

## مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ۱۷، دی ۱۳۹۷، ۹۷۴-۹۶۱

# تأثیر تحریک مکرر دوطرفه مغناطیسی فرا جمجمه‌ای بر نشخوار فکری بیماران مبتلا به افسردگی اساسی: یک کار آزمایشی بالینی

رضا کاظمی<sup>۱</sup>، فیروزه غضنفری<sup>۲</sup>، سیمین غلامرضایی<sup>۳</sup>

دریافت مقاله: ۹۷/۳/۸ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۷/۴/۲۵ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۷/۸/۱۹ پذیرش مقاله: ۹۷/۸/۱۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** نشخوار فکری در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی (Major depressive disorder; MDD) یکی از عوامل خطر ساز شناختی جهت ابتلاء به اختلالات خلقی است. از طرفی تحریک مکرر مغناطیسی فرا جمجمه‌ای (Repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) به عنوان یک روش غیرتهاجمی برای درمان MDD به کار گرفته می‌شود. لذا هدف پژوهش حاضر تعیین اثربخشی تحریک دوطرفه rTMS بر کاهش نشخوار فکری بیماران مبتلا به MDD بود.

**مواد و روش‌ها:** در این پژوهش کارآزمایی بالینی تصادفی شده، از میان بیماران مبتلا به MDD مراجعه کننده به مرکز علوم اعصاب آتیه شهر تهران از دی ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶، تعداد ۶۴ نفر به صورت در دسترس انتخاب و به طور تصادفی در دو گروه آزمایش و کنترل قرار گرفتند. گروه آزمایش به مدت ۱۰ جلسه، rTMS را بر روی قشر پشتی جانبی پیش پیشانی چپ با فرکانس ۱۰ هرتز و بر روی قشر مشابه در سمت راست با فرکانس ۱ هرتز به مدت دو هفته دریافت کردند. گروه کنترل نیز rTMS ساختگی را دریافت کردند. بیماران ابتدا از طریق مصاحبه ساختاریافته بالینی غربالگری شدند و سپس مقیاس پاسخ‌های نشخواری در قبل و بعد از درمان اجرا شد. داده‌ها توسط آزمون‌های آماری مجذور کای، t مستقل و تحلیل کوواریانس چند متغیره (MANCOVA) تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** تحریک دوطرفه rTMS باعث کاهش معنی داری در نشخوار فکری ( $P=0/033$ ) و به فکر فرو رفتن ( $P=0/005$ ) نسبت به گروه کنترل می‌شود. بین دو گروه کنترل در تأمل مشاهده نگردید ( $P>0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج، rTMS را می‌توان به عنوان درمان احتمالی برای کاهش نشخوار فکری در بیماران مبتلا به MDD در نظر گرفت.

**واژه‌های کلیدی:** نشخوار فکری، قشر پشتی جانبی پیش پیشانی، تحریک مغناطیسی فرا جمجمه‌ای، اختلال افسردگی اساسی

۱- دانشجوی دکتری روانشناسی عمومی، گروه روانشناسی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

۲- (نویسنده مسئول) دانشیار گروه روانشناسی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

تلفن: ۰۶۶-۳۳۱۲۰۰۰۲، دورنگار: ۰۶۶-۳۳۱۲۰۰۰۲، پست الکترونیکی: firoozehghazanfari@yahoo.com

۳- استادیار گروه روانشناسی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

## مقدمه

در طی سال‌های اخیر از نظر مفهومی نگاه به افسردگی به‌عنوان یک بیماری با یک دوره کوتاه‌مدت تغییر کرده است. بر این اساس، افسردگی اساسی (Major depressive disorder; MDD) برخلاف دیدگاه رایج که یک بیماری بهبود یافته‌ی عودکننده است، به‌عنوان یک بیماری مزمن با سطوح مختلف شدت علائم در زمان‌های متفاوت در نظر گرفته می‌شود [۱]. تقریباً ۳۰ الی ۵۰ درصد از افرادی که مبتلا به MDD هستند و بهبودی را تجربه می‌کنند، علائم افسردگی‌شان ادامه می‌یابد [۲]. بهبودی از افسردگی همراه با علائم باقی‌مانده (Residual symptoms) پیش‌بینی کننده عود اولیه و آسیب در عملکرد اجتماعی می‌باشد [۳].

یکی از علائم باقی‌مانده مهم در بیماران مبتلا به MDD، نشخوار فکری (Rumination) است. نشخوار فکری یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ساز شناختی برای ابتلاء به اختلالات خلقی می‌باشد [۴-۵].

در بین درمان‌های روان‌شناختی، درمان شناختی رفتاری توانسته است بهبودی قابل توجهی را در کاهش نشخوار فکری بیماران مبتلا به MDD به همراه داشته باشد [۶]. برخلاف درمان‌های روان‌شناختی که بر مدیریت علائم باقی‌مانده به‌خصوص نشخوار فکری تمرکز کرده‌اند، درمان‌های زیستی (داروها و روش‌های تحریک مغزی) کم‌تر به این علائم توجه داشته‌اند [۷].

تحریک مکرر مغناطیسی فرا جمجمه‌ای (Repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) یکی از روش‌های درمانی تحریک مغزی است که در طی ۱۰ سال گذشته برای درمان بیماران مبتلا به MDD به کار گرفته

شده است [۸]. با توجه به رشد دانش علوم اعصاب در طی چند دهه اخیر، این امکان فراهم‌شده است تا همبسته‌های عصبی یک علامت شناسایی شود و با استفاده از روش‌های تحریک مغزی، این نواحی از طریق این روش تحت تأثیر قرار گیرد [۹].

همبسته‌های عصبی نشخوارهای فکری با استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی بررسی شده است [۱۰-۱۲]. قشر پیش پیشانی، قشر سینگولیت قدامی (Anterior cingulate cortex; ACC)، ساختارهای لوب گیجگاهی (آمیگدال، هیپوکامپ) با نشخوارهای فکری مرتبط هستند [۱۰-۱۲]. تفاوت‌های کارکردی بین افراد نشخوارکننده (Ruminator) و غیر نشخوارکننده (Non-ruminator) در فعالیت قشر پشتی جانبی پیش پیشانی (Dorsolateral prefrontal cortex; DLPFC) وجود دارد. برخی از مطالعات افزایش و برخی دیگر کاهش فعالیت DLPFC را در افراد نشخوار کننده نشان دادند [۱۳-۱۵].

در مجموع، نتایج مطالعات تصویربرداری عصبی نشان داده است که DLPFC نقش تعیین‌کننده‌ای در نشخوارهای فکری دارد و تاکنون دو مطالعه با روش (Trans direct current stimulation; tDCS) به تحریک این ناحیه پرداخته‌اند نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند [۱۶-۱۷]. از آنجا که قطعیتی در زمینه نقش DLPFC در نیم‌کره راست و چپ در رابطه با نشخوارهای فکری بیماران MDD وجود ندارد و با توجه به اینکه rTMS قدرت بیشتری در اعمال انرژی الکتریکی نسبت به tDCS دارد، استفاده از پروتکل تحریک دوطرفه rTMS می‌تواند اثر بخشی مطلوبی در این زمینه داشته باشد، لذا هدف از پژوهش حاضر تعیین

اثربخشی درمان rTMS دوطرفه بر نشخوار فکری بیماران مبتلا به MDD بود.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بود که در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20100615004191N3 مورد تأیید و ثبت قرار گرفته است. هم‌چنین طرح مطالعه حاضر از نوع پیش‌آزمون-پس، آزمون (مقایسه با گروه کنترل) بود. جامعه آماری این پژوهش شامل کلیه بیماران مبتلا به MDD مراجعه‌کننده به کلینیک آتیه شهر تهران در فاصله دی ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶ بودند که از میان آن‌ها بر اساس جدول Cohen [۱۸]، ۶۴ نفر در سطح ۰/۰۵ با حجم اثر ۰/۳۵ و با توان آماری ۰/۹۸ انتخاب شدند.

ملاک‌های ورود به مطالعه شامل دامنه سنی ۱۸ الی ۷۰ سال، تشخیص MDD بر اساس نسخه پنجم تجدیدنظر شده راهنمای تشخیصی و آماری انجمن روان‌پزشکی آمریکا [۱۹] توسط روان‌پزشک، پر کردن فرم رضایت آگاهانه، تحت درمان بودن زیر نظر یک روان‌پزشک، داشتن نمره ۱۴ و بالاتر از آن در مقیاس افسردگی Beck (BDI-II) [۲۰]، عدم نیاز به تغییر داروها در فرآیند درمان می‌باشند. هم‌چنین معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بودند از: همبودی (Comorbidity) با سایر اختلالات محور یک و دو، سابقه درمان با rTMS برای درمان هر اختلالی، ضربان‌ساز قلبی، 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، بیمارانی که با خطر خودکشی مواجه هستند.

پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران و ثبت در سامانه کارآزمایی بالینی ایران، آزمودنی‌ها از طریق نرم افزار تخصیص تصادفی (Random Allocation Software) به دو گروه آزمایش (۳۲ نفر) و گروه کنترل (۳۲ نفر) تقسیم شدند. بعد از دریافت رضایت‌نامه آگاهانه از شرکت‌کنندگان، گروه آزمایش به مدت ۱۰ جلسه تحریک مغناطیسی دوطرفه را در مرکز علوم اعصاب آتیه شهر تهران در طی دو هفته 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. هم‌چنین تعداد ۶ نفر از گروه کنترل دارای داده‌های پرت (Outlier) بودند و لذا از فرآیند تجزیه و تحلیل حذف شدند. بنابراین، تعداد نمونه به ۵۲ نفر (۳۱ نفر گروه آزمایش و ۲۱ نفر گروه کنترل) کاهش یافت.

rTMS با دستگاه Neuro-MS (Neurosoft, Russia) و با یک سیم‌پیچ ۸ شکل که 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 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 [۲۱]. تحریک بر روی DLPFC 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 DLPFC 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.

در گروه کنترل همین پارامترها اجرا شد با این تفاوت که سیم‌پیچ با زاویه ۹۰ درجه نسبت به جمجمه در حالی یک بال آن بر روی سر قرار گرفته بود تنظیم شده بود [۲۲]. در این حالت با توجه به زاویه‌ای که به سیم‌پیچ داده می‌شود، هیچ پالسی با سر برخورد نمی‌کند و فقط احساس این که سیم‌پیچ بر روی سر قرار دارد برای مراجع ایجاد می‌شود و صدای دستگاه نیز شنیده می‌شود. این کارآزمایی بالینی به صورت دو سوکور انجام شد که در آن ابتدا آزمودنی و سپس آزمون‌گر (ارزیاب پیامد) نسبت به این که هر بیمار متعلق به کدام گروه است بی اطلاع بودند. همه بیماران ۱۰ جلسه rTMS را در طی ۶ روز هفته دریافت کردند [۲۱].

آزمودنی‌ها در طی خط پایه و در پایان درمان به وسیله مقیاس پاسخ‌های نشخواری (Rumination response scale; RRS) [۲۳] 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 کنترل نیز به مدت ۱۰ جلسه تحت درمان واقعی قرار گرفت.

اطلاعات جمعیت شناختی بیماران شامل سن، جنسیت، سطح تحصیلات، سن در شروع بیماری، مدت زمان بیماری، تعداد اپیزودها، وضعیت تأهل، تاریخچه تلاش برای خودکشی، داروها ثبت شد. سطح تحصیلات بر اساس تعداد سال‌های تحصیل فرد محاسبه شده است.

آزمون‌های زیر از آزمودنی‌های هر دو گروه آزمایش و کنترل به دست آمد:

**۱- مصاحبه بالینی ساختاریافته برای اختلالات محور یک و دو (SCID-I و SCID-II) DSM-IV-TR:** SCID-I برای سنجش اختلالات محور یک کاربرد دارد و دارای دو نسخه بالین‌گر (SCID-CV) و نسخه پژوهشی می‌باشد که در پژوهش حاضر از نسخه بالین‌گر (Clinician Version) استفاده گردید. این نسخه، اختلال‌هایی که در کلینیک‌ها شایع‌تر هستند را پوشش می‌دهد و نسبت به نسخه پژوهشی کوتاه‌تر است و با یک مصاحبه باز درباره بیماری فعلی و دوره‌های قبلی بیماری آغاز می‌گردد. در این نسخه هر کدام از ماده‌ها به سه صورت؟ (اطلاعات ناکافی درباره نشانه)، - (عدم وجود نشانه) و + (وجود نشانه) علامت‌گذاری می‌گردند و شش حوزه اختلالات (دوره‌های خلقی، نشانگان روان‌پریشی، اختلال‌های روان‌پریشی، اختلال‌های خلقی، اختلال‌های مصرف مواد و اضطراب) را پوشش می‌دهد. Sharifi و همکاران توافق تشخیصی متوسط تا خوب (ضریب کاپای بالای ۰/۶۰) برای تشخیص‌های کلی و خاص به دست آورده‌اند [۲۴]. آن‌ها هم‌چنین کاپای کل تشخیص‌های فعلی را ۰/۵۲ و کاپای کل تشخیص‌های طول عمر را ۰/۵۵ برآورد کرده‌اند. SCID-II نیز برای سنجش اختلالات شخصیت (محور دو) به کار می‌رود و تمامی اختلالات مربوطه را پوشش

کل نشان‌دهنده نشخوار فکری بیش‌تر می‌باشد. این مقیاس روایی و پایایی بالایی دارد. ضریب آلفای کرونباخ آن ۰/۹۰ و هم‌بستگی باز‌آزمایی ۰/۶۷ است [۲۷]. ضریب آلفای کرونباخ به‌دست آمده در نمونه ایرانی نیز ۰/۸۸ گزارش شده است [۲۸]. نمرات پایایی خرده مقیاس به فکر فرو رفتن ۰/۷۷ و تأمل ۰/۷۲ است [۲۷]. پایایی خرده مقیاس‌ها تا حدی پایین‌تر است، اما با در نظر گرفتن این که هر خرده مقیاس ۵ آیتم دارد، قابل قبول می‌باشد.

داده‌ها با روش‌های آماری توصیفی (انحراف استاندارد  $\pm$  میانگین)، آزمون مجذور کای،  $t$  مستقل و تحلیل کوواریانس واریانس چند متغیری (MANCOVA) و آزمون Kolmogorov-Smirnov (برای بررسی نرمال بودن توزیع فراوانی متغیرهای وابسته) از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی بیماران در جدول ۱ آورده شده است. همان‌طوری که جدول ۱ نشان می‌دهد تنها در میزان تحصیلات بین دو گروه تفاوت آماری معناداری وجود داشت، به‌طوری‌که میزان تحصیلات گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه آزمایش بود ( $p=0/001$ ).

می‌دهد. در این ابزار نشانه‌ها با چهار علامت ؟ (اطلاعات ناکافی درباره نشانه)، ۱ (عدم وجود نشانه)، ۲ (پایین‌تر از حد آستانه)، ۳ (در حد آستانه) علامت گذاری می‌شوند. شاخص توافق کاپا برای تشخیص‌های مقوله‌ای از ۰/۴۸ تا ۰/۹۸ و برای تشخیص‌های درون طبقه‌ای از ۰/۹۰ تا ۰/۹۸ برآورد گردیده است. هم‌چنین ضریب هم‌سانی درونی آن از ۰/۷۱ تا ۰/۹۴ گزارش گردیده است [۲۵].

۲- مقیاس پاسخ‌های نشخواری: نشخوارهای فکری با استفاده از RRS سنجیده شد. RRS زیر مقیاسی از پرسش‌نامه سبک‌های پاسخ‌دهی Nolen-Hoeksema و Morrow است [۲۳]. این مقیاس ۲۲ سؤال دارد که هر آیتم آن در مقیاسی از ۱ (تقریباً هرگز) تا ۴ (تقریباً همیشه) نمره‌گذاری می‌شود. محتوای سؤالات در دو حوزه علائم افسردگی (فکر می‌کنید تمرکز کردن چقدر دشوار است؟) و نشخوار فکری (فکر می‌کنید "چرا اغلب این‌گونه به مسائل واکنش نشان می‌دهم؟") است [۲۶]. حداقل نمره پرسش‌نامه ۲۲ و حداکثر نمره آن (نمره کل) ۸۸ می‌باشد. نمره کل نشخوار فکری به‌وسیله جمع همه ماده‌ها محاسبه می‌شود. RRS متشکل از دو خرده مقیاس به فکر فرورفتن و تأمل است. سؤالات ۵، ۱۰، ... و ۱۶ با زیر مقیاس به فکر فرورفتن و سؤالات ۷، ۱۱، ۱۲، ۲۰، ۲۱ با زیر مقیاس تأمل مرتبط هستند [۲۷]. نمره بالا در هر دو زیر مقیاس و نمره

جدول ۱- مشخصات جمعیت شناختی و بالینی بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی مراجعه‌کننده به مرکز علوم اعصاب آتیه شهر تهران در فاصله دی‌ماه ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶

متغیرها	گروه آزمایش (n=۳۱)	گروه کنترل (n=۲۱)	معناداری
سن (سال)	۳۳/۲۲ ± ۱۲/۹۶	۳۸/۶۶ ± ۱۰/۲۶	t=۱/۶۴, P=۰/۱۱۴*
جنسیت، n (%)			X <sup>2</sup> =۲/۱۱, P=۰/۱۵۲**
مرد	۱۰ (۳۲/۳)	۱۱ (۵۲)	
زن	۲۱ (۶۷/۷)	۱۰ (۴۷/۶)	
تحصیلات (سال)	۱۳/۶۷ ± ۲/۳۷	۱۶/۸۵ ± ۳/۲۶	t=۴/۰۷, P=۰/۰۰۱*
سن در شروع بیماری (سال)	۲۵/۶۸ ± ۱۱/۳۵	۲۴/۸۶ ± ۶/۳۹	t=۰/۳۰, P=۰/۷۴۸*
مدت‌زمان بیماری (سال)	۶/۲۲ ± ۲/۶۶	۷/۲۸ ± ۲/۶۷	t=۱/۴۱, P=۰/۷۴۲*
تعداد اپیزودها، n (%)			X <sup>2</sup> =۰/۱۵, P=۰/۹۲۸**
۱ اپیزود	۶ (۱۹/۴)	۴ (۱۹)	
۲-۴ اپیزود	۲۱ (۶۷/۷)	۱۵ (۷۱/۴)	
۵ اپیزود و یا بیشتر	۴ (۱۲/۹)	۲ (۹/۵)	
وضعیت تأهل، n (%)			X <sup>2</sup> =۰/۲۰, P=۰/۹۰۷**
متأهل	۱۶ (۵۱/۶)	۱۰ (۴۷/۶)	
مجرد	۱۳ (۴۱/۹)	۹ (۴۲/۹)	
مطلقه	۲ (۶/۵)	۲ (۹/۵)	
تاریخچه تلاش برای خودکشی، n (%)	۹ (۲۹)	۳۸ (۸)	X <sup>2</sup> =۰/۴۷, P=۰/۴۹۴**
داروها، n (%)			X <sup>2</sup> =۰/۹۳, P=۰/۸۱۹**
سه حلقه‌ای‌ها	۶ (۱۹/۴)	۵ (۲۳/۸)	
بازدارنده‌های باز جذب سروتونین (SSRI)	۹ (۲۹)	۸ (۳۸/۱)	
بازدارنده‌های باز جذب نوراپی نفرین-سروتونین (SNRI)	۶ (۱۹/۴)	۳ (۱۴/۳)	
آنتی سایکوتیک	۱۰ (۳۲/۳)	۵ (۲۳/۸)	
آنتیبیوتیک			

\*آزمون مجذور کای؛ \*\*آزمون t مستقل، P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار

تأمل در گروه آزمایش بعد از انجام مداخله به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (P<۰/۰۵).

شاخص‌های توصیفی مربوط به پیش‌آزمون-پس‌آزمون متغیرهای وابسته نیز در جدول ۲ آمده است. بر اساس جدول ۲، میانگین نمره نشخوار فکری، به فکر فرورفتن و

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار نشخوار فکری، به فکر فرورفتن و تأمل بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی مراجعه کننده به مرکز علوم اعصاب آتیه شهر تهران در فاصله دی ماه ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶

متغیر	مرحله آزمون	گروه آزمایش (n=۳۱)		گروه کنترل (n=۲۱)			
		انحراف معیار ± میانگین	حداقل	حداکثر	معیار ±	حداقل	حداکثر
نشخوار	پیش آزمون	۵۹/۸۳ ± ۸/۸۸	۳۶	۸۱	۶۲/۹۰ ± ۵/۶۵	۲۶	۷۰
	پس آزمون	۴۶/۸۷ ± ۱۲/۷۸	۲۳	۷۲	۵۵/۴۲ ± ۹/۴۰	۴۰	۷۰
به فکر فرو رفتن	پیش آزمون	۱۲/۱۹ ± ۳/۱۷	۶	۱۹	۱۲/۳۳ ± ۲/۴۱	۷	۱۵
	پس آزمون	۱۱/۱۶ ± ۲/۶۵	۷	۱۶	۱۱/۵۷ ± ۲/۱۱	۷	۱۶
تأمل	پیش آزمون	۱۴/۶۱ ± ۲/۴۷	۸	۱۹	۱۵/۴۲ ± ۳/۰۵	۱۰	۲۰
	پس آزمون	۱۰/۵۸ ± ۲/۷۱	۵	۱۵	۱۳/۴۷ ± ۳/۲۶	۷	۱۹

#### انحراف معیار ± میانگین گروه‌های مورد مطالعه

قرار گرفت ( $F_{(۱۲۴۱۵,۶۲۸)}=۱/۷۰$ ,  $p=۰/۱۱۶$ ). در نهایت تحلیل کوواریانس چند متغیری نشان داد که حداقل در یکی از متغیرهای وابسته (نشخوار فکری، به فکر فرورفتن و تأمل) بین گروه آزمایش و کنترل در پس آزمون، تفاوت آماری معنی داری وجود دارد ( $F_{(۴۴,۳)}=۲/۹۸$ ,  $P=۰/۰۴۲$ ). جدول ۳ نتایج تحلیل کوواریانس چند متغیری را نشان می‌دهد. همان‌طور که این جدول نشان می‌دهد، ۱۷ درصد از تفاوت بین گروه‌ها ناشی از مداخله (rTMS) می‌باشد ( $\eta^2=۰/۱۷$ ) مجذور اتا).

برای بررسی معنی داری کاهش متغیرهای وابسته (نشخوار فکری، به فکر فرورفتن و تأمل) بین دو گروه، تحلیل کوواریانس چند متغیری اجرا شد. به منظور بررسی مفروضه‌های تحلیل کوواریانس چند متغیری، نتایج آزمون Levene نشان داد که متغیرهای نشخوار فکری ( $p=۰/۰۵۱$ )،  $F_{(۵۰,۱)}=۱/۰۵$ ، به فکر فرورفتن ( $F_{(۵۰,۱)}=۲/۰۴$ ,  $p=۰/۱۵۹$ ) و تأمل ( $F_{(۵۰,۱)}=۱/۲۷$ ,  $p=۰/۲۶۶$ ) از مفروضه همگنی واریانس‌ها تخطی نکرده است. به علاوه، برابری ماتریس‌های واریانس-کوواریانس به وسیله آزمون Box's M مورد تأیید

جدول ۳- نتایج کلی تحلیل کوواریانس چند متغیری (MANCOVA) بر روی نشخوار فکری، به فکر فرورفتن و تأمل بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی مراجعه کننده به مرکز علوم اعصاب آتیه شهر تهران در فاصله دی ماه ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶ با کنترل پیش آزمون و سطح تحصیلات

نوع آزمون	ارزش	مقدار F	درجه آزادی فرضیه	درجه آزادی خطا	مقدار P	مجذور اتا
اثر پیلایی	۰/۱۶۹	۲/۹۸	۳	۴۴	۰/۰۴۲	۰/۱۷
لامبدای ویلکز	۰/۸۳۱	۲/۹۸	۳	۴۴	۰/۰۴۲	۰/۱۷
اثر هاتلینگ	۰/۲۰۳	۲/۹۸	۳	۴۴	۰/۰۴۲	۰/۱۷
بزرگترین ریشه خطا	۰/۲۰۳	۲/۹۸	۳	۴۴	۰/۰۴۲	۰/۱۷

نتایج کلی آزمون تحلیل کوواریانس چند متغیری (MANCOVA) جهت مقایسه تغییرات کلی بین گروهی. تفاوت معنی دار در ترکیب خطی متغیرهای وابسته. سطح معنی داری  $P < ۰/۰۵$

سپس برای تعیین معنی‌داری تک متغیری بین دو گروه آزمایش و کنترل، بعد از کنترل پیش‌آزمون و سطح تحصیلات، تحلیل کوواریانس تک متغیری مورد بررسی قرار گرفت و همان طوری که جدول ۴ نشان می‌دهد، بین دو گروه آزمایش و کنترل در متغیرهای نشخوار فکری (F<sub>(۴۶,۱)</sub>=۴/۸۴، p=۰/۰۳۳) و به فکر فرورفتن (F<sub>(۴۶,۱)</sub>=۸/۷۹، p<۰/۰۰۱) و به ترتیب ۹ و ۱۶ درصد از تفاوت بین گروه آزمایش و کنترل در متغیرهای نشخوار فکری و به فکر فرو رفتن ناشی از مداخله است. درحالی‌که بین دو گروه در متغیر تأمل تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (F<sub>(۴۶,۱)</sub>=۲/۱۱، p=۰/۱۵۴).

جدول ۴- تحلیل کوواریانس چند متغیری (MANCOVA) بر روی میانگین‌های پس‌آزمون نشخوار فکری، به فکر فرورفتن و تأمل بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی مراجعه‌کننده به مرکز علوم اعصاب آتیه شهر تهران در فاصله دی‌ماه ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶ با کنترل پیش‌آزمون و سطح تحصیلات

متغیر وابسته	منبع تغییرات	مجموع مجذورات نوع سوم	درجه آزادی	میانگین مجذورات	مقدار F	مقدار P	مجذورات
نشخوار فکری	پیش‌آزمون	۱۶۴/۲۱	۱	۱۶۴/۲۱	۱/۴۳	۰/۲۳۷	۰/۰۳
	گروه	۵۵۳/۳۳	۱	۵۵۳/۳۳	۴/۸۴	۰/۰۳۳	۰/۰۹
	خطا	۵۲۵۷/۴۴	۴۶	۱۱۴/۲۹			
به فکر فرورفتن	پیش‌آزمون	۵۷/۴۸	۱	۵۷/۴۸	۷/۵۲	۰/۰۰۹	۰/۱۴
	گروه	۶۷/۲۲	۱	۶۷/۲۲	۸/۷۹	۰/۰۰۵	۰/۱۶
	خطا	۳۵۱/۶۸	۴۶	۷/۶۵			
تأمل	پیش‌آزمون	۱۶۹/۰۳	۱	۱۶۹/۰۳	۱۷۹/۴۰	۰/۰۰۱	۰/۷۹
	گروه	۱/۹۸	۱	۱/۹۸	۲/۱۱	۰/۱۵۴	۰/۰۴
	خطا	۴۳/۳۴	۴۶	۰/۹۴			

نتایج آزمون تحلیل کوواریانس چند متغیری (MANCOVA) جهت مقایسه تغییرات بین گروهی در تک تک متغیرهای وابسته به صورت مجزا. تفاوت معنی‌دار در نشخوار فکری و به فکر فرورفتن. سطح معنی‌داری  $P < ۰/۰۵$

کاهش نشخوار فکری استفاده کردند هم‌خوانی دارد [۳۱]-  
[۲۹].

Vanderhasselt و همکاران تحریک دوطرفه DLPFC را به همراه آموزش شناختی در بیماران مبتلا به MDD به‌کار بردند و کاهش میزان نشخوار فکری را در آنها مشاهده کردند [۳۰]. در مطالعاتی که تعداد جلسات tDCS بیش از یک جلسه [۳۰] بوده است، کاهش نشخوار فکری مشاهده شده است، اما فقط در برخی از مطالعات تک جلسه‌ای اثری در کاهش نشخوار فکری مشاهده شده است [۳۱]. در مطالعه ما نیز، ۱۰ جلسه تحریک مغزی در

**بحث**  
این مطالعه با هدف تعیین اثر بخشی تحریک دوطرفه rTMS بر نشخوار فکری بیماران مبتلا به MDD انجام شد که یافته‌ها نشان داد rTMS باعث کاهش معنی‌داری در نشخوار فکری بیماران می‌شود. مطالعه حاضر اولین کارآزمایی بالینی است که به بررسی اثرات rTMS بر نشخوار فکری پرداخته است، از این‌رو امکان مقایسه نتایج با پژوهش‌های پیشین وجود ندارد، اما نتایج پژوهش ما با پژوهش‌هایی که از tDCS برای تحریک DLPFC به‌منظور

مرتبط است، شبکه اجرایی مرکزی شروع به افزایش فعالیت خود می‌کند. به همین منظور DLPFC می‌تواند نقش کلیدی در تعادل بین این دو شبکه و در نتیجه افزایش عملکرد بهینه تفکر گردد [۳۲].

تحریک متوالی DLPFC در هر دو نیمکره اثربخشی قابل توجهی بر نشخوار فکری در بیماران مبتلا به MDD داشت. دو مطالعه به بررسی اثرات tDCS آندی بر DLPFC راست و چپ در نشخوارهای فکری آزمودنی‌های سالم پرداخته‌اند [۳۱-۲۹]. نتایج این مطالعات نشان داده‌اند که تحریک DLPFC در نیم‌کره راست از طریق تعدیل پردازش شناختی اطلاعات هیجانی و در نیم‌کره چپ از طریق افزایش کنترل شناختی بر محرک عاطفی مثبت بر روی ویژگی نشخوار فکری افراد سالم اثر می‌گذارد. بنابراین tDCS بر روی DLPFC راست و چپ اثر متضادی دارد، tDCS بر روی DLPFC چپ باعث افزایش کنترل شناختی بر اطلاعات مثبت نسبت به اطلاعات منفی می‌شود [۲۹]. این اثر مستقیم و خاص در کنترل شناختی به نظر می‌رسد فقط مخصوص تحریک DLPFC چپ است، در حالی که چنین اثری در tDCS DLPFC راست مشاهده نشده است. تحریک DLPFC چپ علی‌رغم افزایش کنترل شناختی بر اطلاعات هیجانی مثبت بر فعالیت‌های الکتروفیزیولوژیک نیز مؤثر بوده و باعث افزایش دامنه N450 شده است. مکان‌یابی این مؤلفه نشان داده است که تولید N450 با فعالیت ACC مرتبط است [۲۹].

عملکرد اصلی ACC نظارت بر موقعیت‌های تعارضی و ارائه پاسخ مناسب است. اگر یک تعارض بین بازنمایی‌های

DLPFC اجرا شد که باعث کاهش معنی‌داری در نمرات به فکر فرو رفتن گردید، اما در مطالعات تک جلسه‌ای اثری در کاهش نشخوار فکری مشاهده نشد [۱۷]. به نظر می‌رسد همانند سایر مطالعات تحریک مغزی تعداد جلسات بیشتر برای مشاهده اثرات معنی‌دار بر کاهش نشخوار فکری ضروری است. در مطالعه ما فقط تغییر معنی‌داری در نمرات به فکر فرو رفتن که یک سبک غیر انطباقی نشخوار فکری است مشاهده شد. این در حالی است که در تأمل که سبک انطباقی تفکر محسوب می‌شود، تغییری مشاهده نگردید.

همگام با نتایج مطالعه ما، کاهش معنی‌داری در نمرات به فکر فرو رفتن در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است [۳۱-۳۰]. با توجه به این نتایج به نظر می‌رسد به فکر فرورفتن ارتباط بیش‌تری با عملکرد DLPFC دارد. DLPFC یکی از نواحی اصلی شبکه اجرایی مرکزی است. در نشخوارهای فکری دو شبکه درگیر هستند. به غیر از شبکه اجرایی مرکزی، شبکه حالت پیش‌فرض مغز (Default mode network) نیز درگیر است. در مطالعه‌ای Hamilton و همکاران به بررسی هم‌بسته‌های عصبی انواع سبک‌های نشخوار فکری (به فکر فرورفتن، تأمل و افسردگی) از طریق پرسش‌نامه RRS و تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی پرداختند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد سطوح بالای فعالیت شبکه حالت پیش‌فرض مغز با میزان بالای سبک‌های غیر انطباقی نشخوار فکری (به فکر فرورفتن و افسردگی) و میزان پایین آن با سبک‌های انطباقی (تأمل) مرتبط است. همگام با افزایش فعالیت شبکه حالت پیش‌فرض مغز که با فعالیت به فکر فرورفتن

هیجانی رخ دهد، ارزیاب تعارض که در ACC قرار گرفته است فعال می‌شود و به‌نوبت سیگنال‌هایی به DLPFC برای کنترل و بهبود عملکرد می‌فرستد. همچنین ACC در بیماران افسرده در طی نشخوار فکری در مقایسه با سایر سبک‌های تفکر (انتزاعی) فعال‌تر است [۱۱]. تمایل به نشخوار فکری در افراد سالم به‌صورت منفی با فعالیت در حال استراحت و حجم ماده خاکستری ACC هم‌بستگی دارند [۳۳]. به نظر می‌رسد تحریک DLPFC چپ باعث فعال شدن مدار ACC-DLPFC می‌شود.

بنابراین می‌توان از آموزش کنترل شناختی به‌عنوان یک راهبرد پیش‌گیری در افراد سالمی که تمایل زیادی به نشخوار فکری در زندگی روزمره دارند (آسیب‌پذیر برای ابتلاء به افسردگی در آینده) استفاده کرد. استفاده از آموزش کنترل شناختی می‌تواند باعث فعال شدن شبکه پیش‌پیشانی شود، مطالعات پیشین نشان داده‌اند که آموزش کنترل شناختی باعث کاهش نشخوار فکری در بیماران افسرده می‌گردد [۳۴]. مطابق با این استدلال افرادی که دارای نشخوار فکری زیادی هستند از جلسات تحریک مغزی به‌منظور افزایش کنترل شناختی سود خواهند برد.

حجم نمونه یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر است.

گرچه این مطالعه یک مطالعه مقدماتی است ولی برای تعمیم دهی 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.

### نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که تحریک DLPFC در هر دو نیم‌کره می‌تواند باعث کاهش نشخوار فکری و به فکر فرو رفتن به عنوان یک سبک غیر انطباقی تفکر در بیماران مبتلا به MDD شود. rTMS می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد درمانی احتمالی برای کاهش نشخوار فکری در بیماران مبتلا به MDD در نظر گرفته شود. کارآیی مقدماتی مشاهده شده rTMS در این مطالعه بایستی در کارآزمایی‌هایی در آینده بررسی شود.

### تشکر و قدردانی

از کلیه بیماران شرکت‌کننده در پژوهش و هم‌چنین ریاست محترم کلینیک آتیه برای در اختیار گذاردن تجهیزات و امکان اجرای پژوهش در کلینیک کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. این طرح با کد IRCT20100615004191N3 در مرکز کارآزمایی بالینی ایران ثبت شده است.

## References

- [1] Culpepper L, Muskin PR, Stahl SM. Major depressive disorder: understanding the significance of residual symptoms and balancing efficacy with tolerability. *Am J Med* 2015; 128(9): S1-5.
- [2] Nierenberg AA. Residual symptoms in depression: prevalence and impact. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(11):e1480.
- [3] Sakurai H, Suzuki T, Yoshimura K, Mimura M, Uchida H. Predicting relapse with individual residual symptoms in major depressive disorder: a reanalysis of the STAR\* D data. *Psychopharmacology* 2017; 234(16): 2453-61.
- [4] Ekkers W, Korrelboom K, Huijbrechts I, Smits N, Cuijpers P, van der Gaag M. Competitive Memory Training for treating depression and rumination in depressed older adults: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2011; 49(10): 588-96.
- [5] Huffziger S, Ebner-Priemer U, Koudela S, Reinhard I, Kuehner C. Induced rumination in everyday life: Advancing research approaches to study rumination. *Personality and Individual Differences* 2012; 53(6): 790-5.
- [6] Watkins ER, Mullan E, Wingrove J, Rimes K, Steiner H, Bathurst N, et al. Rumination-focused cognitive-behavioural therapy for residual depression: phase II randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011; 199(4): 317-22.
- [7] Hayley S, Litteljohn D. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies. *Frontiers in cellular neuroscience* 2013; 7: 1-18.
- [8] Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni MD AR, Fu MD CH. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2018; 92: 291-303.
- [9] Bergmann TO, Karabanov A, Hartwigsen G, Thielscher A, Siebner HR. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: current approaches and future perspectives. *Neuroimage* 2016; 140(15): 4-19.
- [10] Cooney RE, Joormann J, Eugene F, Dennis EL, Gotlib IH. Neural correlates of rumination in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2010; 10(4): 470-8.
- [11] Ray RD, Ochsner KN, Cooper JC, Robertson ER, Gabrieli JD, Gross JJ. Individual differences in trait rumination and the neural systems supporting cognitive reappraisal. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2005; 5(2): 156-68.
- [12] Mandell D, Siegle GJ, Shutt L, Feldmiller J, Thase ME. Neural substrates of trait ruminations in depression. *J Abnorm Psychol* 2014; 123(1): 35-48.

- [13] Ferdek MA, van Rijn CM, Wyczesany M. Depressive rumination and the emotional control circuit: An EEG localization and effective connectivity study. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2016;16(6):1099-113.
- [14] Kross E, Davidson M, Weber J, Ochsner K. Coping with emotions past: the neural bases of regulating affect associated with negative autobiographical memories. *Biol psychiatry* 2009; 65(5):361-6.
- [15] Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum brain mapp* 2008; 29(6):683-95.
- [16] De Raedt R, Remue J, Loeys T, Hooley JM, Baeken C. The effect of transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex on implicit self-esteem is mediated by rumination after criticism. *Behav Res Ther* 2017; 99: 138-46.
- [17] De Putter LM, Vanderhasselt M-A, Baeken C, De Raedt R, Koster EH. Combining tDCS and working memory training to down regulate state rumination: a single-session double blind sham-controlled trial. *Cognit Ther Res* 2015; 39(6): 754-65.
- [18] Pituch KA, Stevens JP, Whittaker TA. Intermediate statistics: A modern approach London. Routledge. 2007. pp. 413.
- [19] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Washington DC. American Psychiatric Pub. 2013. pp. 405-70.
- [20] Dabson E, Mohammadkhani P. Psychometric features of depression inventory-II in depressive disorders in partial remission. *Journal of Rehabilitation* 2007; 8(29): 80-86. [Farsi]
- [21] 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(38): 364-75.
- [22] Richter L, Neumann G, Oung S, Schweikard A, Trillenber P. Optimal coil orientation for transcranial magnetic stimulation. *PLoS One* 2013; 8(4): e60358-
- [23] Nolen-Hoeksema S, Morrow J. A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: the 1989 Loma Prieta Earthquake. *J Pers Soc Psychol* 1991; 61(1): 115-21.
- [24] Sharifi V, Assadi SM, Mohammadi MR, Amini H, Kaviani H, Semnani Y, et al. A persian translation of the structured clinical interview for diagnostic and statistical manual of mental disorders: psychometric properties. *Comprehensive psychiatry* 2009; 50(1): 86-91.
- [25] Maffei C, Fossati A, Agostoni I, Barraco A, Bagnato M, Deborah D, et al. Interrater reliability and internal consistency of the structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders

- (SCID-II), version 2.0. *Journal of personality disorders* 1997; 11(3): 279-84.
- [26] Bagby RM, Rector NA, Bacchiochi JR, McBride C. The stability of the response styles questionnaire rumination scale in a sample of patients with major depression. *Cognit Ther Res.* 2004 1; 28(4): 527-38.
- [27] Treynor W, Gonzalez R, Nolen-Hoeksema S. Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cognitive therapy and research* 2003; 27(3): 247-59.
- [28] Bagherinezhad M, Salehi Fadardi J, Tabatabaee SM. The relationship between rumination and depression in a sample of Iranian student. *Psychology and Counselings* 2010; 11(1): 21-38. [Farsi]
- [29] Vanderhasselt MA, De Raedt R, Brunoni AR, Campanha C, Baeken C, Remue J, et al. tDCS over the left prefrontal cortex enhances cognitive control for positive affective stimuli. *PLoS One* 2013; 8(5): e62219.
- [30] Vanderhasselt MA, De Raedt R, Namur V, Lotufo PA, Bensenor IM, Boggio PS, et al. Transcranial electric stimulation and neurocognitive training in clinically depressed patients: a pilot study of the effects on rumination. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015; 57(34): 93-9.
- [31] Vanderhasselt MA, Sanchez A, Josephy H, Baeken C, Brunoni AR, De Raedt R. Anodal tDCS over the right dorsolateral prefrontal cortex modulates cognitive processing of emotional information as a function of trait rumination in healthy volunteers. *Biol Psychol* 2017; 123(45): 111-8.
- [32] Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry* 2011; 70(4): 327-33.
- [33] Kuhn S, Vanderhasselt MA, De Raedt R, Gallinat J. Why ruminators won't stop: the structural and resting state correlates of rumination and its relation to depression. *J Affect Disord* 2012; 141(2-3): 352-60.
- [34] Siegle GJ, Ghinassi F, Thase ME. Neurobehavioral therapies in the 21st century: Summary of an emerging field and an extended example of cognitive control training for depression. *Cognitive Therapy and Research* 2007; 31(2): 235-62.

## The Effect of Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Rumination in Patients with Major Depressive Disorder: A Clinical Trial

R. Kazemi<sup>1</sup>, F. Ghazanfari<sup>2</sup>, S. Gholamrezaei<sup>3</sup>

Received: 29/05/2018 Sent for Revision: 16/07/2018 Received Revised Manuscript: 10/11/2018 Accepted: 10/11/2018

**Background and Objectives:** Rumination in patients with major depressive disorder (MDD) is one of the cognitive risk factors for suffering from mood disorders. On the other hand repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a non-invasive method is applied for treatment of MDD. Therefore, the present study aimed to investigate the effectiveness of rTMS on reducing rumination in patients with MDD.

**Materials and Methods:** In the present randomized clinical trial study, from among the patients with MDD referring to Atieh Clinical Neuroscience Center in Tehran from December 2016 to September 2017, the number of 64 subjects were selected through convenience sampling method and randomly assigned into two groups of experiment and control. The experimental group during 10 sessions, received 10 rTMS on the left dorsolateral prefrontal cortex with a frequency of 10 Hz and on the same site of cortex at the right site at 1 Hz for two weeks. The control group also received sham rTMS. The patients were first screened using a structural clinical interview and then Ruminative Response Scale was performed before and after the treatment. The data also were analyzed using chi-square test, independent t-test and multivariate analysis of covariance (MANCOVA).

**Results:** Bilateral rTMS caused a significant reduction in rumination ( $p=0.033$ ) and brooding ( $p=0.005$ ) compared to the control group. There was observed no significant change in pondering in the two groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** According to the results, rTMS can be considered as a possible treatment for rumination reduction in patients with MDD.

**Keywords:** Rumination, Dorsolateral prefrontal cortex, Transcranial magnetic stimulation, Major depressive disorder

**Funding:** This study did not have any funds.

**Conflict of interest:** None declared.

**Ethical approval:** The Ethics Committee of Iran University of Medical Sciences approved the study (IR.IUMS.REC.1396.0339).

How to cite this article: Kazemi R, Ghazanfari F, Gholamrezaei S. The Effect of Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Rumination in Patients with Major Depressive Disorder: A Clinical Trial. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2019; 17 (10): 961-74. [Farsi]

1- PhD Student of Psychology, Dept. of Psychology, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khoramabad, Lorestan, Iran, ORCID: 0000-0002-2433-0712

2- Associate Prof., Dept. of Psychology, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khoramabad, Lorestan, Iran, ORCID: 0000-0001-6145-8515

(Corresponding Author) Tel: (066) 33120002, Fax: (066) 33120002, Email: firoozehghazanfari@yahoo.com

3- Assistant Prof., Dept. of Psychology, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Khoramabad, Lorestan, Iran, ORCID: 0000-0003-3736-5567