

**مقاله‌ی پژوهشی****بررسی اثربخشی تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری با فرکانس بالا (۲۰ هرتز) در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی عمده‌ی مقاوم به درمان دارویی****خلاصه**

\*ساناز خمامی

کارشناس ارشد روان‌شناسی، دانشگاه تهران

رضا رستمی

روان‌پزشک، استادیار گروه روان‌شناسی،

دانشگاه تهران

رضا کاظمی

کارشناس ارشد روان‌شناسی بالینی، دانشگاه

تهران

عباس رحیمی‌نژاد

استادیار گروه روان‌شناسی، دانشگاه تهران

**مقدمه:** هدف پژوهش حاضر بررسی اثربخشی تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری (rTMS) در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی عمده‌ی مقاوم به درمان دارویی بود.

**روش کار:** در یک مطالعه شبه‌آزمایشی از نوع سری‌های زمانی تک‌گروهی در تابستان و پاییز ۱۳۸۷، ۱۲ آزمودنی مبتلا به اختلال افسردگی عمده با روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب و به مدت ۳۰ جلسه تحت درمان rTMS با فرکانس ۲۰ هرتز، بر روی ناحیه‌ی پشتی‌جانبی قشر پیش‌پیشانی نیمکره‌ی چپ قرار گرفتند. آزمودنی‌ها به کمک مقیاس افسردگی بک، پیش از شروع درمان، در پایان جلسه سی‌ام و ۱/۵ ماه بعد از دوره درمان ارزیابی شدند. داده‌ها به کمک روش آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری به طور معنی‌داری سبب کاهش علائم افسردگی در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی عمده گردید ( $P < 0/001$ ) و این تغییرات تا ۱/۵ ماه پس از درمان نیز ادامه داشت.

**نتیجه‌گیری:** تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری در درمان اختلال افسردگی عمده‌ی مقاوم به درمان دارویی تاثیر داشته و اثرات آن بیش از ۱/۵ ماه پس از درمان هم ماندگار است.

**واژه‌های کلیدی:** اختلال افسردگی عمده، تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری، مقاوم

°مؤلف مسئول:

ایران، تهران، دانشگاه تهران، دانشکده‌ی

روان‌شناسی و علوم تربیتی، گروه

روان‌شناسی

تلفن: ۰۲۱۸۴۰۱۲۱۲۸

skhomami@ut.ac.ir

تاریخ وصول: ۸۹/۲/۶

تاریخ تایید: ۸۹/۶/۲۰

**بی‌نوشت:**

این مطالعه پس از تایید کمیته‌ی پژوهشی و با حمایت مالی دانشکده‌ی روان‌شناسی دانشگاه تهران انجام شده و با منافع نویسندگان ارتباطی نداشته است. از مدیریت محترم درمانگاه آتیه به خاطر همکاری در جمع‌آوری نمونه‌ها سپاسگزاری می‌گردد.

## Original Article

### The study of effects of 20-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with medication resistant major depressive disorder

#### Abstract

**Introduction:** The aim of this study was to examine the efficacy of the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in medication-resistant patients with major depressive disorder.

**Materials and Methods:** In a quasi-experimental one group time-series study in summer and autumn 2008, 12 patients with major depressive disorder were assessed with available sampling and treated with rTMS (20<sup>Hz</sup>) over left dorsolateral prefrontal cortex for 30 sessions. All the patients were appraised with Beck depression inventory before first session of treatment, exactly after 30th session and 1.5 months after treatment course. The data were analyzed with analysis of variance and repeated measurements.

**Results:** rTMS could decrease the symptoms of depression significantly ( $P < 0.001$ ) in patients with major depressive disorder and these effects lasted 1.5 months after rTMS sessions were finished.

**Conclusion:** rTMS has therapeutic effects in patients with medication resistant major depressive disorder and these effects lasted 1.5 month after treatment.

**Keywords:** Major depression disorder, Resistant, Transcranial magnetic stimulation

\*Sanaz Khomami

MS.c. in psychology, Tehran University

Reza Rostami

Psychiatrist, Assistant professor of psychology, Tehran University

Reza Kazemi

MS.c. in clinical psychology, Tehran University

Abbas Rahiminezhad

Assistant professor of psychology, Tehran University

\*Corresponding Author:

Department of psychology, Faculty of psychology and educational sciences, Tehran University, Tehran, Iran

Tel: +982184012128

skhomami@ut.ac.ir

Received: Apr. 26, 2010

Accepted: Sep. 11, 2010

#### Acknowledgement:

This study was approved and financially supported by research committee of faculty of psychology of Tehran University. The authors had no conflict of interest with the results.

#### Vancouver referencing:

Khomami S, Rostami R, Kazemi R, Rahiminezhad A. The study of effects of 20-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in medication resistant patients with major depression disorder. *Journal of Fundamentals of Mental Health* 2010; 12(3): 552-61.

## مقدمه

افسردگی یکی از مهم‌ترین اختلالات عصب‌روان‌پزشکی است که امکان ابتلا به آن در طول عمر در حدود ۱۷ درصد است و تقریباً در حدود ۱۰ درصد از انسان‌ها در سراسر دنیا نیازمند درمان جدی آن هستند (۲، ۱). افسردگی با شیوه‌های مختلفی چون دارودرمانی، روان‌درمانی و الکتروشوک<sup>۱</sup> (ECT) قابل درمان است. اما با وجود این، علایم نیمی از بیماران افسرده باقی می‌ماند و بالغ بر ۲۰ درصد حداقل پاسخ را به درمان و برخی دیگر نیز هیچ واکنشی نسبت به درمان از خود نشان نمی‌دهند (۳-۶). داروهای ضدافسردگی به عنوان درمان خط اول اختلال‌های خلقی به خصوص افسردگی محسوب می‌شوند و درمان از طریق شوک الکتریکی تنها برای بیماران در نظر گرفته می‌شود که نسبت به داروها هیچ واکنشی نشان نمی‌دهند و یا درمان‌های دارویی برای‌شان قابل تحمل نیست (۷). با وجود کاربرد موثر الکتروشوک در درمان اختلال‌های خلقی چون افسردگی، به تدریج ذهن متخصصان روان‌پزشکی معطوف به شیوه‌های دیگری شد که بدون ایجاد یک تشنج فراگیر و با تحریک کانونی نواحی قشری، بتوانند اثرهای درمانی در اختلال افسردگی ایجاد نمایند (۶). اولین بار در سال ۱۹۸۵، بارکر<sup>۲</sup> توسط تحریک مغناطیسی فراقشری (TMS) به تحریک نواحی از قشر حرکتی مغز پرداخت و پس از آن مطالعه‌های زیادی پیرامون اثربخشی این روش بر اختلال‌های مختلف از جمله افسردگی، پارکینسون و اختلال درد صورت پذیرفت (۸). تحریک مغناطیسی فراقشری، شیوه‌ای ایمن و غیرتهاجمی است که از طریق ارسال امواج مغناطیسی فعالیت قشری، ناحیه‌ی مورد تحریک را متاثر می‌سازد و با ایجاد تغییراتی در سطح گلوکز و فعالیت انتقال دهنده‌های عصبی موجب تاثیر در آن ناحیه می‌شود (۹-۱۲). در این روش یک جریان الکتریکی قوی، پس از عبور از کوئل<sup>۳</sup> که بر روی سر فرد گذاشته می‌شود، میدان‌های مغناطیسی ایجاد می‌کند که این میدان‌ها منجر به جریان الکتریکی خفیف‌تری در قشر مغز و در نتیجه پتانسیل عمل در بافت عصبی مورد تحریک می‌شود

(۱۳). شدت میدان‌های مغناطیسی ایجاد شده توسط TMS، معادل اسکنرهای MRI بوده و استخوان یا بافت مورد تحریک مقاومت زیادی از خود نشان نمی‌دهد (۸). دستگاه‌های تحریک‌کننده‌ی مغناطیسی قادرند امواجی با فرکانس ۱ تا ۱۰۰ هرتز را تولید کنند که با توجه به نوع فرکانس می‌توان اثرات تحریکی و یا بازداری ایجاد نمود. فرکانس‌های پایین (کمتر یا مساوی یک هرتز) دارای اثرات بازداری‌دهنده‌ی فرکانس‌های بالاتر (بیشتر از یک هرتز) دارای اثرات تحریکی بر نورون‌ها می‌باشند. گرچه مکانیسم عمل این روش به درستی مشخص نیست، اما شواهد تغییرات احتمالی ایجاد شده به وسیله‌ی TMS را ناشی از تاثیر برانتقال دهنده‌های عصبی و نوروپلاستیستی<sup>۴</sup> سلول‌های عصبی می‌دانند (۱۳). یکی از برتری‌های TMS نسبت به درمان از طریق الکتروشوک که در درمان افسردگی به کار می‌رود، کانونی عمل نمودن آن است و بر خلاف الکتروشوک، تغییرات ایجاد شده درمانی از طریق ایجاد یک تشنج فراگیر نیست. یکی از مناطق قشری مغز که در عین دسترسی به سیم‌پیچ TMS با مناطق عمقی مغز (مناطق دیانسفال<sup>۵</sup>) نیز رابطه دارد، ناحیه‌ی قشر پشتی جانبی پیش‌پیشانی<sup>۶</sup> است. بر اساس یافته‌های عصب‌نگاری کارکردی این ناحیه از مغز که در طرف جانبی شکنج میانی پیشانی<sup>۷</sup> واقع شده، به سبب در دسترس بودن و ارتباطی که با سیستم لیمبیک<sup>۸</sup> دارد، نقش مهمی را در تنظیم خلق و اختلال افسردگی عمده ایفا می‌کند (۱۴). طبق شواهد به دست آمده از تصویرنگاری‌های مغزی در افسردگی، این ناحیه در نیم‌کره‌ی چپ از فعالیت پایینی برخوردار است و لذا از طریق تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری (rTMS) می‌توان به صورت کانونی این ناحیه از قشر مغز را تحریک نمود (۹).

در طول دهه‌ی گذشته، تعداد پژوهش‌هایی که به بررسی تاثیر این شیوه‌ی درمانی بر اختلال افسردگی پرداخته‌اند افزایش یافته است (۸، ۱۵، ۱۶). اکثریت این پژوهش‌ها نشان از این امر

<sup>4</sup>Neuroplasticity<sup>5</sup>Diencephalon<sup>6</sup>Dorsolateral Prefrontal Cortex<sup>7</sup>Middle Frontal Gyrus<sup>8</sup>Limbic System<sup>1</sup>Electroshock Therapy<sup>2</sup>Barker<sup>3</sup>Coil

دارند که در افسردگی‌های مقاوم به درمان دارویی این روش می‌تواند برابر با الکتروشوک و یا نزدیک به آن عمل نماید (۱۷-۲۲). بر اساس نتایج فراتحلیل‌ها، تحریک با فرکانس بالا (بیشتر یا مساوی یک هرتز) در ناحیه‌ی پشتی‌جانبی قشر پیش‌پیشانی نیم‌کره‌ی چپ به طرز چشمگیری در کاهش علائم افسردگی نقش داشته است (۱۹،۲۳،۱۸). هم‌چنین شواهد دیگری وجود دارد که نشان می‌دهد در بیماران افسرده‌ی مقاوم به درمان‌های دارویی، خلق بهبود یافته بعد از تحریک نیز ادامه داشته است (۲۴). با توجه به موثر بودن این روش در اکثریت پژوهش‌های انجام گرفته، هنوز یافته‌هایی وجود دارند که نشان می‌دهند این روش نسبت به سایر روش‌های زیستی در کاهش علائم خلقی بیماران افسرده، بی‌تاثیر یا دارای تاثیر مساوی با دارونما بوده است (۸). لذا بر این اساس هنوز مطالعه‌های آزمایشی مبنی بر اثربخشی این روش و دست‌یابی به عوامل بهینه‌ی rTMS برای درمان اختلال افسردگی در حال انجام است (۱۹). با توجه به اهمیت بررسی تاثیر این روش بر اختلال افسردگی، تا به حال هیچ تحقیق داخلی در این زمینه صورت نگرفته است و همان‌طور که اشاره گردید اثربخشی این روش در اکثر پژوهش‌های انجام شده وابسته به عوامل متعددی چون شدت تحریک، مدت جلسات درمانی، مدت ارایه‌ی تحریک بوده و تا کنون تاثیر rTMS با فرکانس بالا (۲۰ هرتز) در طی جلسات طولانی (۳۰ جلسه) با ۳۰۰۰ موج در هر روز (در مجموع ۹۰۰۰۰) مورد مطالعه قرار نگرفته است (۸). لذا سؤال اصلی پژوهش حاضر این است که آیا ۳۰ جلسه درمان rTMS (۳۰ روز متوالی) با فرکانس بالا و ارایه‌ی ۳۰۰۰ پالس<sup>۱</sup> در هر جلسه، در بیماران دچار افسردگی عمده‌ی مقاوم به درمان دارویی تغییراتی ایجاد می‌کند؟ در صورت تغییر، آیا این تغییرات، ماندگار خواهد ماند و یا تاثیرهای این شیوه، مقطعی است؟

## روش کار

این پژوهش شبه‌آزمایشی از نوع سری‌های زمانی-تک‌گروهی است که با تایید کمیته‌ی پژوهشی دانشکده‌ی روان‌شناسی

دانشگاه تهران انجام شد. جامعه‌ی مورد بررسی را تمامی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی عمده مقاوم به درمان دارویی تشکیل می‌دادند. معیارهای ورود شامل سن ۲۰ الی ۵۰ سال و تکمیل فرم رضایت و معیارهای خروج شامل سابقه‌ی ضربه‌ی مغزی یا تشنج در فرد و یا خانواده، داشتن سابقه‌ی اختلال دوقطبی یا داشتن علائم روانی، وابستگی به مواد روان‌گردان، بارداری، داشتن فلز، پروتز، شنت در جمجمه و یا داشتن ضربان‌ساز قلب<sup>۲</sup> بود. ۱۲ آزمودنی (۱۰ زن و ۲ مرد) مراجعه‌کننده به کلینیک آتیه در فاصله‌ی تابستان تا اواخر پاییز ۱۳۸۷ پس از تشخیص روان‌پزشک مبنی بر داشتن اختلال افسردگی عمده طبق نسخه‌ی چهارم تجدیدنظر شده‌ی راهنمای تشخیصی و آماری انجمن روان‌پزشکی آمریکا در صورت نداشتن معیارهای خروج و تکمیل فرم رضایت وارد درمان شدند. عامل مقاوم بودن به درمان دارویی نیز به این گونه در نظر گرفته می‌شد که بر اساس تعریف، بیمار پاسخ درمانی را حداقل به دو داروی مختلف ضد افسردگی با دوز کافی و طول مدت مصرف متناسب نشان ندهد (۲۵). برای گردآوری داده‌ها از آزمون افسردگی بک<sup>۳</sup> (BDI) استفاده گردید. BDI ابزار ۲۱ آیتمی است و هر کدام از آیتم‌ها با یک نشانه‌ی افسردگی مرتبط است. در این ابزار هر سؤال دارای ۴ یا ۵ عبارت است که به هر سؤال نمره‌ی ۰ تا ۳ داده می‌شود. اعتبار و پایایی این آزمون در سطح بالایی گزارش شده است (۲۶-۲۷). نحوه‌ی اجرای پژوهش نیز به این ترتیب بود که آزمودنی‌ها دو هفته و یک هفته قبل از اجرای rTMS توسط آزمون افسردگی بک ارزیابی می‌شدند. سپس به مدت ۳۰ جلسه و هر روز (به جز تعطیلات) با rTMS تحت درمان قرار می‌گرفتند. در طول مطالعه آزمودنی‌ها بدون هیچ تغییری داروهای خود را مصرف می‌نمودند. هم‌چنین در دوره‌ی پی‌گیری مطالعه نیز داروها ثابت بودند. عوامل درمان طبق خط مشی بین‌المللی که در سال ۱۹۹۶ برای عوامل بهینه‌ی کاربرد TMS وضع گردیده (۲۸) در ناحیه‌ی پشتی‌جانبی قشر پیش‌پیشانی نیم‌کره‌ی چپ، ناحیه‌ی ۹ و ۴۶ برودمن<sup>۴</sup>، در هر جلسه ۶۰ قطار<sup>۱</sup> تحریکی با فرکانس ۲۰

<sup>۲</sup> Pacemaker

<sup>۳</sup> Beck Depression Inventory

<sup>۴</sup> Brodman Area

<sup>۱</sup> Pulse

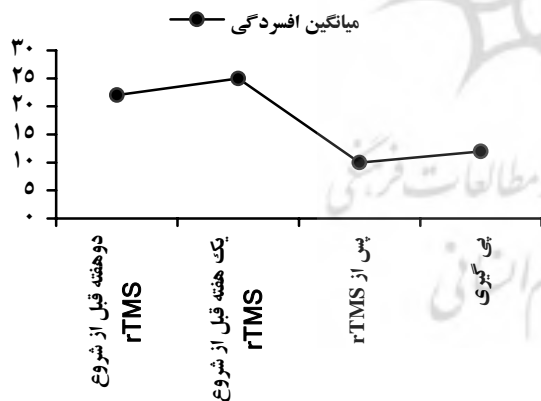
**جدول ۱- مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران مبتلا به اختلال**

افسردگی عمده‌ی تحت درمان

بیمار	جنس	سن (سال)	داروهای مصرفی
۱	زن	۴۴	دزی‌پرامین، آلپرازولام
۲	زن	۲۰	سیتالوپرام
۳	زن	۲۵	کلومی‌پرامین، لاموتریژین
۴	مرد	۴۵	ایمی‌پرامین، دیازپام
۵	زن	۲۴	دپاکین، تریمی‌پرامین، ریسپریدون
۶	زن	۵۰	فلوکستین، زاناکس
۷	زن	۴۸	سرتالین
۸	مرد	۳۷	فلوکستین، دزی‌پرامین
۹	زن	۵۰	-----
۱۰	زن	۳۱	دزی‌پرامین، لاموتریژین، کلونازپام
۱۱	زن	۳۷	دزی‌پرامین، کلردیازپوکساید
۱۲	زن	۳۹	آمی‌تریپتیلین

**جدول ۲- خلاصه‌ی یافته‌های توصیفی پرسش‌نامه‌ی افسردگی بک**

مرحله	میانگین	انحراف معیار
پیش‌آزمون ۱	۲۳/۳۳	۷/۵۳
پیش‌آزمون ۲	۲۴/۹۲	۷/۴۱
پس‌آزمون بعد از rTMS	۹/۸۳	۲/۸۵
پی‌گیری	۱۰/۴۲	۲/۸۷



**نمودار ۱- فرآیند تغییرات میانگین نمرات در پرسش‌نامه‌ی**

افسردگی بک از پیش‌آزمون اول تا مرحله‌ی پی‌گیری

جدول (۳) نشان می‌دهد که شرط همگنی کوواریانس در این ابزار برقرار بوده و انجام تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر در این داده‌ها بلامانع است. نتایج جدول (۴) نشان می‌دهد مداخله‌ی انجام شده در نمرات پرسش‌نامه‌ی افسردگی بک تغییر معنی‌دار در سطح  $P < 0.001$  ایجاد نموده است.

فرکانس ۲۰ هرتز، ۲/۵ ثانیه تحریک<sup>۱</sup> و ۱۰ ثانیه فاصله‌ی بین هر تحریک<sup>۲</sup>، سیم پیچ<sup>۳</sup> ۸ انتخاب گردید و شدت تحریک ۱۰۰ درصد آستانه‌ی حرکتی<sup>۴</sup> (MT) بیمار لحاظ گردید. در مجموع نیز برای هر آزمودنی، در هر جلسه ۳۰۰۰ موج در نظر گرفته شد. در هر جلسه‌ی درمان، بیماران به مدت ۱۲ دقیقه و نیم بر روی صندلی می‌نشستند و به دلیل سر و صدای دستگاه TMS گوشه‌هایی در گوش‌شان قرار می‌گرفت و حداقل ارتباط با درمانگر را داشتند. آزمون افسردگی بک بلافاصله پس از اتمام ۳۰ جلسه و ۶ هفته بعد تکمیل گردید. برای تحلیل داده‌ها از روش تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر (rANOVA) استفاده گردید.

**نتایج**

در مجموع از طرح اولیه‌ی تحقیق که تعداد ۱۵ نفر در نظر گرفته شدند، ۳ آزمودنی به دلایلی (از جمله عدم همکاری با درمان و استفاده‌ی هم‌زمان از روان‌درمانی و سردرد) از تحقیق کنار گذاشته شدند و در مجموع تعداد ۱۲ آزمودنی در این پژوهش شرکت کردند. مشخصات جمعیت‌شناختی این گروه، در جدول (۱) توصیف شده است. یافته‌های توصیفی حاصل از گروه نمونه به تفکیک مراحل چهارگانه (پیش‌آزمون اول، پیش‌آزمون دوم، پس‌آزمون (پس از rTMS) و پی‌گیری) در ابزار مورد استفاده در جدول (۲) ارایه و در نمودار (۱) نشان داده شده است. جهت بررسی این موضوع که مداخله‌ی انجام شده منجر به تغییر معنی‌دار میانگین‌های پرسش‌نامه‌ی افسردگی بک در مراحل پس‌آزمون و پی‌گیری شده است یا نه، تحلیل واریانس با طرح اندازه‌گیری مکرر صورت گرفت. لازم به ذکر است که قبل از تحلیل، مفروضه‌های همگنی کوواریانس<sup>۵</sup> اندازه‌گیری متغیرهای وابسته با انجام آزمون ماچولی<sup>۶</sup> مدنظر قرار گرفت که نتایج آن در جدول (۳) ارایه شده است.

<sup>1</sup> Train

<sup>2</sup> Length of Train

<sup>3</sup> Intertrain Interpulse

<sup>4</sup> Figure-Eight Coil

<sup>5</sup> Motor Treshold

آستانه‌ی حرکتی عبارت است از حداقل انرژی لازم برای ایجاد پتانسیل برانگیخته‌ی حرکتی (MEP) که به عنوان شاخصی برای تحریک‌پذیری قشری به کار می‌رود

<sup>6</sup> Homogeneity of covariance

<sup>7</sup> Maucholy Test

در تحریک‌پذیری قشری<sup>۱</sup> می‌تواند توضیحی برای نتایج سودمند به دست آمده در افراد افسرده باشد. این تغییرات طولانی مدت به عوامل متعددی از قبیل فرکانس، شدت، مکان و مدت زمان تحریک وابسته است. برخی از این عوامل مانند مکان تحریک در ناحیه‌ی پشتی‌جانبی قشر پیش‌پیشانی (DLPFC)، تقریباً در اکثریت مطالعه‌ها یکسان است، در حالی که کاربرد سایر عوامل دیگر اعم از فرکانس، مدت زمان تحریک، تعداد جلسات و ... در بین مطالعه‌های مختلف همسانی نداشته و بررسی برای بهینه‌سازی و یکپارچگی این عوامل ضروری می‌باشد (۱۹). همان‌طور که عنوان شد، مدت زمان انجام rTMS می‌تواند عامل مهمی در اثربخشی این روش باشد. نتیجه‌ی فراتحلیلی که بر روی مطالعه‌های افسردگی و rTMS صورت گرفته نشان‌دهنده‌ی این است که تحریک با فرکانس بالا بر روی LDLPFC<sup>۲</sup> به صورت معنی‌داری بعد از دو هفته درمان باعث بهبودی افسردگی نمی‌شود (۳۵). اکثر مطالعه‌ها، حداقل ۴ هفته‌ی متوالی درمان برای به دست آوردن اثرات درمانی معنی‌دار در افسردگی را ضروری می‌دانند (۳۶). یکی از علت‌های نتایج متناقض در مطالعه‌های انجام شده، محدودیت در طول آزمایش است. اکثر مطالعه‌هایی که rTMS را در ۱۰ جلسه یا کمتر انجام داده‌اند، در به دست آوردن نتیجه‌ی درمانی معنی‌دار، شکست خورده‌اند. لذا در مطالعه‌ی حاضر، یکی از دلایلی که می‌توان در مورد اثربخشی rTMS در اختلال افسردگی مطرح نمود، اجرای ۳۰ جلسه‌ی درمانی متوالی (۳۰ روز پیاپی) است که این عامل می‌تواند با تغییرات احتمالی در پتانسیل دراز مدت (LTP) در سلول‌های عصبی در ارتباط باشد (۳۷). از جمله عوامل مهم دیگر در rTMS، فرکانس تحریک است. فرکانس بالا (بیشتر یا مساوی یک هرتز) در rTMS و الکتروشوک درمانی اثر مشابهی بر روی مونوآمین‌های مغز (۳۸)، گیرنده‌های بتا آدرنرژیک (۳۹)، چرخه‌ی AMP<sup>۳</sup> (۴۰) و تظاهرات ژنی<sup>۴</sup> در بافت سلول‌های عصبی موش‌ها

جهت پی بردن به این نکته که این تغییرات در بین کدام مراحل است، مقایسه‌ی دو به دو میانگین این مقیاس صورت گرفت که نتایج آن نشان داد، تفاوت میانگین دو مرحله‌ی پیش‌آزمون با هر دو مرحله‌ی پس‌آزمون و پی‌گیری معنی‌دار است ولی تفاوت معنی‌داری در بین پیش‌آزمون اول و دوم و همچنین پس‌آزمون و پی‌گیری مشاهده نشد (جدول ۵).

### جدول ۳- خلاصه نتایج آزمون ماچولی پرسشنامه افسردگی بک

مقیاس	W ماچولی	تقریب	درجه‌ی	سطح
		مجذور	آزادی	معنی‌داری
افسردگی	۰/۵۸	۳۹/۲۰	۵	۰/۰۱

### جدول ۴- خلاصه یافته‌های آزمون اثر درون آزمودنی‌ها در

پرسش‌نامه‌ی افسردگی بک

منابع	مجموع	درجات	میانگین	نسبت	سطح
تغییر	مجذورات	آزادی	مجذورات	F	معنی‌داری
مداخله	۲۳۶۹/۰۸	۱/۱۶	۲۰۴۱/۳۶	۳۲/۷۰	۰/۰۱
خطا	۷۹۶/۹۲	۱۲/۷۷	۶۲/۴۳		

### جدول ۵- بررسی فرآیند تغییرات نمرات پرسش‌نامه‌ی افسردگی

بک از پیش‌آزمون اول تا مرحله‌ی پی‌گیری

از زمان	به زمان	اختلاف میانگین	خطای معیار
پیش‌آزمون ۲	پیش‌آزمون ۱	-۱/۵۸	۰/۶۵
پیش‌آزمون ۱	پی‌گیری	۱۳/۵۰	۲/۵۲
پیش‌آزمون ۲	پی‌گیری	۱۲/۹۲	۲/۴۰
پیش‌آزمون ۲	پس‌آزمون	۱۵/۰۸	۲/۴۸
پیش‌آزمون ۲	پی‌گیری	۱۴/۵۰	۲/۲۳
پس‌آزمون	پی‌گیری	-۰/۵۸	۰/۷۲

## بحث و نتیجه‌گیری

هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی تاثیر تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری (rTMS) بر اختلال افسردگی عمده‌ی مقاوم به درمان دارویی بود. نتایج نشان داد که روش rTMS با فرکانس بالا (۲۰ هرتز) بر روی بیماران مبتلا به افسردگی عمده‌ی مقاوم به درمان دارویی موثر است. این یافته هماهنگ با یافته‌های پژوهش‌های پیشین در زمینه‌ی اثربخشی rTMS است (۲۴، ۱۷، ۳۴-۲۹). ایجاد تغییرات طولانی مدت

<sup>1</sup> Cortical Excitability

<sup>2</sup> Left Dorsolateral Prefrontal Cortex

<sup>3</sup> Adenosine Mono Phosphate

<sup>4</sup> Gene Expression

که اثرات مثبت درمانی شش هفته پس از درمان نیز ادامه داشت. این یافته با سایر پژوهش‌ها از لحاظ ماندگاری اثرات درمانی همسو می‌باشد. برتولوماسی<sup>۸</sup>، با کاربرد rTMS با فرکانس ۲۰ هرتز در طی ۲۰ جلسه و با مجموع ۸۰۰ موج در هر جلسه نشان دادند که اثرات درمانی در حدود ۱ ماه به طول انجامیده است (۴۷). میزان ماندگاری اثرات درمانی rTMS از جمله موضوعات مهم در این حوزه است و طبق مروری که گرشون<sup>۹</sup> انجام داده است، ادغام برخی عوامل هم در درمان و هم در ماندگاری، نتایج بهتری ایجاد می‌کند (۱۱). با توجه به محدودیت اجرایی، امکان بررسی بیش از ۶ هفته میسر نبود. لذا برای تعیین مدت زمان ماندگاری، مطالعه‌های پی‌گیری طولانی‌تر و با نمونه‌های بزرگتری ضروری می‌باشد. از محدودیت‌های روش کار مطالعه‌ی حاضر فقدان گروه شاهد یا گروه با rTMS ساختگی است. استفاده از دارونما می‌تواند باعث پاسخ بالینی شده و تشخیص آن بدون گروه شاهد از پاسخ ضد افسردگی واقعی امری دشوار است.

لذا اگر چه بر اساس نوع طرح به کار رفته، آزمودنی‌ها در یک سری زمانی به صورت متوالی تحت مشاهده قرار گرفتند و خود نقش گروه شاهد را ایفا نمودند، اما قرار گرفتن در فضای درمانی از جمله ملاحظاتی است که امروزه شرکت‌های سازنده‌ی دستگاه‌های TMS با تولید سیم‌پیچ‌های مجازی<sup>۱۰</sup> این امکان را فراهم آورده‌اند که آزمودنی‌های گروه شاهد بدون دریافت مغناطیس، احساس درمان واقعی را داشته باشند (۸). هم‌چنین با توجه به تفاوت‌های بین فردی در شکل و آناتومی قشری، محدودیت دیگر این پژوهش، استفاده از شیوه‌های سنتی برای تعیین مکان تحریک بوده است. در این پژوهش، مکان تحریک با استفاده از شیوه‌ی سیستم بین‌المللی ۲۰-۱۰ انتخاب شده و با وجود سهولت آن، بر خلاف مطالعه‌های rTMS مبتنی بر مکان‌یابی نرونی با کمک تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی<sup>۱۱</sup> احتمال خطا در مکان‌یابی صحیح و دقیق ناحیه‌ی مورد تحریک وجود دارد.

دارد (۳۸-۴۱). rTMS با فرکانس بالا در مقایسه با rTMS ساختگی در موش‌ها با افزایش معنی‌دار سرتونین 1A و گیرنده‌های NMDA<sup>۲</sup> مرتبط بوده است (۴۲). در مطالعه‌ی مولر<sup>۱</sup> این نتیجه به دست آمد که rTMS با فرکانس بالا، همانند داروهای ضد افسردگی و ECT با افزایش BDNF<sup>۲</sup> و mRNA<sup>۳</sup> و CCK<sup>۴</sup> در مغز موش‌ها مرتبط است (۱۶). هم‌چنین، مطالعه‌های تصویربرداری مغز از قبیل PET، همانند اعتیاد، دوپامین را در ایجاد افسردگی مهم دانسته است. بر اساس یافته‌ها، فرکانس بالای rTMS بر روی قشر پیش‌پیشانی چپ ترشح دوپامین را در هسته‌های دمی همان طرف<sup>۵</sup> افزایش می‌دهد (۴۳). هم‌چنین rTMS با فرکانس بالا باعث ایجاد مانیا و بهنجارسازی تست فرونشانی دگزامتازون<sup>۶</sup> در افراد افسرده شده است (۴۴، ۴۵). با توجه به به موارد ذکر شده، فرکانس بالا (بیش از ۱ هرتز) می‌تواند اثرات ضد افسردگی را موجب شود. در مطالعه‌ی حاضر نیز با استفاده از فرکانس ۲۰ هرتز همانند مطالعات فوق که بر اثربخش بودن آن بر روی اختلال افسردگی تأیید می‌گردد، نتایج مثبتی مشاهده گردید.

از دیگر عوامل موثر در تأثیر rTMS، شدت تحریک است که اکثریت بررسی‌ها شدت تحریک را عامل مهمی در ایجاد LTP دانسته‌اند (۴۶). به سبب نقش مهمی که rTMS در ایجاد تغییرات درازمدت بر روی تحریک‌پذیری قشری و اثر ضد افسردگی دارد، در مطالعه‌ی حاضر همانند اکثر مطالعه‌ها، شدت تحریک برابر با ۱۰۰ درصد آستانه‌ی حرکتی فرد که در آن پتانسیل برانگیخته‌ی حرکتی<sup>۷</sup> ایجاد می‌شود، اعمال شد. این در حالی است که مروری بر مطالعه‌های قبلی نشان می‌دهد که استفاده از شدت بالای تحریک، اگرچه خطر تشنج را افزایش می‌دهد اما احتمال بیشتری بر ایجاد نتایج مثبت درمانی دارد (۸). از اهداف ثانویه‌ی این پژوهش، تعیین میزان ماندگاری اثرات درمانی rTMS بود. نتایج نشان داد

<sup>1</sup> Muller

<sup>2</sup> Brain Derived Neurotrophic Factor

<sup>3</sup> Messenger ribonucleic acid

<sup>4</sup> Cholecystokinin

<sup>5</sup> Ipsilateral Nucleus Accumbens

<sup>6</sup> Dexamethasone Suppression Test

<sup>7</sup> Motor Evoked Potential

<sup>8</sup> Bortolomasi

<sup>9</sup> Gershon

<sup>10</sup> Sham Coil

<sup>11</sup> MRI-Based Neuronavigation

می‌شود. تحقیقات بیشتر در این حوزه به کسب دانش بیشتر پیرامون ساختار نورواناتومیکی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی مقاوم به درمان دارویی منجر شده و آشنای بیشتر با ساز و کارهای دخیل در پاتوفیزیولوژی چرخه‌ی خلقی این بیماران فراهم می‌آورد.

با توجه به موارد یاد شده، انجام مطالعات بیشتری در دستیابی به عوامل بهینه‌ای چون شدت، فرکانس، مدت تحریک و تعداد جلسات در اثربخشی rTMS بر افسردگی ضروری است. همچنین، مقایسه‌ی این روش با ECT و یا بررسی احتمالی rTMS به عنوان درمان نگهدارنده در مورد اثر ایجاد شده توسط ECT از موارد قابل بحث در این روش محسوب

## References

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Life time prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602.
2. World Health Organization. Fact Sheet N 130. Mental Health 1996 August. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000: 120.
3. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 649-59.
4. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 809-16.
5. Fink M. Convulsive therapy: A review of the first 55 years. *J Affect Disord* 2001; 63: 1-15.
6. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 10-7.
7. Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. Efficacy of ECT: A meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 297-302.
8. Mantovani A, Lisanby S. Transcranial magnetic stimulation in major depression. In: George MS, Belmaker R. (editors). *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry*. Washington. DC: American Psychiatric Association; 2007: 113-51.
9. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 962-70.
10. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala M. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233-7.
11. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 835-45.
12. Loo C, Mitchel P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 946-8.
13. Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects in vitro and in animal models. In: Marcolin MA, Padberg F. (editors). *Transcranial brain stimulation for treatment of psychiatric disorders*. Switzerland: Karger publishing; 2007: 18-34.
14. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 393-432.
15. Hoflich G, Kasper S, Hufnagel S, Ruhrmann S, Moeller H. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: A report of two cases. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 361-5.
16. Muller M, Toschi N, Kresse A, Post A, Keck M. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23: 205-15.



17. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 332-7.
18. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric application of transcranial magnetic stimulation: A meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 73-103.
19. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 480-91.
20. Schlaepfer TE, Kosel M, Nemeroff CB. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28: 201-5.
21. Rowny S, Lisanby S. Other brain stimulation methods. In: Sadock B, Sadock V, Ruiz P. (editors). *Comprehensive textbook of psychiatry*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 3301-13.
22. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression a review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1870-6.
23. Holtzheimer PE, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psycho Pharmacol Bull* 2001; 35: 149-69.
24. Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, et al. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1440-6.
25. Rossini D, Magri L, Lucca A. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1569-75.
26. Sarduee Gh. [The introduction on Beck revised questioner normalization]. MA. Dissertation. Tehran: Allame Tabatabaee University, College of psychology, 1995: 122-5. (Persian)
27. Azadi F. [The appraisal of Beck depression inventory in Farabi Hospital (in one hundred and thirty depresses patients)]. MD. Dissertation. Kermanshah University of Medical Sciences, 1996. (Persian)
28. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.
29. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6: 1853-6.
30. Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 225-31.
31. Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 546-8.
32. Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 103-9.
33. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kose M, Muri R, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: A putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 2004; 126: 123-33.
34. Koerselman F, Laman DM, van Duijn H, van Duijn M, Willems M. A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1323-8.
35. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 83-90.
36. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa M, Fregni F, Rosa M, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: A double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 162-6.

37. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: A review. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1367-77.
38. Ben-Shachar D, Belmaker R, Grisaru N, Klein E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations monoamines in brain. *J Neural Transmis* 1997; 104: 191-7.
39. Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyand-Levin J, Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in rat brain. *Brain Res* 1999; 816: 78-83.
40. Fujiki M, Steward O. High frequency TMS mimics the effects of ECS up regulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Molecul Brain Res* 1997; 44: 301-8.
41. Ji R, Schlaepfer T, Aizenman C, Epstein CM, Qiu D, Huang J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proceedings National Academy Science USA* 1998; 95: 15635-40.
42. Kole M, Fuchs E, Ziemann U, Paulus W, Ebert U. Changes in 5-HT<sub>1A</sub> and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 1999; 826: 309-12.
43. 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: 1-4.
44. Dolberg O, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 468-70.
45. Pridmore S. Rapid Transcranial magnetic stimulation (rTMS) and normalization of the dexamethasone suppression test (DST). *Psychiatr Clin Neurosci* 1999; 53: 33-7.
46. Kozel A, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum J, Bohning D, et al. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2000; 12: 376-84.
47. Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, et al. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2007; 150: 181-6.