

پیش‌بینی کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمه‌ای (rTMS)  
در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی  
Clinical Predictors of Response to rTMS in Patients with Depressive Disorder

Reza Rostami

رضا رستمی\*

چکیده

Abstract

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on prefrontal cortex is a new approach in patients diagnosed with depression. rTMS treatment response is different on different patients. Identifying response predictors plays a key role in treating patients with depression using rTMS. This research has aimed to study the demographic and clinical predictors of response to rTMS in patients with depression. This is a natural retrospective study on 248 patients with depression. The patients underwent rTMS treatment in Atieh Clinical Neurosciences Center, Tehran, Iran from May 2012 to December 2014 in order to treat their depression. Three common rTMS protocols were employed for the treatment: High-Frequency Stimulation, Low-Frequency Stimulation, and Bilateral Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. All patients received rTMS three days a week for one month. Response to treatment was defined by the Beck Depression Inventory (BDI-II) and 50% reduction of scores compared to the baseline. Data were analyzed using logistic regression. Out of 248 patients, 110 (44%) responded to rTMS. Out of 98 patients with unipolar depression, 50 (51%) responded to rTMS. Similarly, out of 142 patients with bipolar depression, 60 (42%) responded to the treatment. Age, pessimism, sense of failure, agitation, loss of interest, indecisiveness, irritability, and somatic preoccupation were predictor variables of response to treatment in all patients. Among unipolar depressive patients, loss of interest, and somatic preoccupation, loss of energy and worthlessness were found to be the predictor variables, while sadness, feelings of failure, self-criticalness, irritability, loss of interest, change in sleep patterns, and somatic preoccupation were found to be the predictor variables of response to treatment in bipolar depressive patients. Age and clinical predictor variables can be used to predict the response to rTMS treatment.

**Keywords:** Personalized Medicine, Predictors, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Depression

تحریک مکرر مغناطیسی فراجمه‌ای بر روی قشر پیش‌پیشانی رویکردی جدید در درمان بیماران مبتلا به افسردگی است. پاسخ به درمان rTMS در بیماران مبتلا به افسردگی متفاوت است. شناخت پیش‌بینی کننده‌های پاسخ به درمان، نقش مهمی در درمان بیماران مبتلا به افسردگی به‌وسیله rTMS دارد. هدف این مطالعه بررسی پیش‌بینی کننده‌های جمعیت شناختی و بالینی پاسخ به درمان rTMS در بین بیماران مبتلا به افسردگی است. در یک مطالعه طبیعی گذشته‌نگر اطلاعات ۲۴۸ نفر از بیماران مبتلا به اختلال افسردگی که در خرداد ماه ۱۳۹۱ الی دی ماه ۱۳۹۳ در مرکز علوم اعصاب بالینی آتیه جهت درمان افسردگی تحت تحریک مکرر مغناطیسی فراجمه‌ای قرار گرفتند، جمع‌آوری شد. از سه پروتکل رایج rTMS (تحریک با فرکانس بالا، تحریک با فرکانس پایین و تحریک دوطرفه بر روی قشر پیش‌پیشانی پستی جانبی) برای درمان بیماران استفاده شده بود. همه بیماران ۱۰ جلسه rTMS را سه روز در هفته به مدت یک ماه دریافت کرده بودند. پاسخ به درمان توسط مقیاس افسردگی بک (BDI-II) و کاهش ۵۰ درصدی نمرات نسبت به خط پایه تعریف گردید. در تحلیل داده‌ها از روش رگرسیون لجستیک استفاده شد. از ۲۴۸ نفر، ۱۱۰ نفر (۴۴ درصد) به درمان rTMS پاسخ دادند که از ۹۸ نفر مبتلا به افسردگی تک‌قطبی ۵۰ نفر (۵۱ درصد) و از ۱۴۲ نفر مبتلا به افسردگی دوقطبی ۶۰ نفر (۴۲ درصد) به درمان پاسخ دادند. در کل بیماران سن، بدبینی، احساس شکست، بی‌قراری، بی‌علاقگی، بلاصمیمی، تحریک‌پذیری و اشتغال ذهنی متغیرهای پیش‌بین پاسخ به درمان بودند. در بیماران تک‌قطبی بی‌علاقگی، اشتغال ذهنی با نشانه‌ها، فقدان انرژی و بی‌ارزشی و در بیماران دوقطبی غمگینی، احساس شکست، خودانتقادی، بی‌قراری، بی‌علاقگی، تغییر الگوی خواب و اشتغال ذهنی با نشانه‌های جسمی متغیرهای پیش‌بین پاسخ به درمان بودند. از پیش‌بینی کننده جمعیت شناختی سن و از پیش‌بینی کننده‌های بالینی می‌توان برای پیش‌بینی پاسخ به درمان rTMS استفاده کرد.

**واژه‌های کلیدی:** پزشکی شخصی شده، پیش‌بینی کننده، تحریک مکرر مغناطیسی فراجمه‌ای، افسردگی

email: rostami@ut.ac.ir

\*عضوهیات علمی دانشگاه تهران

Received: 20Feb2015

Accepted: 4 Nov2015

پذیرش: ۹۴/۸/۱۳

دریافت: ۹۳/۱۲/۱

**مقدمه** اختلال افسردگی اساسی بالقوه یک بیماری مرگبار است. هر ساله یک میلیون نفر در سرتاسر جهان به خاطر خودکشی می‌میرند (سازمان بهداشت جهانی، ۱۹۹۹). ۳۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به افسردگی هستند (لایمیر، ماسانا و مولر، ۲۰۱۳). اختلال افسردگی اساسی دومین علت ناتوانی در سراسر جهان است (واس و همکاران، ۲۰۱۵) و باعث افزایش مرگ و میر با شرایط پزشکی همبود می‌گردد (والکر، مک گی و دراس، ۲۰۱۵). بر طبق آمار، از هر ۱۰ نفر یک نفر در طول عمر خود حداقل یک‌بار از افسردگی رنج می‌برد و این افسردگی به حدی شدید است که نیاز به درمان‌های روانپزشکی دارد (کسلر و همکاران، ۲۰۰۵). اگرچه درمان‌های معمول برای افسردگی ایمن هستند، ولی پراکندگی معناداری در پاسخ به درمان‌های ضدافسردگی وجود دارد. معمولاً ۶۰ درصد از بیماران افسرده در اولین دوره از مصرف داروی ضدافسردگی بهبود نمی‌یابند و ۲۰ درصد هم به هیچ درمان دارویی پاسخ نمی‌دهند (تریودی و همکاران، ۲۰۰۶). درمان افسردگی اساسی مبتنی بر اطلاعات تجربی و راهنمای درمانی مبتنی بر شواهد است، اما انتخاب درمان مناسب برای هر فرد بیشتر هنر است تا یک علم (لام و همکاران، ۲۰۱۶). به‌طور متوسط، داروهای ضدافسردگی و روان‌درمانی‌ها به‌عنوان خط اول درمان، موفقیت مشابهی در درمان افسردگی با شدت متوسط دارند (پاریک و لام، ۲۰۰۱). همچنین داروهای ضدافسردگی دارای سودمندی بالینی مشابه و برابر در درمان افسردگی هستند (کارتلنر و همکاران، ۲۰۱۱؛ چپیریانی و همکاران، ۲۰۰۹)، اما این واقعیت که درمان‌ها سودمندی مشابه دارند، دال بر این نیست که انتخاب درمان مهم نیست. افراد به‌صورت گسترده‌ای در پاسخ به درمان‌های خاص متفاوت هستند و پاسخ ضعیف به یک درمان لزوماً دال بر پاسخ ضعیف به درمان دیگر نیست. برای مثال بالای نیمی از بیمارانی که از داروی ضدافسردگی اول خود سود نمی‌برند، بعد از سوئیچ کردن به داروی جایگزین (راش و همکاران، ۲۰۰۶)، اضافه کردن داروی دوم تریودی و همکاران، ۲۰۰۶) و یا اضافه شدن روان‌درمانی (تاس و همکاران، ۲۰۰۷) بهبودی معناداری را تجربه می‌کنند. در حال حاضر، یک خط پژوهشی متداول مطالعه نشانگرهای<sup>۱</sup> بالینی و زیستی پاسخ به درمان است (لام و همکاران، ۲۰۱۶). پزشکی شخصی شده<sup>۲</sup> بر این اصل استوار است که مشخصه‌های<sup>۳</sup> منحصر به فرد هر مراجع، نقش تعیین‌کننده‌ای در درمان دارد. این مشخصه‌ها عبارتند از عوامل محیطی، تغییرات ژنتیک، تغییرات اپی ژنتیک، نشانه‌شناسی بالینی<sup>۴</sup> (مایرز و نمروف، ۲۰۱۰). هدف پزشکی شخصی شده، پیش‌بینی آمادگی ابتلای فرد برای ابتلا به یک بیماری، به‌دست آوردن تشخیص دقیق و دستیابی به

Markers <sup>۱</sup>

Personalized medicine <sup>۲</sup>

Characteristics <sup>۳</sup>

Clinical symptomology <sup>۴</sup>

پیش‌بینی کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمه‌ای ...

یک درمان مطلوب و مؤثر است (اژمارو، والش‌تد و نمروف، ۲۰۱۳). اگرچه موارد موفقی از پزشکی شخصی شده به‌خصوص در آنکولوژی وجود دارد، اما تعداد کمی از این مثال‌ها در روانپزشکی مشاهده می‌شود. متأسفانه بسیاری از بیمارانی که در مطب‌ها<sup>۱</sup> به‌خصوص در بخش مراقبت اولیه<sup>۲</sup> درمان می‌شوند، شانس برای سود بردن از خط دوم درمان ندارند. بعد از شروع درمان ضدافسردگی نزدیک به نیمی از بیماران ویزیت پیگیری را انجام نمی‌دهند و تنها یک‌چهارم اغلب به دنبال انتخاب‌های درمانی دیگر هستند (سیمون، فون کراف، روتر و پترسون، ۲۰۰۱؛ سیمون و پرلیس، ۲۰۱۰). انتخاب دقیق درمانی که بیمار برای اولین بار دریافت می‌کند، مزایای بسیار زیادی برای بیماران مبتلا به افسردگی دارد. به‌منظور استفاده از پزشکی شخصی شده برای افسردگی ما بایستی مشخصه‌هایی را که پیش‌بینی کننده تفاوت‌های افراد در پاسخ مثبت و منفی به درمان‌های روانشناختی و زیستی افسردگی هستند، شناسایی کنیم. عواملی که در شخصی‌سازی درمان برای بیماران مبتلا به افسردگی مهم هستند، عبارتند از مشخصه‌های جمعیت شناختی، مشخصه‌های بالینی (الگوی علائم و اختلالات همبود) و نشانه‌های زیستی (ژنتیک و تصویربرداری از مغز). پیش‌بینی کننده‌های پاسخ به درمان دارویی در بیماری‌های مختلف روانپزشکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی سطوح بالای اختلال در کار با پاسخ به ایمی پرامین مرتبط است (سوتسکی و همکاران، ۱۹۹۱). پاسخ‌دهندگان به دارویی بازدارنده‌های باز جذب سروتونین (SSRI) فراوانی بالایی در تاریخچه خانوادگی مثبت در خویشاوندان درجه اول خود به‌سواس دارند (ارزگویی و همکاران، ۲۰۰۱). پاسخ‌دهندگان به کلوزاپین بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی هستند که بیماری‌شان شدت کمتری دارد و به میزان کمتری از علائم منفی مبتلا هستند (امبریت و همکاران، ۲۰۰۲). بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که هذیان و توهم‌های شدید دارند، در خط پایه مشکل توجه و تمرکز دارند و در طی درمان به داروهای آنتی‌سایکوتیک دچار پارکینسونیسم می‌شوند، احتمال کمتری دارد که به

درمان پاسخ بدهند (رابینسون و همکاران، ۱۹۹۹). بررسی پیش‌بینی کننده‌های پاسخ به درمان فقط منحصر به درمان‌های زیستی در روانپزشکی نیست. چند مطالعه نیز به بررسی پیش‌بینی کننده‌های بالینی پاسخ به رواندرمانی پرداخته‌اند. در مطالعه دیمیدکین و همکاران (۲۰۰۶) بیماران مبتلا به افسردگی شدید پاسخ بهتری به درمان فعال‌سازی رفتاری نسبت به درمان شناختی و دارودرمانی نشان دادند. اختلالات شخصیت و ویژگی‌های شخصیتی همواره به‌عنوان یک عامل مؤثر در پاسخ به رواندرمانی مورد توجه بوده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اختلال‌های شخصیت همبود با افسردگی باعث کاهش اثرات رواندرمانی و درمان‌های دارویی می‌شود (نیوتون هاووز،

Practice <sup>۱</sup>  
Primary care <sup>۲</sup>

تایپر و جانسون، ۲۰۰۶؛ مولدر، ۲۰۰۲). در درمان شناختی رفتاری اختلال شخصیت نمی‌تواند بر روی اثربخشی و پاسخ درمان اثرگذار باشد، درحالی‌که در روان‌درمانی بین فردی اختلالات شخصیت اثرات منفی بر روی بهبودی و پاسخ و به درمان دارد (جوینس و همکاران، ۲۰۰۷). افراد مبتلا به افسردگی اساسی همراه با شخصیت اجتنابی به درمان شناختی پاسخ بهتری می‌دهند و بیماران افسرده با شخصیت وسواسی پاسخ بهتری به روان‌درمانی بین فردی نشان دادند. همچنین بیماران افسرده متأهل درمان شناختی برایشان مؤثرتر است، درحالی‌که در افراد افسرده مجرد روان‌درمانی بین فردی مؤثرتر است (باربر و مونتر، ۱۹۹۶). وضعیت دلبستگی هم به‌عنوان یک عامل تعیین‌کننده در پاسخ به روان‌درمانی موردبررسی قرار گرفته است. افراد دارای دلبستگی اجتنابی پاسخ بهتری به درمان شناختی رفتاری در مقایسه با روان‌درمانی بین فردی

می‌دهند (مک براید، اتکینسون، کویلتی و بیگی، ۲۰۰۶). تحریک مکرر مغناطیسی فراجمه‌ای (rTMS) روشی غیرتهاجمی و بدون درد است که برای بررسی عملکرد قشری و همچنین درمان اختلالات روانپزشکی مختلف استفاده می‌شود (میشراوهمکاران، ۲۰۱۱). در طی این روش، درحالی‌که مراجع بر روی صندلی نشسته است از طریق یک کویل میدان مغناطیسی با قدرت ۲ الی ۴ تسلا<sup>۲</sup>) با توجه به توان دستگاه (وارد قشر مغز می‌گردد. rTMS به‌عنوان درمان مکمل برای بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مقاوم به درمان دارویی استفاده می‌شود (جانوار، بیشنوی و جانوار، ۲۰۱۱؛ لیو، ژانگ، ژانگ و لی، ۲۰۱۴). نتایج چندین فراتحلیل موید این است که rTMS در درمان افسردگی نسبت به تحریک ساختمی rTMS مؤثرتر است (همولتزه‌ایمر، روسو و آوری، ۲۰۰۰؛ مک نامارا، ری، آرترس و بنیفیس، ۲۰۰۱؛ گراس، ناکامورا، پاسکال لئونو و فرگنی، ۲۰۰۷). پاسخ به درمان rTMS در بیماران مبتلا به افسردگی متغیر است. میزان پاسخ به درمان ۴۵ درصد الی ۶۰ درصد و میزان بهبودی ۳۰ درصد الی ۴۰ درصد گزارش شده است (دانر و همکاران ۲۰۱۴؛ کارپنتر و همکاران، ۲۰۱۲). مطالعات کمی به بررسی پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی پاسخ به درمان rTMS در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی پرداخته‌اند (برکمایر، لوبورزسکی، دانکر هاپف، کاتمن و باجویج، ۲۰۰۷؛ فرگنی و همکاران، ۲۰۰۶؛ کوهن، برونونی، بوگیو و فرگنی، ۲۰۱۰). در مطالعه برکمایر (۲۰۰۷) سطوح بالای اختلال در خواب پیش‌بینی‌کننده بالینی پاسخ به درمان rTMS در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی گزارش شده است. این در حالی است که در مطالعات دارویی سطوح بالای بی‌خوابی در قبل از شروع درمان با پاسخ به درمان دارویی مرتبط است (جان راش، کارمودی، هیت، راکت و زیسوک، ۲۰۰۵). نمرات پایین در مقاوم بودن به درمان و زمان کوتاه دوره‌های افسردگی پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی دیگر پاسخ به درمان rTMS بودند (برکمایر و همکاران، ۲۰۰۷). در مطالعه‌ای دیگر من و مقاوم بودن به درمان پیش‌بینی‌کننده‌های منفی پاسخ به

Coil<sup>۱</sup>  
Tesla<sup>۲</sup>

پیش‌بینی کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمعه‌ای ...

درمان rTMS بود (فرگنی و همکاران، ۲۰۰۶). پاسخ به اولین دوره درمان با rTMS پیش‌بینی کننده پاسخ به درمان برای دوره‌های بعد است (کلی و همکاران، ۲۰۱۶). به غیر از پیش‌بینی کننده‌های پاسخ به درمان، پیش‌بینی کننده‌های پارامترهای درمانی rTMS نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. در بیماران دوقطبی میزان مقاوم بودن به درمان و شدت بیماری پیش‌بینی کننده نیاز بیماران به تعداد جلسات بیشتر بود (کوهن و همکاران، ۲۰۱۰). میانگین هزینه‌های درمان افسردگی از طریق rTMS در انگلیس ۱۴۴۴ یورو و در آمریکا ۱۴۲۲ دلار برای ۱۵ جلسه درمان می‌باشد. این درحالی است که هزینه یک دوره درمان با داروهای ضدافسردگی ۱۱۰ دلار می‌باشد (مک‌لاگین و همکاران، ۲۰۰۷؛ کوزل، جورج و سیمپسون، ۲۰۰۴). با توجه به هزینه‌های درمان rTMS لزوم انتخاب درمان مناسب از اهمیت بیشتری برخوردار است. هدف از این مطالعه شناخت پیش‌بینی کننده‌های بالینی و جمعیت شناختی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی که در پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمعه‌ای نقش تعیین کننده‌ای دارند.

**روش** پژوهش حاضر یک مطالعه طبیعی<sup>۱</sup> گذشته‌نگر<sup>۲</sup> است. در بازه زمانی بین خردادماه ۱۳۹۱ الی دی‌ماه ۱۳۹۳ تعداد ۳۱۰ نفر درمان rTMS را در مرکز علوم اعصاب بالینی آتیه دریافت کردند که از این بین (۲۴۸) ۱۵۶ زن و ۹۰ مرد (بیمار مبتلا به اختلال افسردگی جهت مطالعه انتخاب شدند. تشخیص افسردگی توسط روانپزشک بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR در طی یک مصاحبه بالینی انجام شد. همه بیماران ۱۰ جلسه rTMS را ۳ روز در هفته به مدت یک ماه دریافت کردند. بیماران در خط پایه و بعد از درمان (در روز آخر درمان بعد از اتمام جلسه) ارزیابی شدند. از ۲۴۸ نفر ۱۴۶ نفر مبتلا به افسردگی دوقطبی و ۱۰۲ نفر مبتلا به افسردگی تک‌قطبی بودند. در گروه تحریک با فرکانس پایین ۱۱۰ بیمار مبتلا به افسردگی دوقطبی و ۵۱ بیمار مبتلا به افسردگی تک‌قطبی، در گروه تحریک دوطرفه ۳۴ بیمار مبتلا به افسردگی دوقطبی و ۳۷ بیمار مبتلا به افسردگی تک‌قطبی و در گروه تحریک با فرکانس بالا ۲ بیمار مبتلا به افسردگی دوقطبی و ۱۲ بیمار مبتلا به افسردگی تک‌قطبی حضور داشتند. در مجموع ۴۱ نفر همزمان با rTMS روان‌درمانی دریافت کردند. از گروه تحریک با فرکانس پایین (۳۰ نفر) تحریک دوطرفه (۱۳ نفر) و تحریک با فرکانس بالا (۱ نفر) روان‌درمانی دریافت کردند. در مجموع ۱۵۰ نفر همزمان با rTMS دارو دریافت کردند. بیماران از سه طبقه دارویی بازدارنده بازجذب سروتونین (SSRI)، سه حلقه‌ای (TCA) و تثبیت کننده خلق استفاده می‌کردند. از گروه تحریک با فرکانس پایین (۱۰۰ نفر)، تحریک دوطرفه ۴۳ نفر و تحریک با فرکانس بالا ۷ نفر دارو دریافت کردند. از گروه تحریک با فرکانس پایین ۲۱ نفر، تحریک

Naturalistic<sup>۱</sup>  
Retrospective<sup>۲</sup>

دو طرفه ۸ و تحریک با فرکانس بالا ۱ نفر همزمان روان‌درمانی و دارودرمانی دریافت کردند. اطلاعات جمعیت شناختی شرکت‌کنندگان بر اساس پاسخ به درمان، سن، تحصیلات و نوع افسردگی در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی شرکت‌کنندگان بر اساس نوع افسردگی، پاسخ به درمان، سن و تحصیلات

دوقطبی						
پاسخ به درمان	سن (به سال)	دیپلم و پایین‌تر	کاردانی	کارشناسی	ارشد	دکتری
۱۸ تا ۲۳	۱۱ (۳/۳)	۲ (۲۸/۶)	۰	۰	۰	۱۳ (۲۱/۷)
۲۴ تا ۲۸	۴ (۳/۳)	۵ (۴/۴)	۵ (۱۹/۴)	۱ (۵۰)	۰	۱۴ (۲۳/۳)
۲۹ تا ۳۳	۴ (۳/۳)	۰	۹ (۴۲/۹)	۱ (۵۰)	۰	۱۴ (۲۳/۳)
۳۴ تا ۳۸	۲ (۷/۱)	۰	۴ (۱۹/۴)	۰	۰	۶ (۱۰)
۳۹ تا ۴۳	۴ (۳/۳)	۰	۳ (۹/۵)	۰	۰	۶ (۱۰)
۴۴ تا ۴۸	۳ (۱۰/۷)	۰	۱ (۴/۸)	۰	۰	۵ (۸/۳)
۴۹ تا ۶۹	۰	۰	۱ (۴/۸)	۰	۰	۲ (۳/۳)
کل	۲۸	۷	۲۱	۲	۲	۶۰
۱۸ تا ۲۳	۱۱ (۳/۴)	۲ (۲۸/۶)	۲ (۷/۷)	۰	۰	۱۵ (۱۸/۳)
۲۴ تا ۲۸	۳ (۶/۴)	۳ (۴۲/۹)	۷ (۲۶/۹)	۰	۰	۱۳ (۱۵/۹)
۲۹ تا ۳۳	۱۳ (۳۷/۷)	۱ (۱۴/۳)	۵ (۱۹/۲)	۰	۰	۱۹ (۳۳/۲)
۳۴ تا ۳۸	۷ (۱۴/۳)	۱ (۱۴/۳)	۴ (۱۵/۴)	۲ (۱۰۰)	۰	۱۴ (۱۷/۱)
۳۹ تا ۴۳	۵ (۱۰/۶)	۰	۵ (۱۹/۲)	۰	۰	۱۰ (۱۲/۲)
۴۴ تا ۴۸	۳ (۶/۴)	۰	۳ (۱/۵)	۰	۰	۶ (۷/۳)
۴۹ تا ۶۹	۵ (۱۰/۶)	۰	۰	۰	۰	۵ (۶/۱)
کل	۴۷	۷	۲۶	۲	۰	۸۲
تک‌قطبی						
پاسخ به درمان	سن (به سال)	دیپلم و پایین‌تر	کاردانی	کارشناسی	ارشد	دکتری
۱۸ تا ۲۳	۹ (۴۰/۹)	۰	۰	۰	۰	۹ (۱۸)
۲۴ تا ۲۸	۱ (۴/۵)	۳ (۶۰)	۳ (۳۱/۶)	۰	۰	۱۰ (۲۰)
۲۹ تا ۳۳	۲ (۹/۱)	۰	۴ (۲۱/۱)	۰	۰	۶ (۱۲)
۳۴ تا ۳۸	۳ (۱۳/۶)	۰	۲ (۴۰)	۱ (۵/۳)	۱ (۳۳/۳)	۷ (۱۴)
۳۹ تا ۴۳	۰	۰	۴ (۲۱/۱)	۱ (۳۳/۳)	۰	۵ (۱۰)
۴۴ تا ۴۸	۰	۰	۲ (۱۰/۵)	۰	۱ (۱۰۰)	۳ (۶)
۴۹ تا ۶۹	۷ (۳۱/۸)	۰	۲ (۱۰/۵)	۱ (۳۳/۳)	۰	۱۰ (۲۰)
کل	۲۲	۵	۱۹	۳	۱	۵۰
۱۸ تا ۲۳	۲ (۸/۳)	۲ (۲۵)	۱ (۷/۷)	۰	۰	۴ (۸/۳)
۲۴ تا ۲۸	۲ (۸/۳)	۱ (۲۵)	۰	۰	۰	۳ (۶/۳)
۲۹ تا ۳۳	۵ (۲۰/۸)	۰	۳ (۲۳/۱)	۲ (۵۰)	۰	۱۰ (۲۰/۸)
۳۴ تا ۳۸	۲ (۸/۳)	۱ (۲۵)	۴ (۳۰/۸)	۱ (۳۳/۳)	۰	۸ (۱۶/۷)
۳۹ تا ۴۳	۳ (۱۲/۵)	۰	۲ (۱۵/۴)	۰	۰	۵ (۱۰/۴)
۴۴ تا ۴۸	۶ (۲۵)	۰	۰	۰	۱	۷ (۱۴/۶)
۴۹ تا ۶۹	۴ (۱۶/۷)	۱ (۲۵)	۳ (۲۳/۱)	۱ (۳۳/۳)	۲ (۵۰)	۱۱ (۲۲/۹)
کل	۲۴	۴	۱۳	۳	۴	۴۸

پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمه‌ای ...

نکته: اعداد بیرون و درون پرانتز به ترتیب فراوانی و درصد هر ستون در هر گروه است.

تحریک به‌وسیله دستگاه نورو ام اس (نوروسافت<sup>۱</sup>، روسیه) با یک کویل ۸ شکل مجهز به خنک‌کننده هوا انجام شد. ناحیه هدف قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی بود. از سه پروتکل رایج (فرکانس پایین، فرکانس بالا، تحریک دوطرفه) که در درمان افسردگی به کار برده می‌شود، برای بیماران استفاده شد. ۱۶۱ نفر (۵۸ مرد، ۱۰۳ زن) تحریک با فرکانس پایین بر روی RDLPFC، ۷۱ مرد و ۲۴ زن (تحریک دوطرفه بر روی DLPFC راست و چپ و ۱۴ نفر) ۸ مرد و ۶ زن (تحریک با فرکانس بالا بر روی LDLPFC دریافت کردند. آستانه حرکتی به‌عنوان حداقل شدت لازم برای تحریک قشر حرکتی که باعث انقباض در عضله کوتاه‌کننده انگشت شست<sup>۲</sup>) APB می‌شود، تعریف شد. تحریک بایستی باعث ایجاد انقباض در APB در حداقل ۵ کوشش از ۱۰ کوشش می‌شد. در گروه فرکانس پایین، تحریک با فرکانس یک هرتز با ۱۰ ثانیه مدت زمان تحریک، ۲ ثانیه فواصل بین‌رشته‌ای<sup>۳</sup>) ITI (بر روی RDLPFC به کار برده شد. ۲۰۰ رشته تحریک<sup>۴</sup> مجموعاً با ۲۰۰۰ پالس در هر جلسه) (۲۰۰۰۰ پالس در طی ۱۰ جلسه) با ۱۲۰ درصد آستانه حرکتی به کار برده شد (برلیم، وندن آیند و داسکالاکیس، ۲۰۱۳). در گروه تحریک دوطرفه، ابتدا بر روی نیمکره راست و سپس بر روی نیمکره چپ تحریک اعمال گردید. تحریک با فرکانس ۱۰ هرتز با ۵ ثانیه مدت زمان تحریک، ۱۵ ثانیه فواصل بین‌رشته‌ای بر روی LDLPFC به کار برده شد. ۷۵ قطار پالس در مجموع با ۳۷۵۰ پالس در هر جلسه) (۳۷۵۰۰ پالس در طی ۱۰ جلسه) با ۱۱۰ درصد آستانه حرکتی به کار برده شد. تحریک با فرکانس یک هرتز با ۱۰ ثانیه مدت زمان تحریک، ۲ ثانیه فواصل بین‌رشته‌ای (ITI) بر روی RDLPFC به کار برده شد. ۱۵۰ قطار پالس مجموعاً با ۱۵۰۰ پالس در هر جلسه) (۱۵۰۰۰ پالس در طی ۱۰ جلسه) با ۱۲۰ درصد آستانه حرکتی به کار برده شد (زانگ و همکاران، ۲۰۱۵). در گروه تحریک با فرکانس بالا، تحریک با فرکانس ۱۰ هرتز با ۵ ثانیه مدت زمان تحریک، ۱۵ ثانیه فواصل بین‌رشته‌ای بر روی LDLPFC به کار برده شد. ۷۵ قطار پالس در مجموع با ۳۷۵۰ پالس در هر جلسه) (۳۷۵۰۰ پالس

در طی ۱۰ جلسه) با ۱۱۰ درصد آستانه حرکتی به کار برده شد (ترهان، سیار، تن و کان، ۲۰۱۲). شدت افسردگی و میزان پاسخ بیماران قبل و بعد از درمان از طریق مقیاس افسردگی بک سنجیده شد. مقیاس افسردگی بک (BDI-II) ابزار ۲۱ آیتمی است که هر ماده نمره‌های بین ۰ تا ۳ دارد. هر فرد می‌تواند نمره بین ۰ تا ۶۳ را کسب کند و هر چه نمرات بالاتر باشند، نشاندهنده افسردگی بیشتر است.

Neurosoft<sup>۱</sup>  
Abductor pollicis brevis<sup>۲</sup>  
Interval intertrain<sup>۳</sup>  
Train<sup>۴</sup>

نمره ۰ تا ۱۳ نشاندهنده افسردگی جزئی یا عدم وجود افسردگی، نمره ۱۴ تا ۱۹ نشاندهنده افسردگی خفیف، نمره ۲۰ تا ۲۸ نشاندهنده افسردگی متوسط و نمره ۲۹ تا ۶۳ نشاندهنده افسردگی شدید می‌باشد. در این پرسشنامه به هر سؤال نمره ۰ تا ۳ داده می‌شود و هر فرد می‌تواند نمره بین ۰ تا ۶۳ را بگیرد. اعتبار و پایایی این آزمون در سطح بالایی گزارش شده است. برای مثال دایسون و محمدخانی (۱۳۸۶) ضریب آلفای ۰/۹۲ را برای بیماران سرپایی و ۰/۹۳ را برای دانشجویان و ضریب بازآزمایی به فاصله یک هفته را ۰/۹۳ به دست آورده‌اند. رجیبی و همکاران (۱۳۸۰) ضریب آلفای کرونباخ برای کل پرسشنامه را ۰/۸۷ و ضریب بازآزمایی به فاصله سه هفته را ۰/۴۹ گزارش کرده‌اند (رجیبی، عطاری، حقیقی، ۱۳۸۰). پاسخ به درمان کاهش ۵۰ درصدی و بیشتر نمرات افراد نسبت به خط پایه در پرسشنامه افسردگی بک تعریف گردید (ریدلو همکاران، ۲۰۱۰). برای پاسخ‌دهی به این سؤال که کدام یک از متغیرهای جمعیت شناختی و سؤال‌های آزمون افسردگی یک پیش‌بین بهتری برای پاسخ به درمان هستند از فراوانی و درصد، شاخص‌های توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) و رگرسیون لجستیک به شیوه رو به جلو استفاده شد و داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

در این مطالعه ۲۴۸ نفر شرکت کردند. از این تعداد ۱۴۹ نفر افسردگی دوقطبی و ۹۹ نفر افسردگی تک‌قطبی تشخیص داده شدند. از این دو گروه پس از درمان در گروهی شرکت‌کنندگانی به درمان پاسخ داده و گروهی پس از درمان اگر چه تغییراتی داشتند، اما پاسخ به درمان حاصل نشد. بنابراین، این مطالعه در پاسخ به این هدف که عوامل تعیین‌کننده پاسخ به درمان اگر چه هر دو گروه درمان‌های ثابتی را دریافت کرده‌اند چیست، است. در این مطالعه گذشته‌نگر دو گروه شرکت‌کنندگان با افسردگی دوقطبی و تک‌قطبی بر اساس پاسخ به درمان به چهار گروه همان‌طور که در بالا گفته شد، تقسیم شدند. در ادامه شاخص‌های توصیفی شرکت‌کنندگان در افسردگی و خرده مقیاس‌های آن (بدنی، شناختی عاطفی) گزارش شده است. میانگین‌های به‌دست آمده نشان داد که در دو گروه شرکت‌کنندگان افسرده تک‌قطبی و دوقطبی در گروهی که به درمان پاسخ داده‌اند، میانگین با شدت بیشتری کاهش یافته است و در گروهی که به درمان پاسخ ندادند، اگر چه تغییراتی رخ داده است، اما این تغییرات ناچیز است.



پیش‌بینی کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمعه‌ای ...

جدول ۲. میانگین و انحراف استاندارد شرکت‌کنندگان در بین گروه‌ها در پیش‌آزمون و پس‌آزمون

افسردگی	پاسخ‌به‌درمان	آماره	پیش‌آزمون			پس‌آزمون		
			BDI	بدنی	شناختی-عاطفی	BDI	بدنی	شناختی-عاطفی
دوقطبی	بله	M	۳۲/۳۹	۷/۸۰	۲۴/۵۴	۹/۰۰	۳/۰۱	۵/۹۸
		SD	۷/۷۰	۲/۳۵	۶/۴۰	۵/۰۵	۱/۸۳	۳/۷۶
	خیر	M	۳۲/۷۷	۷/۸۶	۲۴/۹۰	۲۵/۹۳	۶/۷۳	۱۹/۳۲
		SD	۱۰/۷۵	۲/۶۰	۹/۰۲	۹/۸۳	۲/۴۷	۸/۱۷
	کل	M	۳۲/۶۱	۷/۸۳	۲۴/۷۵	۱۹/۰۰	۵/۲۱	۱۳/۸۶
		SD	۹/۵۹	۲/۴۹	۸/۰۴	۱۱/۷۰	۲/۸۸	۹/۳۹
تک‌قطبی	بله	M	۳۰/۱۷	۷/۸۲	۲۲/۳۵	۸/۶۲	۳/۲۵	۵/۳۷
		SD	۱۰/۰۹	۲/۳۵	۸/۶۵	۵/۴۸	۲/۰۶	۴/۳۱
	خیر	M	۳۰/۰۰	۷/۲۲	۲۴/۵۸	۲۴/۰۲	۶/۰۲	۱۸/۰۰
		SD	۹/۵۴	۲/۰۷	۸/۳۱	۱۰/۱۱	۲/۶۸	۸/۲۷
	کل	M	۳۰/۰۹	۷/۵۳	۲۲/۴۶	۱۶/۰۹	۴/۵۹	۱۱/۴۹
		SD	۹/۷۷	۲/۲۳	۸/۴۴	۱۱/۱۴	۲/۷۵	۹/۰۹
کلافرد	بله	M	۳۱/۳۸	۷/۸۱	۲۳/۵۴	۸/۸۳	۳/۱۲	۵/۷۰
		SD	۸/۸۹	۲/۳۴	۷/۵۵	۵/۲۳	۱/۹۴	۴/۰۱
	خیر	M	۳۱/۷۹	۷/۶۴	۲۴/۰۸	۲۵/۲۵	۶/۴۸	۱۸/۸۶
		SD	۱۰/۳۹	۲/۴۳	۸/۸۲	۹/۹۳	۲/۵۶	۸/۲۰
	کل	M	۳۱/۶۰	۷/۷۱	۲۳/۸۴	۱۷/۸۳	۴/۹۶	۱۲/۹۱
		SD	۹/۷۲	۲/۳۹	۸/۲۶	۱۱/۵۴	۲/۸۴	۹/۳۲

نکته: M: میانگین؛ SD: انحراف استاندارد

با توجه به اینکه در این مطالعه دو گروه افسردگی دوقطبی و تک‌قطبی شرکت کردند که در هر گروه تعدادی به درمان پاسخ دادند و گروهی دیگر پاسخ به درمان ندادند، در جهت بررسی تغییرات میانگین در قالب یک طرح عاملی با اندازه‌گیری مکرر (طرح دو بین-یک درون) نتایج برای هر یک از متغیرها به صورت جداگانه بررسی شد. نتایج عامل بین گروهی (دو گروه افسرده تک‌قطبی و دوقطبی؛ دو گروه پاسخ به درمان و عدم پاسخ به درمان) در نمره کل افسردگی و خرده مقیاس‌های آن (بدنی، شناختی-عاطفی) نشان داد که بین دو گروه افسرده دوقطبی و تک‌قطبی تفاوت معناداری وجود ندارد، اما بین میانگین دو گروه پاسخ به درمان و عدم پاسخ به درمان تفاوت معناداری وجود دارد. در عامل درون گروهی (تغییرات از پیش‌آزمون تا پس‌آزمون) نتایج تغییرات میانگین از پیش‌آزمون به پس‌آزمون در هر دو گروه شرکت‌کنندگان دارای افسردگی تک‌قطبی و دوقطبی معنادار بود، بدین معنی که پروتکل درمانی بر کاهش افسردگی معنادار بوده است. به علاوه عدم معناداری اثر متقابل زمان×نوع افسردگی×پاسخ به درمان معنادار نبود که این عدم معناداری بدین مفهوم است که تنها گروه‌های پاسخ به درمان (دو گروه پاسخ به درمان افسردگی دوقطبی

و تک‌قطبی) هستند که به صورت منظم و مشابه هم از پیش‌آزمون به پس‌آزمون به‌طور معناداری میانگین افسردگی‌شان کاهش یافته است و دو گروه دیگر (عدم پاسخ به درمان در هر دو نوع افسردگی) تغییرات کمی داشته‌اند (جدول ۳).

جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر (طرح درون آزمودنی)

P	F	MS	df	SS	منبع‌اتر
۰/۰۸	۳/۱۱	۳۸۷/۸۴	۱	۳۸۷/۸۴	نوع افسردگی (BDI) (بین آزمودنی)
۰/۲۸	۱/۱۶	۸/۷۶	۱	۸/۷۶	نوع افسردگی (بدنی) (بین آزمودنی)
۰/۰۶	۳/۵۶	۳۰۵/۴۲	۱	۳۰۵/۴۲	نوع افسردگی (شناختی-عاطفی) (بین آزمودنی)
۰/۰۰۱	۶۲/۲۶	۷۲۵۷/۳۲	۱	۷۲۵۷/۳۲	پاسخ به درمان (BDI) (بین آزمودنی)
۰/۰۰۱	۳۴/۵۵	۲۵۹/۹۲	۱	۲۵۹/۹۲	پاسخ به درمان (بدنی) (بین آزمودنی)
۰/۰۰۱	۶۰/۳۶	۵۱۷۶/۵۶	۱	۵۱۷۶/۵۶	پاسخ به درمان (شناختی-عاطفی) (بین آزمودنی)
۰/۶۱	۰/۲۵	۳۳/۱۵	۱	۳۳/۱۵	نوع افسردگی-پاسخ به درمان (BDI) (بین آزمودنی)
۰/۱۱	۲/۵۳	۱۹/۰۲	۱	۱۹/۰۲	نوع افسردگی-پاسخ به درمان (بدنی) (بین آزمودنی)
۰/۸۰	۰/۰۶	۵/۳۷	۱	۵/۳۷	نوع افسردگی-پاسخ به درمان (شناختی-عاطفی) (بین آزمودنی)
۰/۰۰۱	۶۷۸/۵۸	۲۴۴۶۱/۸۴	۱	۲۴۴۶۱/۸۴	زمان (BDI) (درون آزمودنی)
۰/۰۰۱	۲۸۷/۱۶	۱۰۰۱/۷۰	۱	۱۰۰۱/۷۰	زمان (بدنی) (درون آزمودنی)
۰/۰۰۱	۵۸۱/۳۷	۱۵۳۱۲/۳۳	۱	۱۵۳۱۲/۳۳	زمان (شناختی-عاطفی) (درون آزمودنی)
۰/۲۲	۱/۴۸	۵۳/۶۹	۱	۵۳/۶۹	زمان-نوع افسردگی (BDI) (درون آزمودنی)
۰/۸۴	۰/۰۴	-/۱۳	۱	-/۱۳	زمان-نوع افسردگی (بدنی) (درون آزمودنی)
۰/۱۸	۱/۸۴	۴۸/۵۴	۱	۴۸/۵۴	زمان-نوع افسردگی (شناختی-عاطفی) (درون آزمودنی)
۰/۰۰۱	۲۰۸/۶۲	۷۵۶۵/۰۵	۱	۷۵۶۵/۰۵	زمان-پاسخ به درمان (BDI) (درون آزمودنی)
۰/۰۰۱	۱۰۳/۶۴	۳۶۱/۵۲	۱	۳۶۱/۵۲	زمان-پاسخ به درمان (بدنی) (درون آزمودنی)
۰/۰۰۱	۱۷۹/۳۳	۴۷۲۰/۶۸	۱	۴۷۲۰/۶۸	زمان-پاسخ به درمان (شناختی-عاطفی) (درون آزمودنی)
۰/۶۶	۰/۱۹	۷/۰۸	۱	۷/۰۸	زمان-نوع افسردگی-پاسخ به درمان (BDI) (درون آزمودنی)
۰/۶۶	۰/۱۹	-/۶۷	۱	-/۶۷	زمان-نوع افسردگی-پاسخ به درمان (بدنی) (درون آزمودنی)
۰/۷۶	۰/۰۹	۲/۴۷	۱	۲/۴۷	زمان-نوع افسردگی-پاسخ به درمان (شناختی-عاطفی) (درون آزمودنی)

بررسی تغییرات گروه‌ها با این هدف انجام شد که تعیین شود از نظر آماری بین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد. پس از این به دنبال هدف اصلی این مطالعه که چه عواملی می‌توانند پاسخ فرد افسرده به درمان تک‌قطبی، دوقطبی، همه افسرده‌ها را پیش‌بینی کنند، از طریق رگرسیون لوجستیک (به شیوه رو به جلو) استفاده شد. متغیرهای پیش‌بین اطلاعات دموگرافیک که در جدول ۱ گزارش شد و ۲۱ سؤال آزمون تشخیص افسردگی یک بود که وارد معادله رگرسیون گردید. در رگرسیون لوجستیک متغیر ملاک (پاسخ به درمان) به صورت کد صفر و یک وارد معادله رگرسیون می‌شود که در اینجا به افراد پاسخ داده به درمان صفر و به افراد عدم پاسخ به درمان یک اختصاص داده شد (نکته: در صورتی که ضرایب بتا مثبت باشند، بدین معنی است که میانگین گروه عدم پاسخ به درمان بیشتر است و بالعکس). بر این اساس، در سه مرحله

پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمه‌ای ...

نتایج رگرسیون لوجستیک در جدول ۴ گزارش شده است. در گام نخست بین دو گروه پاسخ به درمان و عدم پاسخ به درمان در بین افراد دارای افسردگی دوقطبی، در گام دوم بین همین دو گروه در افسرده‌های تک‌قطبی و در گام سوم بین تمام افراد افسرده (بدون در نظر گرفتن نوع افسردگی) نتایج رگرسیون لوجستیک بررسی شد. نتایج به‌دست آمده از رگرسیون لوجستیک در بین دو گروه پاسخ به درمان و عدم پاسخ به درمان در بین شرکت‌کنندگانی که افسردگی دوقطبی داشتند، نشان داد که مقدار آزمون ناگل کرک که تفسیری از ضریب همبستگی چندگانه را نشان می‌دهد،  $0/86$  است و سهم پیش‌بینی درست در گروه دوقطبی ۵۶ نفر (۹۳ درصد) از ۶۰ نفر بوده است. در حالی که، در گروه عدم پاسخ به درمان ۸۰ نفر (۹۳ درصد) از ۸۶ نفر درست پیش‌بینی شدند. متغیرهای پیش‌بین در این گروه (دوقطبی پاسخ به درمان و عدم پاسخ به درمان) شامل غمگینی، احساس شکست، خودانتقادی، بی‌قراری، بی‌علاقگی، تغییر الگوی خواب و اشتغال ذهنی با نشانه‌ها بود. با توجه به مثبت بودن ضرایب بتا میانگین‌های گروه عدم پاسخ در این متغیرها بیشتر است. در بین شرکت‌کنندگان افسرده تک‌قطبی پاسخ به درمان (۵۰ نفر) و عدم پاسخ به درمان (۴۶ نفر) به ترتیب ۴۴ و ۴۰ ( $0/88$  و  $0/87$  درصد) از افراد درست پیش‌بینی شدند و آزمون ناگل کرک نشان داد که همبستگی چندگانه بین پیش‌بین‌ها و ملاک  $0/70$  است. به‌علاوه پیش‌بین‌ها در این دو گروه بی‌علاقگی، اشتغال ذهنی با نشانه‌ها، فقدان انرژی و بی‌ارزشی بودند. در انتها در بین کل شرکت‌کنندگان نتایج بررسی شد که نشان داد سن، بدبینی، احساس شکست، بی‌قراری، بی‌علاقگی، بلاتصمیمی، تحریک‌پذیری و اشتغال ذهنی با نشانه‌ها از جمله متغیرهای پیش‌بین پاسخ به درمان هستند. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در سه تحلیل رگرسیون می‌توان بیان کرد که بی‌علاقگی و اشتغال ذهنی با نشانه‌ها در گروه‌ها و در کل افراد قابلیت پیش‌بینی افراد افسرده که به درمان پاسخ می‌دهند را دارند. در کل افرادی که به درمان پاسخ دادند (۱۱۰ نفر) و عدم پاسخ به درمان (۱۳۲ نفر) به ترتیب ۹۶ و ۱۱۸ نفر درست پیش‌بینی شدند و درصد پیش‌بینی صحیح برای کل افراد ۸۸ درصد بود و همبستگی چندگانه بین پیش‌بین‌ها و ملاک ۷۵ برآورد شد.

جدول ۴. نتایج آزمون رگرسیون لوجستیک، پیش‌بینی پاسخ به درمان از روی ویژگی‌های جمعیت شناختی و مقیاس افسردگی بک

Exp(B)	sig	df	Wald	SE	B	متغیرهای پیش‌بین	نوع افسردگی
۲۸/۱۴	۰/۰۰۱	۱	۹/۵۶	۱/۰۷	۳/۳۳	غمگینی	دوقطبی
۲/۳۸	۰/۰۴	۱	۴/۴۲	۰/۴۱	۰/۸۷	احساس شکست	
۴/۹۵	۰/۰۰۱	۱	۸/۰۳	۰/۵۶	۱/۶۰	خودانتقادی	
۱/۹۹	۰/۰۱	۱	۲/۵۶	۰/۴۳	۰/۶۹	بی‌قراری	
۱۸/۵۰	۰/۰۰۱	۱	۱۳/۶۳	۰/۷۹	۱/۹۲	بی‌علاقگی	
۳/۸۹	۰/۰۵	۱	۳/۶۰	۰/۷۲	۱/۳۶	تغییرالگوی خواب	
۲/۷۷	۰/۰۲	۱	۴/۸۹	۰/۴۶	۱/۰۲	اشتغال ذهنی یا نشانه‌ها	
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۱	۲۰/۸۴	۱/۷۳	-۷/۹۲	ثابت	
۴/۹۰	۰/۰۰۱	۱	۱۰/۱۰	۰/۵۰	۱/۵۹	بی‌علاقگی	
۲/۷۱	۰/۰۰۱	۱	۸/۰۶	۰/۳۵	۰/۹۹	اشتغال ذهنی یا نشانه‌ها	
۳/۴۶	۰/۰۲	۱	۵/۵۰	۰/۵۳	۱/۳۴	فقدان انرژی	تک‌قطبی
۲/۳۱	۰/۰۳۶	۱	۴/۴۲	۰/۴۰	۰/۸۴	بی‌ارزشی	
۰/۰۵	۰/۰۰۱	۱	۳۲/۸۹	۰/۶۱	-۲/۹۴	ثابت	
۱/۴۰	۰/۰۰۱	۱	۷/۲۷	۰/۱۲	۰/۳۳	سن	
۱/۹۳	۰/۰۱	۱	۵/۹۰	۰/۲۷	۰/۶۶	بدبینی	کلافراد
۲/۲۱	۰/۰۰۱	۱	۹/۴۶	۰/۲۵	۰/۸۰	احساس شکست	
۲/۴۷	۰/۰۰۱	۱	۱۱/۵۵	۰/۲۷	۰/۹۱	بی‌قراری	
۴/۷۸	۰/۰۰۱	۱	۱۸/۳۵	۰/۳۷	۱/۵۷	بی‌علاقگی	
۱/۷۱	۰/۰۴۷	۱	۳/۹۴	۰/۲۷	۰/۵۴	یلاتصمیمی	
۱/۸۹	۰/۰۳	۱	۴/۵۵	۰/۳۰	۰/۶۴	تحریک‌پذیری	
۲/۲۹	۰/۰۰۱	۱	۹/۱۲	۰/۲۷	۰/۸۳	اشتغال ذهنی یا نشانه‌ها	
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۱	۴۲/۱۷	۰/۸۸	-۵/۷۰	ثابت	

**بحث و نتیجه‌گیری** این مطالعه با هدف بررسی پیش‌بینی کننده‌های بالینی و جمعیت شناختی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمعه‌ای در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی انجام شد. نتایج مطالعه ما نشان داد که علائم شناختی عاطفی پیش‌بینی کننده‌های بالینی پاسخ به درمان در بین بیماران مبتلا به اختلال افسردگی است که درمان rTMS را دریافت کرده‌اند. از بین پیش‌بینی کننده‌های جمعیت شناختی تنها سن به‌عنوان پیش‌بینی کننده پاسخ به درمان شناخته شد. در بیماران دوقطبی و تک‌قطبی نیز پیش‌بینی کننده‌های بالینی متفاوت بودند. در مطالعه ما علائم شناختی عاطفی پیش‌بینی کننده پاسخ به درمان در کل بیماران بود. در بیماری‌های جسمانی مانند بیماری‌های قلبی عروقی علائم بدنی افسردگی بیماران پیش‌بینی کننده پاسخ ضعیف به درمان است (دی میراندا ازوادو، رواست، هون و دجانگ، ۲۰۱۴). همچنین ارتباط معناداری بین علائم بدنی افسردگی و میزان مرگومیر در بین بیماران MI گزارش شده است (دی جانگ و همکاران، ۲۰۰۶). این شواهد نشان‌دهنده تفاوت در سبب‌شناسی علائم عاطفی شناختی و بدنی اختلال افسردگی

پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمله‌ای ...

است. برجسته بودن علائم بدنی افسردگی نشاندهنده غالب بودن سیستم اعصاب خودمختار در افسردگی است، میزان پایین تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) با علائم بدنی افسردگی مرتبط است (دی جانگ، مانگانو و هولی، ۲۰۰۷). همچنین علائم بدنی افسردگی با سطوح پایین کورتیزول و میزان پایین HRV در نوجوانان سالم مرتبط است (بوش و همکاران، ۲۰۰۹). ما از طریق rTMS قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی (DLPFC) را هدف قرار دادیم. DLPFC بخشی از شبکه‌ای است که نقش تعیین‌کننده‌های در عملکرد شناختی دارد (پوچون و همکاران، ۲۰۰۱)، در واقع عملکرد شناختی قشر پیش‌پیشانی مغز از مدت‌ها قبل شناخته شده است. اخیراً با رشد پژوهش‌ها در حوزه نوروساینس عاطفی<sup>۱</sup> بر نقش لوب پیشانی بر عملکرد عاطفی نیز تأکید شده است (هاما و همکاران، ۲۰۰۷؛ دوسن، کلینگر، پانجیتایدس، هیل و اسپیکر، ۱۹۹۲). شبکه‌های تنظیم هیجان و عواطف مغز عبارتند از: شبکه کنترل شناختی با محوریت DLPFC، شبکه پایه مغز<sup>۲</sup> با محوریت پرکونتوس<sup>۳</sup> و قشر پیش‌پیشانی میانی<sup>۴</sup> شبکه مارکر بدنی یا عاطفی با محوریت قشر پیش‌پیشانی پشتی میانی<sup>۵</sup> (داونار و داسکالاکیس، ۲۰۱۳). این شبکه‌ها با همدیگر در ارتباط هستند و تحریک DLPFC باعث تعدیل عملکرد هر یک از آن‌ها می‌شود. بنابراین، علائم شناختی عاطفی بیماران به خاطر ارتباط با قشر پیش‌پیشانی مغز و اجرای rTMS بر روی این ناحیه یکی از پیش‌بینی

کننده‌های بالینی پاسخ به درمان rTMS می‌باشد. نتایج مطالعه ما در مورد پیش‌بینی‌کننده سن با نتایج پژوهش‌های قبلی هماهنگی دارد (فگیل و همکاران، ۱۹۹۸؛ اپشتاین، فگیل، مک دونالد، آمازون لیس و فگیل، ۱۹۹۸؛ کوزل و همکاران، ۲۰۰۰؛ مینس و همکاران، ۲۰۰۱؛ شول و همکاران، ۲۰۰۳؛ موسیمن و همکاران، ۲۰۰۴؛ فرگتی و همکاران؛ پالانتی و همکاران، ۲۰۰۶). نسبت پاسخ به درمان در جوانان بیشتر از افراد سالمند می‌باشد (فگیل و همکاران، اپشتاین و همکاران، ۱۹۹۸) و در برخی از مطالعات نیز تفاوتی بین گروه کنترل و آزمایشی در بین افراد سالمند نیز مشاهده نشده است (مینس و همکاران، ۲۰۰۱؛ موسیمن و همکاران، ۲۰۰۴). با توجه به اینکه آتروفی قشری به خاطر افزایش سن روی می‌دهد، فاصله بین جمجمه و قشر مغز افزایش می‌یابد، بنابراین بایستی شدت ارائه TMS با این موضوع تطبیق یابد. شدت آتروفی در قشر پیشانی که محل ارائه تحریک در افراد مبتلا به افسردگی است، نقش تعیین‌کننده‌های در پاسخ به درمان بیماران افسرده دارد (ناهاس و همکاران، ۲۰۰۴). توضیح بالقوه دیگر برای کاهش پاسخ به درمان در نتیجه افزایش سن، مزمن

<sup>۱</sup> Affective Neuroscience

<sup>۲</sup> Default mode network

<sup>۳</sup> Precuneus

<sup>۴</sup> Medial prefrontal

<sup>۵</sup> Ventromedial

و مقاوم بودن بیماری در این سن می‌باشد. در این سن افسردگی با اختلالات ارگانیک مغز مرتبط است و این امر می‌تواند باعث کاهش پاسخ فرد به درمان ضدافسردگی باشد (فرگنی و همکاران، ۲۰۰۶).

کندی روانی حرکتی یک پیش‌بینی کننده خوب پاسخ به داروهای سه حلقه‌ای (ایمی پرامین، آمی تریپتیلین) است (اورال، هالیستر، جانسون، پنینگتون، ۱۹۶۶؛ داوینینگ و ریکلز، ۱۹۷۲). در اکثر پژوهش‌های دارویی نتایج در مورد پیش‌بینی کننده بودن مشکل روانی حرکتی یکسان است، ولی نتایج حاصل از مطالعات صورت گرفته به وسیله ECT متناقض می‌باشد (جویس و پایکل، ۱۹۸۹). مطالعات اولیه انجام شده توسط ECT ارتباط قوی مثبتی بین علائم روانی حرکتی در بیماران ملانکولیک و پاسخ به درمان نشان داده است. بیماران افسرده دارای مشکل روانی حرکتی پاسخ بهتری به ECT در مقایسه با بیماران افسرده بدون مشکل روانی حرکتی می‌دهند، بیماران دارای مشکل کندی روانی حرکتی پاسخ آهسته‌تر و ضعیف‌تری نسبت به بیماران افسرده مبتلا به تحریک‌پذیری روانی حرکتی می‌دهند (آوری و سیلورمن، ۱۹۸۴؛ استرین، آلبرت و کلیسیبیرا، ۱۹۷۹). مطالعات دیگر نتایج متفاوتی داشته‌اند. در این مطالعات بیمارانی که دارای مشکل کندی روانی حرکتی بودند، پاسخ بهتری به ECT نشان دادند (برندون و همکاران، ۱۹۸۴؛ جانستون و همکاران، ۱۹۸۰). این پاسخ متناقض در مطالعات rTMS هم دیده می‌شود. یک عامل مهم در تبیین این تناقض می‌تواند عامل فرکانس باشد. در مطالعاتی که از فرکانس بالا در بیماران مبتلا به افسردگی استفاده کردند، کندی روانی حرکتی یک پیش‌بینی کننده خوب پاسخ به درمان بوده است (برکمایر و همکاران، ۲۰۰۷)، در حالی که زمانی که از فرکانس پایین استفاده می‌شد، تحریک‌پذیری یک پیش‌بینی کننده بالینی پاسخ به درمان بود (فیتزجرالد و همکاران، ۲۰۰۳).

نتایج به دست آمده در این مطالعه از اهمیت بالایی برای استفاده از rTMS در درمان بیماران مبتلا به افسردگی در کلینیک و بیمارستان‌های روانپزشکی دارد. بیمارانی که دارای مشکلات شناختی عاطفی زیادی هستند، به این دلیل که rTMS عمدتاً بر روی DLPFC اجرا می‌شود، به درمان پاسخ بهتری می‌دهند. بیماران افسرده‌ای که مشکلات جسمی همبود مانند بیماری‌های قلبی عروقی دارند، کاندیدای مناسبی برای شکل کنونی rTMS نیستند. سن به عنوان یک عامل مهم در پاسخ به درمان بایستی در نظر گرفته شود. در بیماران سالمند بایستی تحریک با حداکثر شدت تحریک انجام شود و در نهایت اینکه بیماران افسرده دارای علائم روانی حرکتی پاسخ بهتری به درمان خواهند داد.

در مطالعات آینده بهتر است که بر روی پارامترهای rTMS به عنوان پیش‌بینی کننده بالینی پاسخ به درمان تأکید شود. فرکانس، تعداد پالس‌ها، شدت تحریک و ناحیه تحریک از پارامترهای مهمی هستند که بر روی پاسخ‌دهی درمان نقش تعیین‌کننده‌ای دارند.

پیش‌بینی‌کننده‌های بالینی پاسخ به درمان تحریک مکرر مغناطیسی فراجمجمه‌ای ...

## منابع

دابسون استفان، محمدخانی پروانه (۱۳۸۶). مختصات روانسنجی پرسشنامه‌ی افسردگی -۲ در مبتلایان به افسردگی اساسی در دوره‌ی بهبودی نسبی. *توانبخشی*. ۸(۸): ۸۰-۸۱.

رجبی، غلامرضا؛ عطاری، یوسف علی؛ حقیقی، جمال (۱۳۸۰) تحلیل عاملی سؤال‌های پرسشنامه بک بر روی دانشجویان پسر دانشگاه شهید چمران اهواز. *مجله علوم تربیتی و روانشناسی دانشگاه شهید چمران اهواز*. ۳ (۸)، ۴۹-۶۶.

Avery, D., & Silverman, J. (1984). Psychomotor retardation and agitation in depression: relationship to age, sex, and response to treatment. *Journal of affective disorders*, 7(1), 67-76.

Barber, J. P., & Muenz, L. R. (1996). The role of avoidance and obsessiveness in matching patients to cognitive and interpersonal psychotherapy: empirical findings from the treatment for depression collaborative research program. *Journal of consulting and clinical psychology*, 64(5), 951.

Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), 543-551.

Bosch, N. M., Riese, H., Dietrich, A., Ormel, J., Verhulst, F. C., & Oldehinkel, A. J. (2009). Preadolescents' somatic and cognitive-affective depressive symptoms are differentially related to cardiac autonomic function and cortisol: the TRAILS study. *Psychosomatic Medicine*, 71(9), 944-950.

Brakemeier, E. L., Luborzewski, A., Danker-Hopfe, H., Kathmann, N., & Bajbouj, M. (2007). Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Journal of psychiatric research*, 41(5), 395-403.

Brandon, S., Cowley, P., McDonald, C., Neville, P., Palmer, R., & Wellstood-Eason, S. (1984). Electroconvulsive therapy: results in depressive illness from the Leicestershire trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 288(6410), 22-25.

Carpenter, L. L., Janicak, P. G., Aaronson, S. T., Boyadjis, T., Brock, D. G., Cook, I. A.,...& Demitrack, M. A. (2012). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depression and anxiety*, 29(7), 587-596.

Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R.,...& Tansella, M. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 373(9665), 746-758.

Cohen, R. B., Brunoni, A. R., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2010). Clinical predictors associated with duration of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for remission in bipolar depression: a naturalistic study. *The Journal of nervous and mental disease*, 198(9), 679-681.

- Dawson, G., Klinger, L. G., Panagiotides, H., Hill, D., & Spieker, S. (1992). Frontal lobe activity and affective behavior of infants of mothers with depressive symptoms. *Child Development*, 63(3), 725-737.
- de Jonge, P., Mangano, D., & Whooley, M. A. (2007). Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosomatic medicine*, 69(8), 735.
- de Jonge, P., Ormel, J., van den Brink, R. H., van Melle, J. P., Spijkerman, T. A., Kuijper, A.,... & Schene, A. H. (2006). Symptom dimensions of depression following myocardial infarction and their relationship with somatic health status and cardiovascular prognosis. *American Journal of Psychiatry*, 163(1), 138-144.
- de Miranda Azevedo, R., Roest, A. M., Hoen, P. W., & de Jonge, P. (2014). Cognitive/affective and somatic/affective symptoms of depression in patients with heart disease and their association with cardiovascular prognosis: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 44(13), 2689-2703.
- Dimidjian, S., Hollon, S. D., Dobson, K. S., Schmaling, K. B., Kohlenberg, R. J., Addis, M. E.,... & Atkins, D. C. (2006). Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *Journal of consulting and clinical psychology*, 74(4), 658.
- Downar, J., & Daskalakis, Z. J. (2013). New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence. *Brain stimulation*, 6(3), 231-240.
- Downing, R. W., & Rickels, K. (1972). Predictors of amitriptyline response in outpatient depressives. *The Journal of nervous and mental disease*, 154(4), 248-263.
- Dunner, D. L., Aaronson, S. T., Sackeim, H. A., Janicak, P. G., Carpenter, L. L., Boyadjis, T.,... & Lanocha, K. (2014). A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(12), 1394-1401.
- Epstein, C. M., Figiel, G. S., McDonald, W. M., Amazon-Leece, J., & Figiel, L. (1998). Rapid rate transcranial magnetic stimulation in young and middle-aged refractory depressed patients. *Psychiatric Annals*, 28(1), 36-39.
- Erzegovesi, S., Cavallini, M. C., Cavedini, P., Diaferia, G., Locatelli, M., & Bellodi, L. (2001). Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21(5), 488-492.
- Figiel, G. S., Epstein, C., McDonald, W. M., Amazon-Leece, J., Figiel, L., Saldivia, A., & Glover, S. (1998). The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 10(1), 20-25.
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N. A., Daskalakis, Z. J., de Castella, A., & Kulkarni, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 60(10), 1002-1008.



- Fregni, F., Marcolin, M. A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D. O.,...& Heaslip, J. (2006). Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(06), 641-654.
- Gartlehner, G., Hansen, R. A., Morgan, L. C., Thaler, K., Lux, L., Van Noord, M.,... & Strobelberger, M. (2011). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 155(11), 772-785.
- Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(3), 165-173.
- Hama, S., Yamashita, H., Shigenobu, M., Watanabe, A., Kurisu, K., Yamawaki, S., & Kitaoka, T. (2007). Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257(3), 149-152.
- Jhanwar, V. G., Bishnoi, R. J., & Jhanwar, M. R. (2011). Utility of repetitive transcranial stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression. *Indian journal of psychological medicine*, 33(1), 92.
- John Rush, A., Carmody, T. J., Haight, B. R., Rockett, C. B., & Zisook, S. (2005). Does pretreatment insomnia or anxiety predict acute response to bupropion SR?. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17(1), 1-9.
- Johnstone, E., Lawler, P., Stevens, M., Deakin, J. F. W., Frith, C. D., McPherson, K., & Crow, T. J. (1980). The Northwick Park electroconvulsive therapy trial. *The Lancet*, 316(8208), 1317-1320.
- Joyce, P. R., McKENZIE, J. M., Carter, J. D., Rae, A. M., Luty, S. E., Frampton, C. M., & Mulder, R. T. (2007). Temperament, character and personality disorders as predictors of response to interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *The British Journal of Psychiatry*, 190(6), 503-508.
- Joyce, P. R., & Paykel, E. S. (1989). Predictors of drug response in depression. *Archives of General Psychiatry*, 46(1), 89-99.
- Kelly, M. S., Oliveira-Maia, A. J., Bernstein, M., Stern, A. P., Press, D. Z., Pascual-Leone, A., & Boes, A. D. (2016). Initial Response to Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depression Predicts Subsequent Response. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, appi-neuropsych.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593-602.
- Kozel, F. A., George, M. S., & Simpson, K. N. (2004). Decision analysis of the cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for treatment of nonpsychotic severe depression. *CNS spectrums*, 9(06), 476-482.

- Kozel, F. A., Nahas, Z., Debrux, C., Molloy, M., Lorberbaum, J. P., Bohning, D.,...& George, M. S. (2000). How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 12(3), 376-384.
- Labermaier, C., Masana, M., & Müller, M. B. (2013). Biomarkers predicting antidepressant treatment response: how can we advance the field?. *Disease markers*, 35(1), 23-31.
- Lam, R. W., Milev, R., Rotzinger, S., Andreazza, A. C., Blier, P., Brenner, C.,...& Farzan, F. (2016). Discovering biomarkers for antidepressant response: protocol from the Canadian biomarker integration network in depression (CAN-BIND) and clinical characteristics of the first patient cohort. *BMC psychiatry*, 16(1), 1.
- Liu, B., Zhang, Y., Zhang, L., & Li, L. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC psychiatry*, 14(1), 1.
- Manes, F., Jorge, R., Morcuende, M., Yamada, T., Paradiso, S., & Robinson, R. G. (2001). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *International Psychogeriatrics*, 13(02), 225-231.
- McBride, C., Atkinson, L., Quilty, L. C., & Bagby, R. M. (2006). Attachment as moderator of treatment outcome in major depression: a randomized control trial of interpersonal psychotherapy versus cognitive behavior therapy. *Journal of consulting and clinical psychology*, 74(6), 1041.
- McLoughlin, D. M., Mogg, A., Eranti, S., Pluck, G., Purvis, R., Edwards, D.,...& Philpot, M. (2007). The clinical effectiveness and cost of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy in severe depression: a multicentre pragmatic randomised controlled trial and economic analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 11(24), 1-54.
- McNamara, B., Ray, J. L., Arthurs, O. J., & Boniface, S. (2001). Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychological medicine*, 31(07), 1141-1146.
- Mehta, R., Jain, R. K., & Badve, S. (2011). Personalized medicine: the road ahead. *Clinical breast cancer*, 11(1), 20-26.
- Mishra, B. R., Sarkar, S., Praharaj, S. K., Mehta, V. S., Diwedi, S., & Nizamie, S. H. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatry. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(4), 245.
- Mosimann, U. P., Schmitt, W., Greenberg, B. D., Kosel, M., Müri, R. M., Berkhoff, M.,...& Schlaepfer, T. E. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry research*, 126(2), 123-133.
- Mulder, R. T. (2002). Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *American Journal of Psychiatry*, 159(3), 359-371.

- Myers, A. J., & Nemeroff, C. B. (2010). New vistas in the management of treatment-refractory psychiatric disorders: Genomics and personalized medicine. *Focus*, 8(4), 525-535.
- Nahas, Z., Li, X., Kozel, F. A., Mirzki, D., Memon, M., Miller, K.,...& Mintzer, J. (2004). Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55–75 years of age: A pilot study. *Depression and anxiety*, 19(4), 249-256.
- Newton-Howes, G., Tyrer, P., & Johnson, T. (2006). Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *The British Journal of Psychiatry*, 188(1), 13-20.
- Overall, J. E., Hollister, L. E., Johnson, M., & Pennington, V. (1966). Nosology of depression and differential response to drugs. *JAMA*, 195(11), 946-948.
- Ozomaro, U., Wahlestedt, C., & Nemeroff, C. B. (2013). Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC medicine*, 11(1), 1.
- Pallanti, S., Cantisani, A., Grassi, G., Antonini, S., Cecchelli, C., Burian, J.,...& Quercioli, L. (2012). rTMS age-dependent response in treatment-resistant depressed subjects: a mini-review. *CNS spectrums*, 17(01), 24-30.
- Pochon, J. B., Levy, R., Poline, J. B., Crozier, S., Lehericy, S., Pillon, B.,...& Dubois, B. (2001). The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cerebral Cortex*, 11(3), 260-266.
- Parikh, S. V., & Lam, R. W. (2001). Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders, I. Definitions, prevalence, and health burden. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 46, 13S-20S.
- Riedel, M., Möller, H. J., Obermeier, M., Schennach-Wolff, R., Bauer, M., Adli, M.,...& Bender, W. (2010). Response and remission criteria in major depression—a validation of current practice. *Journal of psychiatric research*, 44(15), 1063-1068.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., Alvir, J. M. J., Geisler, S., Koreen, A., Sheitman, B.,...& Lieberman, J. A. (1999). Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Stewart, J. W., Nierenberg, A. A., Thase, M. E.,... & Shores-Wilson, K. (2006). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, 354(12), 1231-1242.
- Schüle, C., Zwanzger, P., Baghai, T., Mikhael, P., Thoma, H., Möller, H. J.,...& Padberg, F. (2003). Effects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: an open follow-up study. *Journal of psychiatric research*, 37(2), 145-153.
- Simon, G. E., & Perlis, R. H. (2010). Personalized medicine for depression: can we match patients with treatments?. *American Journal of Psychiatry*, 167(12), 1445-1455.
- Simon, G. E., Von Korff, M., Rutter, C. M., & Peterson, D. A. (2001). Treatment process and outcomes for managed care patients receiving new antidepressant prescriptions from psychiatrists and primary care physicians. *Archives of General Psychiatry*, 58(4), 395-401.

- Sotsky, S. M., Glass, D. R., Shea, M. T., Pilkonis, P. A., Collins, J. F., Elkin, I.,...& Oliveri, M. E. (1991). Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry*, 148(8), 997-1008.
- Strian, F., Albert, W., & Klicpera, C. (1979). Course of depressive mood and psychomotor activation in endogenous depression. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 227(3), 193-206.
- Tarhan, N., Sayar, F. G. H., Tan, O., & Kağan, G. (2012). Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Clinical EEG and neuroscience*, 43(4), 279-284.
- Thase, M. E., Friedman, E. S., Biggs, M. M., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H., Luther, J. F.,... & Niederehe, G. (2007). Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR\* D report. *American Journal of Psychiatry*.
- Trivedi, M. H., Fava, M., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., Quitkin, F., Warden, D.,...& Luther, J. F. (2006). Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, 354(12), 1243-1252.
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L.,... & Shores-Wilson, K. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\* D: implications for clinical practice. *American journal of Psychiatry*, 163(1), 28-40.
- Umbricht, D. S., Wirshing, W. C., Wirshing, D. A., McMeniman, M., Schooler, N. R., & Kane, J. M. (2002). Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(5), 420-424.
- Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I.,...& Duan, L. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386(9995), 743-800.
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 72(4), 334-341.
- World Health Organization. (1999). Figures and facts about suicide.
- Zhang, Y. Q., Zhu, D., Zhou, X. Y., Liu, Y. Y., Qin, B., Ren, G. P., & Xie, P. (2015). Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(3), 198-206.