

Effectiveness of Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Anhedonia and Depression Symptoms in Major Depressive Disorder Patients

Kazemi, R., Ghazanfari, *F., Gholamrezaei, S.

اثربخشی تحریک مکرر دوطرفه مغناطیسی فراجمجمه‌ای بر بی‌لذتی و علائم افسردگی در مبتلایان به افسردگی اساسی

رضا کاظمی^۱، فیروزه غضنفری^۲، سیمین غلامرضایی^۳

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۸/۰۹

Abstract

Introduction: The aim of this study was to investigate the effectiveness of a bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on anhedonia among patients with MDD.

Method: In a randomized controlled trial study with pre-post test design and control group among referred MDD patients to Atieh Clinical Neuroscience Center, a total sample of 58 patients were selected and were randomized into two experimental and control groups. The experimental group patients were received 10 sessions of a 10-Hz rTMS on the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and a 1-Hz rTMS on the right DLPFC. Control group received a sham rTMS. The Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) were used to evaluation participants both before and after treatment.

Results: Results of a Multivariate Analysis of Covariance showed that a bilateral rTMS significantly decreased the mean scores for anhedonia and depression symptoms in the experimental group than control.

Conclusion: This study indicated that rTMS could be considered as an effective approach in the treatment of anhedonia and depression symptoms of the MDD patients.

Keywords: anhedonia, transcranial magnetic stimulation, major depressive disorder .

چکیده

مقدمه: هدف پژوهش حاضر بررسی اثربخشی تحریک دوطرفه مکرر مغناطیسی فراجمجمه‌ای (rTMS) بر بی‌لذتی و نشانه‌های افسردگی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی بود.

روش: این مطالعه کار آزمایشی بالینی از نوع پیش‌آزمون پس‌آزمون با گروه کنترل بود. از میان بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه‌کننده به مرکز علوم اعصاب آتیه از دی ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶، ۵۸ نفر به صورت تصادفی انتخاب شدند. سپس به طور تصادفی در دو گروه آزمایش و کنترل قرار گرفتند. گروه آزمایش به مدت ۱۰ جلسه rTMS را بر روی قشر پشتی جانبی پیش‌پیشانی چپ (DLPFC) با فرکانس ۱۰ هرتز و بر روی قشر DLPFC راست با فرکانس ۱ هرتز دریافت کردند. گروه کنترل نیز rTMS ساختگی را دریافت کردند. بیماران از طریق مقیاس خوش‌حالی اسنیت همیلتون، مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون در قبل و در بعد از درمان ارزیابی شدند.

یافته‌ها: نتایج تحلیل کوواریانس چندمتغیره نشان داد که تحریک دوطرفه rTMS به گونه معنادار باعث کاهش نمرات میانگین بی‌لذتی و نشانه‌های افسردگی در افراد نمونه می‌شود. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که rTMS می‌تواند به عنوان یک رویکرد مؤثر برای درمان بی‌لذتی و نشانگان افسردگی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: بی‌لذتی، تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای، rTMS، اختلال افسردگی اساسی.

مقدمه

بی‌لذتی^۱ از دست دادن لذت و فقدان واکنش به محرک-های لذت‌بخش تعریف می‌شود. بی‌لذتی به عنوان یکی از دو علامت اصلی تشخیص اختلال افسردگی اساسی^۲ در ویرایش پنجم راهنمای تشخیصی آماری اختلالات روانی (DSM-V) در نظر گرفته شده است (۱). علاوه بر اختلالات خلقی و اسکیزوفرنی، بی‌لذتی در بین بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون (۲)، سوء‌مصرف مواد (۳)، آلزایمر (۴) و اختلالات خوردن (۵) شایع می‌باشد. بی‌لذتی پیش‌بینی کننده نتایج درمانی ضعیف در طی ۱۲ ماه بعد از درمان است (۶) و جزء علائم باقیمانده بعد از درمان می‌باشد (۷). در طی ۵۰ سال گذشته عمده داروهای ضدافسردگی مونوآمین‌ها بوده‌اند که نیازمند صرف ۲ الی ۴ هفته یا بیشتر برای ایجاد بهبودی معنادار بالینی در علائم بیماران افسرده می‌باشند (۸) و علاوه بر این برخ گزارش‌ها حاکی از این است که بیماران نرخ بهبودی^۳ پایینی (در حدود ۳۰ درصد) با مصرف آنها داشته‌اند (۹). بر اساس دلایل فوق در طی چند سال گذشته پژوهشگران به دنبال روش‌های درمانی مؤثرتر دیگر بوده‌اند (۱۰، ۱۱). شواهد قابل‌توجهی وجود دارد که نشان‌دهنده درگیر بودن ناقل عصبی گلوتامات در پاتوفیزیولوژی افسردگی است. مطالعات بر این امر دلالت دارند که آنتاگونیست‌های گیرنده ان متیل دی اسپارتیک اسید^۴ نقش مهمی را در درمان افسردگی ایفا می‌کنند (۸، ۱۲، ۱۳). در واقع بیماران مبتلا به افسردگی افزایش معناداری در سطوح سرم گلوتامات در مقایسه با آزمودنی‌های سالم گروه کنترل دارند (۱۴، ۱۵). چندین مطالعه بالینی و پیش‌بالینی^۵ نشان داده‌اند که آنتاگونیست-های ان متیل دی اسپارتیک اسید مانند کتامین^۶، ممانتین^۷ و آماتادین^۸ اثرات ضدافسردگی دارند (۱۶-۱۹). در طی سال‌های اخیر چندین مطالعه دارویی با تأکید بر نقش ملاتونین و گلوتامات بر روی بی‌لذتی متمرکز شده‌اند. مارتینوتی و همکاران در مطالعه خود به مقایسه اثربخشی آگوماتین^۹ و ونلافاکسین^{۱۰} بر روی بی‌لذتی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی پرداختند. بیماران درمان شده با آگوماتین کاهش بیشتری را نسبت به گروه دیگر در کاهش علائم بی‌لذتی نشان دادند (۲۰). نقش گلوتامات در بی‌لذتی نیز در چندین مطالعه به اثبات رسیده است. بلوکه

کردن جذب گلوتامات آستروسیتیک^{۱۱} در قشر پیش‌پیشانی باعث ایجاد بی‌لذتی می‌شود (۲۱)، همچنین سطوح گلوتامات در بازال گانگلیای نیمکره چپ با بی‌لذتی و کندی روانی حرکتی مرتبط است (۲۲). هیووس و همکاران نشان دادند که ممانتین باعث بهبودی بی‌لذتی، بهنجار شدن سطوح کورتیکوسترون و افزایش سطوح BDNF در نواحی پیش‌پیشانی می‌شود (۲۳).

علی‌رغم پیشرفت‌های فوق در حیطه روان‌داروشناختی، داروهای روان‌پزشکی دارای یک مشکل عمده هستند، آن‌ها با تغییر دادن نوروشیمی در بخش گسترده‌ای از نواحی مغز باعث می‌شوند نواحی که با بیماری افسردگی مرتبط نیستند تحت تأثیر قرار بگیرند. درحالی‌که رویکردهای درمانی متمرکز و هدف محور قادر هستند شبکه‌های عصبی خاصی از مغز را که با پاتولوژی بیماری مرتبط هستند را تحت تأثیر قرار بدهند، این رویکرد باعث می‌شود که اثربخشی درمانی بیشتر و کمک بهتری به بیماران مقاوم به درمان شود. به عبارتی دیگر در حالی‌که رویکردهای درمانی کنونی برای بیماری افسردگی این بیماری را به عنوان یک اختلال مرتبط با بدکاری کلی مغز در نظر می‌گیرند، درمان‌های جدیدتر و مطلوب‌تر متأثر از این تفکر هستند که اختلال افسردگی با یک شبکه عصبی خاص (شبکه قشری- لیمبیک- تالامیک- مخمط^{۱۲}) در مغز مرتبط است (۲۴). این مفهوم‌سازی جدید باعث شده است که ایده‌های جدیدی برای درمان بیماری افسردگی مبتنی بر تغییر شبکه عصبی خاصی از مغز شکل بگیرد. روش‌های تحریک مغزی این قابلیت را دارند که به صورت تخصصی یک ناحیه از مغز را هدف قرار بدهند. تحریک مکرر

- 1- anhedonia
- 2- Major Depressive Disorder
- 3- remission rate
- 4- N-Methyl-D-aspartic acid
- 5- pre-clinical
- 6- Ketamine
- 7- Memantine
- 8- Amantadine
- 9- agomelatine
- 10- Venlafaxine
- 11- astrocytic
- 12- cortical-limbic-thalamic-striatal network

به‌نحار نمود اما تغییری در CEN ایجاد نکرد (۲۸). در مطالعه‌ای دیگر تحریک قشر پشتی جانبی پیش‌پیشانی به‌عنوان یکی از نواحی اصلی شبکه اجرایی مرکزی با فرکانس پایین باعث بازداری‌زدایی فعالیت حالت پیش فرض مغز گردید (۲۹). بنابراین تحریک یکی از نواحی شبکه‌های مغزی با rTMS باعث تغییر در عملکرد همان شبکه مغزی و یا شبکه‌های مغزی دیگر می‌شود. اخیراً مطالعات تصویربرداری عصبی کاهش فعالیت در مدار پاداش را بخصوص در نواحی نظیر هسته آکامبسن^۶ و سینگولیت قدامی^۷ (ACC) در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی نشان می‌دهند (۳۰). تحلیل آزمودنی‌های سالم دارای ویژگی بی‌لذتی، بیماران افسرده‌ای که بی‌لذتی ندارند و بیماران افسرده دارای سطوح مختلف بی‌لذتی نشان می‌دهد که شدت بی‌لذتی با نقص در فعالیت استریاتوم شکمی (شامل هسته آکامبسن) و فعالیت زیاد نواحی شکمی میانی قشر پیش‌پیشانی^۸ و قشر فوق کاسه چشمی^۹ مرتبط است (۳۱).

چندین مطالعه اخیراً نشان داده‌اند که تحریک عمقی مغز در هر یک از دو ناحیه نامبرده باعث بهبود یافتن بی‌لذتی در بیماران مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان می‌گردد (۳۲). با توجه به اینکه rTMS قادر به تحریک شبکه مغزی مرتبط با بی‌لذتی است و همچنین بر روی ناقل عصبی گلوتامات در افسردگی و بی‌لذتی مؤثر است می‌توان فرض کرد که تحریک دوطرفه DLPFC می‌تواند باعث کاهش بی‌لذتی و علائم افسردگی در بیماران مبتلا به MDD شود.

روش

طرح پژوهش: طرح مطالعه حاضر از نوع نیمه آزمایشی پیش‌آزمون-پس‌آزمون با گروه کنترل بود.

آزمودنی‌ها: جامعه آماری این پژوهش شامل کلیه بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه‌کننده به کلینیک آتیه در فاصله دی ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶ بودند که از میان آنها

مغناطیسی فراجمجمه‌ای (rTMS) به‌صورت کاملاً کانونی قادر است یک ناحیه از مغز را تحریک نماید.

rTMS به دو دلیل می‌تواند به عنوان یک درمان بالقوه برای بی‌لذتی مطرح شود، rTMS هم می‌تواند بر روی شبکه‌های عصبی مرتبط با بی‌لذتی اثر بگذارد و هم می‌تواند بر روی ناقل عصبی گلوتامات که با بی‌لذتی مرتبط هستند اثرگذار باشد.

اخیراً مطالعات نشان داده‌اند که rTMS باعث تغییراتی در گلوتامات در بیماران مبتلا به افسردگی می‌شود (۲۵). یانگ و همکاران نشان دادند که rTMS با فرکانس ۱۰ هرتز بر روی قشر پیش‌پیشانی جانبی چپ در طی ۱۵ روز متوالی باعث افزایش سطوح گلوتامات نسبت به خط پایه (۱۱ درصد) و بهبودی شدت علائم افسردگی (کاهش ۶۸ درصدی بر اساس نمرات مقیاس افسردگی همیلتون) می‌شود. پاسخ‌دهندگان به درمان در مقایسه با افرادی که به درمان پاسخ ندادند افزایش سطوح گلوتامات را در ناحیه تحریک داشتند (۲۶). مطالعات انجام‌شده بر روی افراد سالم نیز دلالت بر این دارند که rTMS با فرکانس بالا بر روی قشر پشتی جانبی پیش‌پیشانی باعث تغییر در فعالیت نورون‌های گلوتاماترژیک می‌شود. تغییر در گلوتامات فقط منحصر به ناحیه تحریک نبوده و گلوتامات در قشر پشتی جانبی راست پیش‌پیشانی و قشر سینگولیت چپ نیز افزایش می‌یابد. تغییر در سطوح گلوتامات نیز وابسته به سطوح آن قبل از تحریک است. آزمودنی‌هایی که غلظت گلوتاماترژیک پایینی داشتند بعد از جلسات rTMS افزایش گلوتامات را تجربه نمودند (۲۷).

rTMS علی‌رغم اینکه قابلیت تغییر دادن سطوح گلوتامات را دارد از طرفی دیگر امکان ایجاد تغییر در فعالیت شبکه‌های مغزی نظیر «شبکه حالت پیش‌فرض»^۲ مغز و «شبکه اجرایی مرکزی»^۳ مغز را دارد. تحریک قشر پشتی جانبی پیش‌پیشانی چپ باعث تغییر در ارتباطات کارکردی^۴ شبکه حالت پیش‌فرض و شبکه اجرایی مرکزی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی می‌شود. در مطالعه لیستون و همکاران در خط پایه، ارتباطات کارکردی به‌صورت نابهنجاری در شبکه حالت پیش‌فرض بالا و در شبکه اجرایی مرکزی پایین بود و ارتباطات بین این دو شبکه نیز تغییر کرده بود. TMS ارتباطات زیاد در ساب جنوال^۵ را

1- Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

2- Ventromedial Prefrontal Cortex

3- Orbitofrontal Cortex

4- Default Mode Network

5- Central Executive Network

6- functional connectivity

7- Subgenual

8- Nucleus Accumbens

9- Anterior Cingulate

پژوهش احمدی فروشانی و عریضی نیز ضریب آلفای کرونباخ این پرسشنامه ۰/۸۵ گزارش شد (۳۶).

۲- مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون (HDRS): این مقیاس شامل ۱۷ آیتم است که نشانه‌های رفتاری، جسمانی و ذهنی افسردگی را می‌سنجد. در سال ۱۳۶۵ دکتر مهریار و موسوی نسب این پرسشنامه را به فارسی ترجمه و برای استفاده آماده نمودند. در برخی از بررسی‌ها نقطه برش ۱۶ برای این مقیاس در نظر گرفته شده است. در بررسی‌های پیشین توسط هامیلتون پایایی آن از طریق ضریب همبستگی بین ارزیاب از ۰/۹۰ تا ۰/۹۴ گزارش شده است. اعتبار مقیاس از طریق همبستگی با سایر ابزارها از ۰/۶۰ تا ۰/۸۴ و اعتبار سنجش درونی از ۰/۸۴ تا ۰/۹۰ بوده است. غرابی، مهریار و مهرابی ضریب پایایی این مقیاس را با مقیاس درجه‌بندی اضطراب همیلتون با استفاده از روش باز آزمایی ۰/۸۵ و ۰/۸۹ گزارش نمودند (۳۷).

روند اجرای پژوهش: آزمودنی‌ها از طریق نرم‌افزار تصادفی ساز به دو گروه آزمایش (۳۳ نفر) و گروه کنترل (۲۵ نفر) تقسیم شدند. بعد از دریافت رضایت‌نامه آگاهانه از شرکت‌کنندگان، گروه آزمایش به مدت ۱۰ جلسه تحریک مغناطیسی دوطرفه را دریافت کردند و گروه کنترل نیز rTMS ساختگی را به مدت ۱۰ جلسه دریافت کردند بدون اینکه واقعاً تحریکی ارائه گردد. در فرآیند اجرای پژوهش ۶ نفر (۴ نفر از گروه کنترل و ۲ نفر از گروه آزمایش) به دلایل شروع درمان جدید، اثرات جانبی و عدم رعایت شرایط زمانی از فرآیند مطالعه و تجزیه و تحلیل داده‌ها خارج شدند. بنابراین، تعداد نمونه به ۵۲ نفر (۳۱ نفر گروه آزمایش؛ ۲۱ نفر گروه کنترل) کاهش یافت.

rTMS با دستگاه Neuro-MS (Neurosoft, Russia) و با یک سیم‌پیچ ۸ شکل که به مجهز به سیستم خنک‌کننده بود، اجرا شد. آستانه حرکتی به‌عنوان حداقل شدت لازم برای تحریک قشر حرکتی که باعث انقباض در ماهیچه دورکننده کوتاه شست^۲ شود، تعریف گردید. تحریک بایستی باعث انقباض در ماهیچه APB از هر ۱۰ تلاش در ۵ تلاش می‌شد. مکان قرار دادن سیم‌پیچ (تحریک) ناحیه F3 و F4 بر اساس سیستم بین‌المللی ۲۰-۱۰ بود. تحریک بر

۵۸ نفر (۳۳ زن و ۲۵ مرد) به روش نمونه‌گیری در دسترس و بر اساس ملاک‌های ورود و خروج انتخاب شدند. ملاک‌های ورود عبارت بودند از: دامنه سنی بین ۱۸ الی ۷۰ سال، تشخیص اختلال افسردگی اساسی بر اساس نسخه‌ی پنجم تجدیدنظر شده‌ی راهنمای تشخیصی و آماری انجمن روان‌پزشکی آمریکا توسط روان‌پزشک، پر کردن فرم رضایت آگاهانه، تحت درمان بودن زیر نظر یک روان‌پزشک، داشتن نمره ۱۴ و بالاتر از آن در مقیاس افسردگی بک (BDI-II)، عدم نیاز به تغییر داروها در فرآیند درمان. معیارهای خروج مطالعه نیز عبارت بودند از: همبودی با سایر اختلالات، سابقه درمان با rTMS برای درمان هر اختلالی، ضربان‌ساز قلبی^۱، افزایش خطر تشنج به هر دلیلی از قبیل افزایش فشار درون جمجمه‌ای، سابقه صرع یا تشنج در خویشاوندان درجه اول، فلز در سر یا سابقه ضربه به سر، زنان حامله یا شیرده، بیماری‌هایی که با خطر خودکشی مواجه هستند.

ابزار

۱- مقیاس خوش‌حالی اسنیت همیلتون (SHAPS)^۲: این مقیاس در سال ۱۹۹۵ توسط اسنیت و همکاران طراحی شد و ۱۴ عبارت دارد که ظرفیت و توانایی کسب لذت را می‌سنجد (۳۳). آزمودنی با خواندن هر عبارت، در یک طیف چهارگزینه‌ای، میزان موافقت یا مخالفت خود را با هر عبارت، نشان می‌دهد. ارزش گزینه‌های اول و دوم برابر با ۱ و گزینه‌های سه و چهار برابر صفر می‌باشد. بنابراین دامنه نمرات فرد پاسخگو بین ۱۴-۰ است که نمرات بالاتر نشان‌دهنده فزونی ناخوش‌حالی است. اسنیت و همکاران پایایی این پرسشنامه را به روش دونیمه سازی ۰/۷۴ و به روش آلفای کرونباخ ۰/۸۵ گزارش نمودند (۳۳). همچنین در پژوهش آنان اعتبار محتوایی پرسشنامه بررسی و مورد تأیید قرار گرفت و روایی به روش تحلیل عاملی نیز حاکی از وجود ۴ زیر مقیاس برای این ابزار بود. ترجمه و انطباق این مقیاس، در ایران توسط کاویانی و محیط صورت گرفته و مطالعات مقدماتی آن حاکی از روایی و پایایی نسبی آن است (۳۴). اعتبار همگرایی پرسشنامه با استفاده از سنجش ضریب همبستگی این پرسشنامه با مقیاس افسردگی بک، ۰/۸۰ و با مقیاس ناامیدی بک ۰/۷۳ محاسبه شد (۳۵). در

1- pacemaker

2- Snaith-Hamilton Pleasure Scale

3- Abductor Pollicis Brevis

پایه در نظر گرفته شد. نسبت پاسخ‌دهندگان بر اساس HRSD در گروه آزمایش (۱۵ نفر از ۳۱ نفر، ۴۸٪) و در گروه کنترل (۴ نفر از ۲۱ نفر، ۱۹٪) بود. همچنین نتایج آزمون X^2 نشان داد که این تفاوت در میزان پاسخ‌دهی بین گروه‌ها به لحاظ آماری معنادار است ($P=۰/۰۳۱$ ، $X^2=۴/۶۵$).

میزان بهبودی: میزان بهبودی بر اساس کاهش نمرات به ۷ و زیر آن در نمرات HRSD در جلسه پایانی نسبت به خط پایه در نظر گرفته شد. نسبت بهبود یافتگان بر اساس HRSD در گروه آزمایش (۱۰ نفر از ۳۱ نفر، ۳۲٪) در مقایسه با گروه کنترل (۱ نفر از ۲۱ نفر، ۵٪) به طور معناداری بیشتر بود ($P=۰/۰۱۷$ ، $X^2=۵/۶۷$).

شاخص‌های توصیفی مربوط به پیش‌آزمون-پس‌آزمون متغیرهای وابسته نیز در جدول ۲ آمده است. بر اساس جدول شماره ۲ میانگین نمره بی‌لذتی و نشانگان افسردگی در گروه آزمایش بعد از انجام مداخله کاهش یافته است.

به منظور بررسی مفروضه‌های آزمون تحلیل کوواریانس چندمتغیری، نتایج آزمون لوین نشان داد که متغیرهای بی‌لذتی و نشانگان افسردگی از مفروضه همگنی واریانس‌ها تخطی نکرده است ($p>۰/۰۵$).

همچنین بررسی آزمون ام‌باکس^۱ نشان داد که مفروضه همگنی ماتریس‌های واریانس-کوواریانس رعایت شده است ($P>۰/۰۵$ ، $F_{(۳, ۱۰۳, ۳۸)}=۰/۱۹$ ، $F_{(۳, ۵)}=۵/۰۴$).

بعلاوه، نرمال بودن متغیرهای وابسته به وسیله آزمون کالموگروف-اسمیرنف مورد تأیید قرار گرفت ($P>۰/۰۵$). در نهایت تحلیل کوواریانس چندمتغیره نشان داد بین گروه آزمایش و کنترل در ترکیب خطی متغیرهای بی‌لذتی و نشانگان افسردگی تفاوت معناداری وجود دارد ($P<۰/۰۰۲$).

$F_{(۳۷, ۲)}=۷/۲۴$ ، $F_{(۳۷, ۲)}=۰/۷۶$ لامبدای ویلکز). سپس برای تعیین معناداری تک متغیری اثربخشی درمان بر متغیرهای وابسته (بی‌لذتی و نشانگان افسردگی) بعد از کنترل پیش‌آزمون، تحلیل کوواریانس تک متغیری صورت گرفت و همان طوری که جدول ۴ نشان می‌دهد بین دو گروه در متغیرهای بی‌لذتی ($F_{(۴۸, ۱)}=۴/۷۷$ ، $P=۰/۰۴۹$) و نشانگان افسردگی ($F_{(۴۸, ۱)}=۱۰/۳۵$ ، $P=۰/۰۰۲$) تفاوت معناداری وجود دارد.

روی قشر پشتی جانبی پیش‌پیشانی راست با فرکانس یک هرتز، ۱۰ ثانیه تحریک، ۲ ثانیه وقفه و ۱۵۰ قطار پالس اجرا شد که در هر جلسه ۱۵۰۰ پالس و در طی ۱۰ جلسه ۱۵۰۰۰ پالس بر روی سمت راست اعمال گردید و بلافاصله بر روی قشر پشتی جانبی پیش‌پیشانی چپ با فرکانس ۱۰ هرتز، ۵ ثانیه تحریک، ۱۰ ثانیه وقفه و ۷۵ قطار پالس اجرا شد که در هر جلسه ۳۷۵۰ پالس و در طی ۱۰ جلسه ۳۷۵۰۰ پالس بر روی سمت چپ اعمال گردید. برای تحریک سمت راست ۱۲۰٪ آستانه حرکتی در حال استراحت و برای سمت چپ ۱۰۰٪ آستانه حرکتی در حال استراحت به کار رفت (۳۸، ۳۹). در گروه کنترل همین پارامترها اجرا شد با این تفاوت که سیم‌پیچ با زاویه ۹۰ درجه نسبت به مجسمه درحالی که یک بال آن بر روی سر قرار گرفته بود تنظیم شده بود. این کار آزمایشی بالینی به صورت دو سو کور انجام شد که در آن آزمونگر (ارزیاب پیامد) و آزمودنی نسبت به مطالعه کور بودند. همه بیماران ۱۰ جلسه rTMS را در طی ۶ روز هفته دریافت کردند. مدت زمان هر جلسه ۴۸ دقیقه بود. ۳۰ دقیقه زمان اجرای پروتکل با فرکانس پایین و ۱۸ دقیقه زمان اجرای پروتکل با فرکانس بالا بود. در نهایت، آزمودنی‌های در طی خط پایه و در پایان درمان به وسیله مقیاس خوشکامی اسنیت همیلتون (SHAPS) و مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون (HDRS) مورد ارزیابی قرار گرفتند. در فرآیند درمان همه بیماران دارو استفاده می‌کردند و داروهایشان یک ماه قبل از درمان تغییری نداشتند و در طی درمان هم در داروهایشان تغییری اعمال نشد. همچنین به منظور رعایت شرایط اخلاقی، پس از اتمام مطالعه گروه مطالعه نیز به مدت ۱۰ جلسه تحت درمان واقعی قرار گرفت.

یافته‌ها

ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی بیماران در جدول ۱ آورده شده است. همان طوری که جدول ۱ نشان می‌دهد تنها در میزان تحصیلات بین دو گروه تفاوت معناداری وجود دارد. به عبارت دیگر میزان تحصیلات گروه کنترل به طور معناداری بیشتر از گروه آزمایش بود ($P=۰/۰۰۰۱$ ، $t=۴/۰۷$).

میزان پاسخ‌دهی: پاسخ به درمان بر اساس کاهش ۵۰ درصدی در نمرات HRSD در جلسه پایانی نسبت به خط

جدول (۱) مشخصات جمعیت شناختی و بالینی بیماران گروه آزمایش و کنترل

متغیرها	گروه آزمایش	گروه کنترل	معناداری
سن، mean ± SD	۳۳/۲۲±۱۲/۹۶	۳۸/۶۶±۱۰/۲۶	t=۱/۶۱, P=۰/۱۱
جنسیت، n (%)			
مرد	۱۰ (۳۲/۳)	۱۱ (۵۲)	X ² =۲/۱۱, P=۰/۱۵
زن	۲۱ (۶۷/۷)	۱۰ (۴۷/۶)	
تحصیلات (سال)، mean ± SD	۱۳/۶۷±۲/۳۷	۱۶/۸۵±۳/۲۶	t=۴/۰۷, P=۰/۰۰۰۱
سن در شروع بیماری (سال)، mean ± SD	۲۵/۶۸±۱۱/۳۵	۲۴/۸۶±۶/۳۹	t=۰/۳۰, P=۰/۷۷
مدت زمان بیماری (سال)، mean ± SD	۶/۲۲±۲/۶۶	۷/۲۸±۲/۶۷	t=۱/۴۱, P=۰/۷۴
تعداد اپیزودها، n (%)			
۱ اپیزود	۶ (۱۹/۴)	۴ (۱۹)	X ² =۰/۱۵, P=۰/۹۳
۲-۴ اپیزود	۲۱ (۶۷/۷)	۱۵ (۷۱/۴)	
۵ اپیزود و یا بیشتر	۴ (۱۲/۹)	۲ (۱۲/۹)	
وضعیت تأهل، n (%)			
متأهل	۱۶ (۵۱/۶۰)	۱۰ (۴۷/۶)	X ² =۰/۲۰, P=۰/۹۰۷**
مجرد	۱۳ (۴۱/۹۰)	۹ (۴۲/۹)	
مطلقه	۲ (۶/۵)	۲ (۹/۵)	
تاریخچه تلاش برای خودکشی (%)	۹ (۲۹)	۳۸ (۸)	X ² =۰/۴۷, P=۰/۴۹
داروها، n			
سه حلقه‌ای ها	۶	۵	X ² =۰/۹۳, P=۰/۸۲
بازدارنده‌های باز جذب سروتونین (SSRI)			
بازدارنده‌های باز جذب نوراپی نفرین-سروتونین (SNRI)	۹	۸	
آنتی سایکوتیک آتیپیکال	۶	۳	
	۱۰	۵	

جدول (۲) شاخص‌های توصیفی گروه آزمایش و کنترل در دو متغیر بی‌لذتی و نشانگان افسردگی

مرحله آزمون	گروه آزمایش		گروه کنترل	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
پیش آزمون بی‌لذتی	۱۲/۰۶۶	۱/۹۱	۱۲/۳۳	۱/۷۴
پس آزمون بی‌لذتی	۹/۱۹	۳/۵۸	۱۱/۱۹	۳/۴۵
پیش آزمون نشانگان افسردگی	۱۷/۷۷	۷/۳۷	۱۸/۵۹	۴/۵۵
پس آزمون نشانگان افسردگی	۱۱	۷/۵۸	۱۶/۷۶	۵/۲۸

جدول (۳) نتایج تحلیل کوواریانس چندمتغیری بر روی نمرات پس آزمون گروه‌ها با کنترل نمرات پیش آزمون

نوع آزمون	ارزش	مقدار F	درجه آزادی	خطا	سطح معناداری	مجذور اتا	توان آزمون
لامبدای ویلکز	۰/۷۶	۷/۲۴	۲	۴۷	۰/۰۰۲	۰/۲۴	۰/۹۲

جدول (۴) تحلیل کوواریانس تک‌متغیره بر روی میانگین‌های پس آزمون متغیرهای بی‌لذتی و نشانگان افسردگی

متغیر وابسته	منبع تغییرات	مجموع مجزورات	درجه آزادی	میانگین مجزورات	F	معناداری	مجذور اتا
بی‌لذتی	پیش آزمون	۳۹/۸۵	۱	۳۹/۸۶	۳/۴۴	۰/۰۷	
	گروه	۴۷/۳۰	۱	۴۷/۳۰	۴/۷۷	۰/۰۴۹	
	خطا	۵۵۶/۸۵	۴۸	۱۱/۶۰			
نشانگان افسردگی	پیش آزمون	۵۶۳/۶۴	۱	۵۶۳/۶۴	۱۵/۸۸	۰/۰۰۰۱	
	گروه	۳۶۷/۵۲	۲	۳۶۷/۵۲	۱۰/۳۵	۰/۰۰۲	
	خطا	۱۷۰۳/۳۲	۴۸	۳۵/۴۸			

بحث

این مطالعه نشان داد rTMS باعث بهبود بی‌لذتی و نشانه‌های افسردگی بیماران می‌شود. تا جایی که محقق می‌داند تا کنون مطالعه‌ای به بررسی اثر بخشی rTMS بر بی‌لذتی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی نپرداخته است، از این رو امکان مقایسه نتایج با مطالعات قبلی وجود ندارد. در بین روش‌های تحریک مغزی در دو مطالعه از روش تحریک عمقی مغز^۱ برای بهبودی بی‌لذتی در بیماران افسرده استفاده شده است. نتایج این مطالعات نشان داد که این روش باعث بهبودی بی‌لذتی می‌شود (۴۰). در رابطه با تغییرات زیستی-عصبی رخ داده که زیربنای این تغییرات رفتاری و بالینی هستند می‌توان به نقش مدار استریاتال^۲ و پیش‌پیشانی اشاره داشت. در یکی از این مطالعات (۴۰) تصاویر توموگرافی با نشر پوزیترون (PET) نشان داد که تحریک عمقی مغز باعث افزایش متابولیسم در ناحیه هسته آکامینس، آمیگدال، قشر پستی میانی پیش‌پیشانی^۳، قشر پستی جانبی پیش‌پیشانی^۴ و کاهش متابولیسم در قشر شکمی^۵ و قشر شکمی میانی پیش‌پیشانی^۶ می‌شود.

rTMS برخلاف تحریک عمقی مغز روش تحریکی غیرتهاجمی محسوب می‌شود که برای بیمار عارضه جانبی قابل توجهی ندارد. rTMS به صورت غیرمستقیم قادر است شبکه‌های عصبی مغزی و نواحی زیر قشری را تحت تأثیر قرار دهد. تحریک ناحیه‌ی پستی میانی پیش‌پیشانی باعث اثرگذاری بر روی نواحی دور و یا نزدیک مغز شده است. ناحیه شکمی میان نقش تعیین‌کننده‌ای در بی‌لذتی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی دارد (۲۷). قشر جانبی میانی پیش‌پیشانی تعاملات گسترده‌ای با بخش شکمی میانی همین ناحیه‌ی مغز در برخی از عملکردها نظیر انتخاب^۷ دارد (۴۱، ۴۲). در مطالعه حاضر از تحریک دوطرفه استفاده شد به خاطر اینکه در حال حاضر مشخص نیست بخش جانبی میانی پیش‌پیشانی در کدام نیم‌کره ارتباط بیشتری با ناحیه‌ی شکمی میانی دارد. در مطالعه‌ای که از طریق rTMS به تحریک قشر جانبی میانی راست پیش‌پیشانی پرداخته‌اند تغییراتی در بخش شکمی میانی مشاهده شد، استفاده از فرکانس پایین باعث کاهش فعالیت ناحیه شکمی میانی پیش‌پیشانی شده و از طرفی با در نظر گرفتن نتایج این مطالعه این احتمال وجود دارد که تحریک با

فرکانس بالا باعث افزایش فعالیت این ناحیه از مغز گردد (۴۱). اخیراً در مطالعه‌ای قشر شکمی میانی به عنوان یکی از اهداف جدید برای تحریک در قشر پیش‌پیشانی بیماران مبتلا به افسردگی مطرح شده است (۴۳). این احتمال وجود دارد چنانچه این ناحیه به صورت مستقیم تحریک شود اثر بخشی بیشتری را بر روی بی‌لذتی مشاهده نماییم.

مطالعات انجام شده بر روی درمان‌های روان‌شناختی نشان داده‌اند که این درمان‌ها به گونه‌ای متفاوت از درمان‌های تحریک مغزی سیستم پاداش را تحت تأثیر قرار می‌دهند. شواهد به دست آمده از مطالعات تصویربرداری عصبی نشان می‌دهند که فعال‌سازی رفتاری (BA) قادر است سامانه پاداش را هدف قرار دهد. مطالعات تصویر برداری کارکردی رزونانس مغناطیسی^۸ (fMRI) نشان داده‌اند که پاسخ به درمان شناختی رفتاری (CBT) باعث تغییرات محدودی در آمیگدال می‌شود ولی این تغییرات در درمان موفق با فعال‌سازی رفتاری، بسیار قابل توجه بوده است (۴۴). با توجه به اثرگذاری rTMS بر روی نواحی قشری مرتبط با سیستم پاداش و اثرگذاری درمان‌های روان‌شناختی بر روی نواحی زیر قشری این سیستم، می‌توان چنین استنباط نمود که ترکیب این دو روش درمانی می‌تواند بعنوان یک رویکرد درمانی بالقوه برای بی‌لذتی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی در نظر گرفته شود (۴۵). ترکیب این دو روش درمانی نیز اخیراً مورد توجه محققین قرار گرفته است و مدل‌های متفاوتی برای آن در ارائه شده است (۴۶). مدل ترکیبی هم‌زمان و متوالی برای استفاده از این دو رویکرد درمانی پیشنهاد شده است. اخیراً یک مطالعه گذشته‌نگر با یک حجم نمونه بزرگ (۱۹۰ نفر) نشان داد که ترکیب هم‌زمان rTMS و روان‌درمانی باعث افزایش پاسخ به درمان و بهبودی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی می‌شود (۴۷).

در این مطالعه میزان پاسخ به درمان نسبت به ۷ کارآزمایی بالینی که به بررسی اثرات تحریک دوطرفه rTMS در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی پرداخته‌اند بالاتر

- 1- Deep Brain Stimulation
- 2- Striatum
- 3- Dorsomedial Prefrontal Cortex
- 4- Dorsolateral Prefrontal Cortex
- 5- Ventral
- 6- Ventromedial Prefrontal Cortex
- 7- choice
- 8- Functional Magnetic Resonance Imaging

تحریک را بر ناحیه مورد نظر اعمال کنیم. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که در صورتی که در پروتکل درمان از یک فرکانس با تعداد پالس مشابهی استفاده شود، اما شدت تحریک کمتر از ۱۰۰ درصد آستانه حرکتی باشد میزان پاسخ به درمان کاهش می‌یابد (۵۴، ۵۳). بنابراین هر چند تعداد پالس‌ها عامل مؤثری در پاسخ به درمان محسوب می‌شود اما در واقع ترکیب این عوامل در پروتکل هستند که تعیین کننده نهایی پاسخ به درمان می‌باشند.

علاوه بر پارامترهای بکار رفته در پروتکل rTMS، سن بعنوان یک متغیر دموگرافیک در پاسخ به درمان نقش تعیین کننده‌ای دارد (۵۵). افراد جوان‌تر بهتر به درمان پاسخ می‌دهند. میانگین سنی پایین شرکت‌کنندگان در این مطالعه می‌تواند یکی دیگر از عوامل تبیین کننده درمانی مطلوب این مطالعه در نظر گرفته شود. با افزایش سن، فاصله قشر مغز بخاطر آتروفی ناشی از سن نسبت به حجمه افزایش می‌یابد و این باعث می‌شود که پالس‌ها با شدت کمتر به ناحیه هدف برسند و در نتیجه تأثیر کمتری بر روی نورون‌ها خواهند گذاشت.

حجم نمونه یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر است. گرچه این مطالعه یک مطالعه مقدماتی است ولی برای تعمیم‌دهی نیاز به تعداد بالاتری از آزمودنی می‌باشد. افزون بر این، به دلیل فقدان دوره پیگیری، بررسی ماندگاری اثرات درمانی فراهم نگردید. همچنین به دلیل مصرف هم‌زمان دارو با مداخله درمانی نتیجه‌گیری دشوار خواهد بود. برای کنترل اثر داروها، داروهای آزمودنی‌ها تا بعد از اتمام درمان ثابت نگه‌داشته می‌شد و چنانچه آزمودنی نیاز به تغییر دارو داشت از مطالعه خارج می‌شد.

نتایج این مطالعه نشان داد که از rTMS به عنوان یک روش جایگزین احتمالی برای بیمارانی که مشکل بی‌لذتی خفیف تا متوسط دارند استفاده کرد. ترکیب دو روش rTMS و روان‌درمانی نیز می‌تواند تأثیر بیشتر بر روی مدارهای مرتبط با بی‌لذتی داشته باشد. همچنین میزان پایین بی‌لذتی در بیماران دچار افسردگی اساسی می‌تواند با پاسخ به rTMS در این بیماران مرتبط باشد.

هست (۴۸). با توجه به اینکه بیماران سرپایی بودند میزان بی‌لذتی در آنها خفیف تا متوسط بود. در مطالعات گذشته از یک ابزار تخصصی برای سنجش بی‌لذتی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی استفاده نشده است، آنها فقط با اتکا به آیتم‌های مربوط به بی‌لذتی در مقیاس افسردگی همیلتون و سیاهه افسردگی بک در مورد میزان بی‌لذتی بیماران نظر داده‌اند. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که پاسخ به درمان با بی‌لذتی مرتبط است. در مطالعه داوونر و همکاران در مقایسه با پاسخ‌دهندگان به درمان^۱، افرادی که به درمان پاسخ ندادند^۲ بی‌لذتی بالاتری در خط پایه داشتند همین‌طور آنها ارتباطات عصبی کمتری در طی مسیرهای پاداش (ناحیه تگمنتال جانبی^۳، استریاتوم^۴ و یک ناحیه در قشر پیش پیشانی و ترومدیال) داشتند (۴۹). فعالیت نواحی عصبی مرتبط با بی‌لذتی نیز با پاسخ به درمان مرتبط بوده است. در مطالعه‌ای پاسخ به درمان با فرکانس پایین rTMS مرتبط با جریان خون ناحیه‌ای مغز در قشر شکمی میانی پیش‌پیشانی (سینگولیت قدامی، نواحی ارییتال و ساب کالوسال^۵) بود. با توجه به نتایج این مطالعه افراد افسرده‌ای که میزان بالای جریان خون مغز^۶ در قشر شکمی میانی دارند بدون توجه به میزان CBF در نواحی جانبی میانی پیش‌پیشانی به تحریک با فرکانس پایین TMS بهتر پاسخ می‌دهند. و میزان CBF در قشر شکمی میانی می‌تواند پیش‌بینی کننده پاسخ به درمان مطلوبی برای آنها محسوب شود (۵۰). در درمان‌های جراحی مغز برای اختلالات خلقی نیز فعالیت زیاد بخش شکمی میانی پیش‌بینی کننده پاسخ به این درمان‌ها می‌باشد (۵۱). فعالیت بالای شکمی میانی پیش‌پیشانی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی می‌تواند نشان‌دهنده بی‌لذتی بالا در این بیماران باشد. بنابراین یکی از علل احتمالی نسبت بالای پاسخ به درمان در این مطالعه میزان متفاوت بی‌لذتی نسبت به مطالعات دیگر می‌باشد.

عامل دیگری که می‌تواند بر میزان پاسخ بالاتر به درمان در مطالعه ما تأثیر داشته باشد، پارامترهای بکار رفته در پروتکل rTMS است. تعداد پالس بیشتر از ۱۰۰۰ پالس در هر جلسه و شدت تحریک بیش از ۱۰۰ درصد آستانه حرکتی با پاسخ درمانی مرتبط است (۵۲). از شدت تحریک ۱۲۰ درصد آستانه حرکتی برای فرکانس پایین در این مطالعه استفاده شد، این شدت تحریک باعث می‌شود تا بتوانیم به نحو مطلوب تری

- 1- responders
- 2- non-responders
- 3- Ventral Tegmental Area
- 4- Striatum
- 5- Subcalosal
- 6- Cerebral Blood Flow

severity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30(6): 1155-8.

16- Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, Reus GZ, Andreazza AC, Stertz L, et al. Chronic administration of ketamine elicits antidepressant-like effects in rats without affecting hippocampal brain-derived neurotrophic factor protein levels. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 103(6): 502-6.

17- Quan MN, Zhang N, Wang YY, Zhang T, Yang Z. Possible antidepressant effects and mechanisms of memantine in behaviors and synaptic plasticity of a depression rat model. *Neuroscience*. 2011; 182: 88-97.

18- Reus GZ, Stringari RB, Kirsch TR, Fries GR, Kapczinski F, Roesler R, et al. Neurochemical and behavioural effects of acute and chronic memantine administration in rats: Further support for NMDA as a new pharmacological target for the treatment of depression? *Brain Res Bull*. 2010; 81(6): 585-9.

19- Roman A, Rogoz Z, Kubera M, Nawrat D, Nalepa I. Concomitant administration of fluoxetine and amantadine modulates the activity of peritoneal macrophages of rats subjected to a forced swimming test. *Pharmacol Rep*. 2009; 61(6): 1069-77.

20- Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32(4): 487-91.

21- John CS, Smith KL, Van't Veer A, Gompf HS, Carlezon WA, Jr., Cohen BM, et al. Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(11): 2467-75.

22- Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, Woolwine BJ, Patel T, et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(10): 1351-7.

23- Reus GZ, Abelaira HM, Stringari RB, Fries GR, Kapczinski F, Quevedo J. Memantine treatment reverses anhedonia, normalizes corticosterone levels and increases BDNF levels in the prefrontal cortex induced by chronic mild stress in rats. *Metab Brain Dis*. 2012; 27(2): 175-82.

24- Mayberg HS. Modulating limbic-cortical circuits in depression: targets of antidepressant treatments. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2002; 7(4): 255-68.

25- Pradhan S KA, MacQueen G, MacMaster F. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on dorsolateral prefrontal glutamate in youth with treatment-resistant depression. *European Psychiatry*. 2015; 29:1.

26- Young CB, Chen T, Nusslock R, Keller J, Schatzberg AF, Menon V. Anhedonia and general distress show dissociable ventromedial prefrontal cortex connectivity in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2016; 6: e810.

منابع

1- Rømer Thomsen K, Whybrow PC, Kringelbach ML. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2015; 9: 49.

2- Isella V, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I, et al. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(9): 1308-11.

3- Markou A, Kosten TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 18(3): 135-74.

4- Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(11): 2086-93.

5- Davis C, Woodside DB. Sensitivity to the rewarding effects of food and exercise in the eating disorders. *Compr Psychiatry*. 2002; 43(3): 189-94.

6- McMakin DL, Olinio TM, Porta G, Dietz LJ, Emslie G, Clarke G, et al. Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 51(4): 404-11.

7- Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ, 3rd, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(4): 221-5.

8- Skolnick P, Popik P, Trullas R. Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol Sci*. 2009; 30(11): 563-9.

9- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008; 455(7215): 894-902.

10- Feier G, Valvassori SS, Rezin GT, Burigo M, Streck EL, Kapczinski F, et al. Creatine kinase levels in patients with bipolar disorder: depressive, manic, and euthymic phases. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011; 33(2): 171-5.

11- Magalhaes PV, Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Malhi GS, Kohlmann K, et al. N-acetylcysteine for major depressive episodes in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011; 33(4): 374-8.

12- Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev*. 2009; 61(2): 105-23.

13- Hashimoto K. The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(7): 1558-68.

14- Kim JS, Schmid-Burgk W, Claus D, Kornhuber HH. Increased serum glutamate in depressed patients. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970)*. 1982; 232(4): 299-304.

15- Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Maeda K, Ashby CR, Jr., Kawahara R. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with

- stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(2): 368-77.
- 41- Baumgartner T, Knoch D, Hotz P, Eisenegger C, Fehr E. Dorsolateral and ventromedial prefrontal cortex orchestrate normative choice. *Nat Neurosci*. 2011; 14(11): 1468-74.
- 42- Saraiva AC, Marshall L. Dorsolateral-ventromedial prefrontal cortex interactions during value-guided choice: a function of context or difficulty? *J Neurosci*. 2015; 35(13): 5087-8.
- 43- Downar J, Daskalakis ZJ. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence. *Brain Stimul*. 2013; 6(3): 231-40.
- 44- Siegle GJ, Carter CS, Thase ME. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(4): 735-8.
- 45- Ariana-Kia E, Moradi A.R, Hatami M. The effectiveness of combined of brief behavioral activation therapy and mindfulness-based cognitive therapy in patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychology*. 2014; 6(21):15-27.
- 46- Bajbouj M, Padberg F. A perfect match: noninvasive brain stimulation and psychotherapy. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2014; 264(1): 27-33.
- 47- Rahmanian M, Asbaghi E, Asbaghi M, Torabi-Makhsos, S. Assessment of efficacy of cognitive behavior therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on depression symptoms reduction. *Journal of Clinical Psychology*. 2015; 7(26): 29-38.
- 48- Donse L, Padberg F, Sack AT, Rush AJ, Arns M. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain stimulation*. 2018; 11(2): 337-45.
- 49- Chen JJ, Liu Z, Zhu D, Li Q, Zhang H, Huang H, et al. Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2014; 219(1): 51-7.
- 50- Downar J, Geraci J, Salomons TV, Dunlop K, Wheeler S, McAndrews MP, et al. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(3): 176-85.
- 51- Kito S, Hasegawa T, Koga Y. Cerebral blood flow in the ventromedial prefrontal cortex correlates with treatment response to low-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012; 66(2): 138-45.
- 52- Dougherty DD, Weiss AP, Cosgrove GR, Alpert NM, Cassem EH, Nierenberg AA, et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of
- 27- Michael N, Gosling M, Reutemann M, Kersting A, Heindel W, Arolt V, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci*. 2003; 17(11): 2462-8.
- 28- Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(7): 517-26.
- 29- Chen AC, Oathes DJ, Chang C, Bradley T, Zhou ZW, Williams LM, et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(49): 19944-9.
- 30- Zijlstra F, Veltman DJ, Booij J, van den Brink W, Franken IH. Neurobiological substrates of cue-elicited craving and anhedonia in recently abstinent opioid-dependent males. *Drug Alcohol Depend*. 2009; 99(1-3): 183-92.
- 31- Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10(3): 291-9.
- 32- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005; 45(5): 651-60.
- 33- Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry*. 1995; 167(1): 99-103.
- 34- Kaviani H, Moosavi A, Mohit A. interview and psychological testing Tehran: Sana. 2001.
- 35- Kaviani H, Kamiar K, Mirsepasi G. emotional reactivity in depressed patients with anhedonia. *Advances in cognitive science*. 2000; 2(3,4): 1-7.
- 36- Ahmadi Foroshani H YF, Arizi H. The effectiveness of psychodrama with spiritual content on happiness, hedonic and mental health on students *Journal of Applied Psychology* 2013; 7(26): 7-23.
- 37- Gharaii b, Mehryar a, Mehrabi f. Attribution Style in Patients with Anxiety and Depression Comorbidity. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2000; 5(4): 37-43.
- 38- Kazemi R, Rostami R, Khomami S, Baghdadi G, Rezaei M, Hata M, et al. Bilateral transcranial magnetic stimulation on DLPFC changes resting state networks and cognitive function in patients with bipolar depression. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2018; 12.
- 39- Kazemi R, Rostami R, Khomami S, Horacek J, Brunovsky M, Novak T, et al. Electrophysiological correlates of bilateral and unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression. *Psychiatry research*. 2016; 240: 364-75.
- 40- Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodessa D, Axmacher N, et al. Deep brain

- response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. *J Neurosurg.* 2003; 99(6): 1010-7.
- 53- Beuzon G, Timour Q, Saoud M. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder. *L'Encéphale.* 2017; 43(1): 3-9.
- 54- Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 27(4): 638-45.
- 55- Pirmoradi M.R, Dolatshahi B, Rostami R, Mohammadkhani P, Dadkhah A. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in clinical improvement and the signs reduction process of depression in patients with recurrent major depression disorder. *Journal of Clinical Psychology.* 2013; 4(16):51-64.
- 56- Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, Gholipour F, Salehinejad M. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clinical Neurophysiology.* 2017; 128(10): 1961-70.

