جسمی و بدبینی-احساس بی‌ارزشی بیماری افسردگی اساسی عودکننده مقاوم به درمان موثر خواهد بود.

روز در هفته و با زمان ۲۰ دقیقه) صورت گرفته است. در مقایسه با کسانی که تاثیر تحریک مغناطیسی TMS را با Sham برابر دانسته اند متوجه می‌شویم: جلسات درمان ۱۰ جلسه بوده و یا تحقیق لو و همکاران فرکانس تحریک ۱۰ HZ و تعداد جلسات درمانی ۱۰ جلسه گزارش شده است و یا در تحقیق مانس و همکاران تعداد جلسات درمانی ۵ روز بوده است. آزمونهای استفاده شده در این پژوهش ۳۲ نفر بوده در حالیکه تست استفاده شده در تحقیق آقای بوتروس همیلتون و تعداد نفرات ۲۲ بوده است. تست استفاده شده در تحقیق آقای لو، همیلتون و مادرس بوده و تعداد نفرات آزمودنی ۱۹ نفر بوده است. تست استفاده شده در تحقیق آقای مانس و همکاران همیلتون و تعداد نفرات آزمودنی ۲۰ نفر بوده است [۲۲ و ۴۳].

احتمالا یکی دیگر از دلایل عدم هماهنگی مطالعه حاضر با مطالعات فوق الذکر میتواند مربوط به اضافه شدن رواندرمانی به rTMS دانست. در این مطالعه ۱۲ جلسه منظم روان درمانی برای آزمودنیها در کنار جلسات rTMS گذاشته شده بود که در مطالعات فوق از این روش درمانی استفاده نشده است. قابل ذکر است نمیدانیم این اثر مربوط به ترکیب این دو روش درمانی (روان درمانی + rTMS) است یا به تنهایی با rTMS این اثر مشهود بود. در پژوهش حاضر هم در گروه کنترل و هم در گروه آزمایش مقیاس افسردگی بک و همیلتون کاهش نشان می‌دهد ولی کاهش در این مقیاسها در گروه آزمایش چشمگیرتر است و از طرفی میانگین پرسشنامه عملکرد اجتماعی در هر دو گروه افزایش دارد ولی باز مقدار این افزایش در میانگین گروه آزمایش بارزتر است.

در این پژوهش میانگین مقیاس افسردگی بک در گروه کنترل و آزمایش در قبل از درمان نسبت به بعد از درمان کاهش یافته است که این تفاوت در هر دو گروه در قبل و بعد از درمان معنی دار است. همانطور که قبلا در روش اجرا گفته شد در پایان

References

- 1- Parker GA, Roy KL. Adolescent depression: A review. *Australian & New Zealand J of Psych.* 2001 Feb; 35(5): 572-580.
- 2- Murray CJ, Lopez AD. *The Global Burden of Disease.* Geneva, World Health Organization. *Lancet.* 1996 Jun; 349:1269-1276.
- 3- Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Text book of Psychiatry*, 8th ed. United States. 2008; 211-232.
- 4- Drevets WS, Price JL, Simpson JR, Todd RT. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *J Nature.* 1997 Dec; 386: 824-27.
- 5- Baxter JR, Schwartz GM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze MD, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three type of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 May; 46: 243-250.
- 6- Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. Functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci.* 1998 Jul; 12: 3628-41.
- 7- Baxter MG, Parker GA, Lidner CC, Izquierdo AD, Murray EA. Control of response selection by reinforce value requires interaction of Amygdale and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2000 Aug; 20: 4311-4319.
- 8- Marcolin MA, Padberg FA. *Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders*, Switzerland. Karger publishing. 2007 Sep; 24(8): 34-45.
- 9- Barker AC, Jalinous RE, Freetonl CA. Non Invasive stimulation of the human motor cortex. *Lancet.* 1985 Oct; 30(1):1106-1107.
- 10- George MS, Nahas ZA, Molloy MN, Speer AA, Oliver NC, Arana XB. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Neuroscience.* 2000 Nov; 112(8): 373-382.
- 11- Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation. a review. *Clin Neuropsych.* 2001 Feb; 112: 1367-1377.
- 12- Wassermann EM, Cohen LG, Flatman SS, Chen RA, Hallet MN. Seizures in healthy people with repeated safe trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet.* 1996 Dec; 347: 852.
- 13- George MS, Belmaker RA. *Transcranial magnetic simulation in clinical psychiatry*; United States of America. American Psychiatric Publishing, Inc (APPI). 2007 Aug; 5:113-152.
- 14- Marcolin MA, Padberg FA. *Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders*, Switzerland. Karger publishing. 2007 Jul; 23: 84-96.
- 15- Lisanby SH. Update on Magnetic Seizure Therapy (MST): A novel form of convulsive therapy. *J ECT.* 2002 Aug; 18: 182-188.
- 16- Davidson RJ, Shackman AJ, Maxwell JS. Asymmetries in face and brain related to emotion. *Trends in Cogn Science.* 2004 Mar; 8(9): 389-391.
- 17- Teneback CC, Nahas Z, Speer AM. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily prefrontal TMS. *J Neuropsych Clin Neurosci.* 1999 Nov; 11: 426-35.
- 18- Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psych.* 2001 Feb; 62 (supple 16): 10-17.
- 19- Burt TD, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric application of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002 Jun; 5: 73-103.
- 20- Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus LM. Transcranial magnetic stimulation in treatment of depression. *Am J Psychiatry.* 2003 Dec; 160: 835-845.
- 21- Holtzheimer PE, Avery DH, Schlaepfer TT. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Br J of Psych.* 2004 Jul; 184: 541-5.
- 22- Kozel FA, Nahas ZN, George MS. How coil –cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressive response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry clin Neurosci.* 2002 Mar; 12: 376-384.

- 23- Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT. Frequency dependence of antidepressant responses to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*. 1999 Nov; 46: 1603-1613.
- 24- Loo CK, Mitchell PH. Double blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *AM J Psych*. 1999 Dec; 156: 946-948.
- 25- Paus TM, Zatorre RJ, Hoflen NM, Caramanos ZN, Gotman JB. Time-related changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory vigilance task. *Cogn Neurosci*. 1997 Sep; 9: 392-408.
- 26- Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psych*. 2000 Nov; 48: 1133-41.
- 27- Mottaghy FM, Hungs MN, Brugmann MB. Facilitation of picture naming after rTMS. *Neurology*. 2003 Jun; 53: 1806-12.
- 28- Nahas Z, Teneback CT, Kozel AF, Speer AM, DeBrux C, Molloy MA. Brain effects of transcranial magnetic stimulation delivered over prefrontal cortex in depressed adults: The role of stimulation frequency and distance from coil to cortex. *J Neuropsych Clin Neurosci*. 2001 Feb; 11: 426-435.
- 29- Zheng XM. Regional cerebral blood flow changes in drug-resistant depressed patients following treatment with transcranial magnetic stimulation: *Psych Res Neuroimaging*. 2000 Mar; 100: 75-80.
- 30- Feinsod M, Kreinin B. Preliminary evidence for a beneficial effect of low frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depression and anxiety*. 1998 May; 7: 65-68.
- 31- Pascual LA, Rubio BN, Pallardo FA, Catala MO. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. *Lancet*. 1996 Aug; 384:233-237.
- 32- Klein E, Kreinin C, Chistyakov A. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow rTMS in Major depression: a double-blind controlled study. *Archives of General Psych*. 1999 Nov; 56: 315-320.
- 33- Berman RM, Narasimhan MN, Sanacora GA, Miano AP, Hoffman RE, Charney XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*. 2000 Sep; 47: 332-337.
- 34- Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, Figueras S, Dunn RT, et al. Cognitive effects of 1 and 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000 Apr; 13(2): 119-24.
- 35- Posht Mashhadi M. The efficacy of cognitive, behavioral therapy in pain disorder [dissertation], Iran Unive; 2001. (Full text in Persian)
- 36- Pour Shahbaz A. Relation between evaluation of life event stress range and personality type in blood cancer [dissertation]. Iran Unive; 1993. (Full text in Persian)
- 37- Dapson K, Mohammadkhani P. Performance and performability of Persian form of Structured Clinical Interview for DSMIV-TR (SCID). *J of Advances in cognitive science*. 2006 Jun; 8(1):10-22. (Full text in Persian).
- 38- First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders. American psychiatric press, 1997: 156-170.
- 39- Martin CS, Pollock NK, Bukstein OG; Lynch KG. Inter-rater reliability of the SCID alcohol and substance use disorders section among adolescents. *Drug and alcohol dependence*. 2000 Aug; 59(2): 173-176.
- 40- Frankenburg H, Zanarini M, Mary C, Frances R. Attainment and maintenance of reliability of Axis I and II disorders over the course of a longitudinal study. *Comprehensive Psych*. 2001 Dec; 42 (5): 369-374.
- 41- Sharifi V, Asadi SM, Mohammadi MR, Amini H, Shahrivar K, Zabani H, et al. Performance and performability of Persian form of Structured Clinical Interview for DSMIV-TR (SCID). *Advances in Cognitive Sciences*. 2004 Jul; 1, 2: 10-22. (Full text in Persian)

- 42- Oreardon JP, Janicak PG, George MS, Sackeim HA. Efficacy and safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the acute treatment of Major Depression. *Biol Psych*. 2007 Aug; 62: 1208-1216.
- 43- Manse FA, Jorge RA. A control study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr*. 2001 Jun; 13: 225-231.
- 44- Jennifer LH, Couturier NH. Efficacy of Rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psych Neuroscience*. 2005 Mar; 30(2): 83-90.

Archive of SID