

Effect of Memantine on Cognitive Performance of Patients with Mood Disorders under Electroconvulsive Therapy: A Triple-Blind Clinical Trial

Angela Hamidia¹, Seyedeh Maryam Zavarmousavi², Leila Mostafavipur³, Farzan kheirkhah⁴,
Ali Bijani⁵, Armon Massoodi⁶

¹ Assistant Professor, Department of Psychiatry, Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Assistant Professor, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Shafa Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

³ Psychiatrist, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

⁴ Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry, Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Epidemiology, Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁶ Assistant Professor, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received March 28, 2022 ; Accepted July 15, 2023)

Abstract

Background and purpose: Electroconvulsive therapy (ECT) is commonly used in the treatment of psychiatric patients. However, it may cause cognitive disorders in patients undergoing the procedure. The aim of this study was to investigate the effect of memantine on the alleviation of cognitive impairments in patients undergoing ECT.

Materials and methods: In this triple-blind clinical trial, 60 patients with depression phase of unipolar or bipolar non polycystic disorder were randomly divided into two groups of 30. In the treatment group, the patients received memantine for the whole period of treatment starting 24 hours before ECT (starting dose 10 mg/day, increased to 20 mg/day within one week) and continuing until the sixth session of ECT. In the control group, the patients received the placebo. The cognitive performance of patients was assessed using the Mini Mental Status Examination (MMSE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) 24 hours before the first ECT session, 24 hours after the sixth ECT session, and one month after the end of the ECT sessions. The study lasted 1.5 years.

Results: The MMSE score at the end of the study period (one month after the completion of ECT) in the memantine group was significantly higher than the control group ($P=0.008$). However, there was no significant difference between the scores of ACE-R between the two groups after ECT. No significant relationship was found between the two groups in any of ACE-R items.

Conclusion: According to the MMSE test, it seems that memantine reduces cognitive disorders in patients receiving ECT, but this finding was not observed in ACE-R.

Keywords: electroconvulsive therapy, memantine, mental status, dementia tests, neuropsychological tests, cognition

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (224): 17-27 (Persian).

Corresponding Author: Armon Massoodi - Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. (E-mail: armonmassoodi@gmail.com)

اثر ممانتین بر عملکرد شناختی بیماران مبتلا به اختلالات خلقی تحت شوک درمانی: کار آزمایی بالینی سه سوکور

آنزلا حمیدیا^۱ سیده مریم زوارموسوی^۲ لیلیا مصطفوی پور^۳ فرزانه خیرخواه^۴
علی بیژنی^۵ آرمان مسعودی^۶

چکیده

سابقه و هدف: تشنج الکتریکی یک روش درمانی معمول در بیماران روانپزشکی است. این روش درمانی ممکن است سبب بروز اختلالات شناختی در بیماران تحت درمان شود. هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی درمانی داروی ممانتین بر عملکرد شناختی بیماران تحت درمان با تشنج الکتریکی است.

مواد و روش‌ها: در این کار آزمایی بالینی سه سوکور، ۶۰ بیمار مبتلا به فاز افسردگی اختلالات خلقی تک قطبی و دو قطبی غیر سایکوتیک به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. در گروه مورد داروی ممانتین، ۲۴ ساعت قبل از شروع مطالعه با دوز ۱۰ میلی گرم روزانه شروع شد و طی یک هفته تا ۲۰ میلی گرم افزایش و تا پایان جلسه ششم از ECT ادامه پیدا کرد. در گروه کنترل دارونما داده شد. توانایی شناختی بیماران با استفاده از MMSE (Mini Mental Status Examination) و تست معاینه شناختی ادن بروک ۲۴ ساعت قبل، ۲۴ ساعت بعد از جلسه ششم و یک ماه بعد از اتمام ECT سنجیده شد. این مطالعه، ۱/۵ سال طول کشید و در بخش روان پزشکی بیمارستان شهید یحیی نژاد شهرستان بابل انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه نمره MMSE در پایان دوره مطالعه (یک ماه بعد از اتمام ECT) در گروه ممانتین به صورت معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود ($P=0/008$). با این وجود نمره تست شناختی ادن بروک بین دو گروه بعد از ECT اختلاف معنی داری نداشت. ارتباط معنی داری در هیچ کدام از آیت‌های تست ادن بروک بین دو گروه مشاهده نشد.

استنتاج: با توجه به تست ادن بروک، ممانتین در کاهش اختلالات شناختی در بیماران کاندیدای دریافت ECT اثری نداشت، گرچه با توجه به تست MMSE بهبودی مشاهده شد.

واژه های کلیدی: درمان الکتروشوک، ممانتین، شناخت، MMSE، معاینه شناختی ادن بروک

مقدمه

الکتروشوک درمانی (Electro Convulsive Therapy:ECT) افسردگی است (۱). ECT سبب افزایش آزادسازی یکی از موثرترین راه‌های درمانی غیرفارماکولوژیک انتقال‌دهنده‌های عصبی، به ویژه دوپامین، سروتونین و

مؤلف مسئول: آرمان مسعودی - بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، پژوهشکده بهداشت E-mail: armonmassoodi@gmail.com

۱. استادیار، گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی تعیین کننده سلامت، پژوهشکده عوامل اجتماعی سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. استادیار، گروه روانپزشکی کودکان و نوجوانان، گروه روانپزشکی، بیمارستان شفا، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳. روانپزشک، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

۴. استاد، گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۵. استادیار، گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۶. استادیار، گروه روانپزشکی کودکان و نوجوان، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۱/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۴/۲۴

نوراپی نفرین می‌شود. ECT بعد از شکست دارودرمانی و در درمان افسردگی شدید به کار می‌رود. هم‌چنین برای بیماری‌های سایکولوژیک از جمله اختلال دوقطبی، اسکیزوفرنی، اختلال اسکیزوافکتیو و سندرم نورولپتیک بدخیم نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). خلق، طبق تعریف عبارت است از احساس هیجانی نافذی که درک و نگرش فرد نسبت به خود، دیگران و در کل نسبت به محیط اطراف را عمیقاً تحت تأثیر قرار می‌دهد. خلق ممکن است طبیعی و یا غیرطبیعی باشد. یک فرد عادی طیف وسیعی از خلق‌ها را تجربه می‌کند و به همان نسبت مجموعه‌ای از تجلیات عاطفی نیز دارد. این فرد قادر به کنترل اخلاق و عواطف خود است. اختلالات خلقی حالات بالینی هستند که با اختلال خلق، فقدان احساس کنترل بر خلق و تجربه ذهنی ناراحتی شدید همراه است. براساس تعریف سازمان بهداشت جهانی، اختلالات خلقی مانند اختلال افسردگی عمده و اختلال دوقطبی، دربرگیرنده اختلالات خلقی مکرر و مزمن است. بدین علت بیماران مبتلا به اختلالات خلقی از فشار شدید، اختلال در سطح عملکردی و افزایش خطر خودکشی رنج می‌برند (۳). الکتروشوک، انتقال‌دهنده‌های عصبی مغز را تنظیم می‌کند و عدم تعادل آن‌ها را به‌طور موثر اصلاح می‌کند. این روش هنگامی که به جا استفاده شود، بسیار مفید است و اغلب عوارض آن خفیف، کوتاه مدت و قابل برگشت است (۴). قبل از درمان، آزمایشات کامل خون، بررسی الکترولیت‌ها، تست‌های تیروئیدی، تست حاملگی در زنان سن باروری، نوار قلب و عکس قفسه سینه به‌طور معمول و سایر اقدامات از قبیل نوار مغز در صورت لزوم انجام می‌شود. وضعیت شناختی پایه به ویژه حافظه، مورد بررسی قرار می‌گیرد و مشاوره‌های طبی مانند مشاوره اعصاب، داخلی، قلب و بیهوشی به‌صورت معمول و سایر مشاوره‌ها بنا به صلاح دید انجام می‌شود. تیم درمان شامل روانپزشک، متخصص بیهوشی و دو نفر پرسنل می‌باشد (۵).

بیمار تحت بیهوشی عمومی کوتاه مدت قرار می‌گیرد و داروهای شل‌کننده عضلات تجویز می‌شود

تا خطر آسیب‌های استخوانی عضلانی، کاهش یابد. حین انجام فرآیند درمان، متخصص بیهوشی بر بالین بیمار حضور دارد و عملکردهای حیاتی به ویژه عملکرد قلبی - تنفسی وی را از طریق مانیتورینگ و معاینه دقیق پایش می‌کند. در این روش، جریان الکتریکی با میزان مشخص و تعریف شده، باعث القای تشنجی به مدت کم‌تر از ۶۰ ثانیه، در هر جلسه درمان می‌شود (۵).

عوارض جوانبی مهم و شایع ECT عمدتاً مربوط به سیستم عصبی مرکزی است و شامل سرگیجه، خواب آلودگی و نقصان شناختی می‌باشد. این عوارض اندکی بعد از تشنج و در همان حال که بیمار از بیهوشی خارج می‌شود، رخ می‌دهد و موجب محدودیت استفاده از این روش درمانی می‌شود (۸-۶). مهم‌ترین نگرانی بیماران در مورد ECT، از دست دادن حافظه می‌باشد، هر چند این عارضه گذرا است ولی در طول یک هفته بعد از ECT فراموشی پیش‌گستر (Retrograde Amnesia) و فراموشی پس‌گستر (Anterograde Amnesia) گزارش شده است (۹). بنابراین برای کاهش این عوارض ابتدا از ECT یک طرفه به جای دوطرفه استفاده شد، زیرا در ECT دو طرفه میزان بروز این عوارض بیش‌تر است، اما با این حال پاسخ درمانی نیز به نسبت کم‌تر می‌شد (۹، ۱۰).

اثرات محافظت عصبی تعداد زیادی از داروها در مطالعات قبلی انسانی و حیوانی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۱)، با این حال هنوز هیچ درمان دارویی ثابت شده‌ای که بتواند اختلال حافظه ایجاد شده توسط ECT را بهبود دهد، وجود ندارد. Tsai و Chamberlin در مطالعه خود فرضیه دخیل بودن گلو تامات و گیرنده NMDA (D-aspartate N-methyl) در اختلال حافظه ناشی از ECT را مطرح کردند (۱۲). فرض بر این است داروهایی که برای درمان افت توان شناختی در مبتلایان به بیماری‌هایی از جمله آلزایمر به کار می‌روند، ممکن است در کاهش عوارض شناختی ناشی از ECT نیز مؤثر باشند. به همین جهت در مطالعات متعددی اثربخشی داروهایی از جمله ریواستیگمین (Rivastigmine) و

گالانتامین (Galantamine) از طریق افزایش میزان استیل کولین مغز در کاهش عوارض شناختی ناشی از ECT در بیماران، مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و گزارش‌هایی در خصوص اثربخشی آن‌ها ارائه شده است (۱۰).

گلوتامات از فراوان‌ترین نوروترنسمیترهای سیستم اعصاب مرکزی است که به‌عنوان نوروترنسمیتر تحریکی و تحت شرایط غیرطبیعی به‌عنوان نوروتوکسین عمل می‌کند. به‌عنوان نوروتوکسین در پاتوژنز اختلالات نورودژنراتیو و ایجادکننده نقایص شناختی دخیل است و بر عملکرد یادگیری و حافظه تاثیرگذار می‌باشد. از رستپورهای شناخته شده نوروترنسمیتر گلوتامات گیرنده NMDA است (۱۳). داروی ممانتین (Memantine) آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA می‌باشد که در درمان نقایص شناختی بیماران دچار آلزایمر (موارد متوسط تا شدید) مورد استفاده قرار می‌گیرد. ممانتین با بلوک گیرنده NMDA، انتقال گلوتامات به رستپور را مهار کرده و موجب بهبود حافظه می‌گردد (۱۴). داروی ممانتین هم‌چنین اثرات مثبتی بر فعالیت‌های شناختی، خلقی و رفتاری دارد (۱۵). ممانتین به‌عنوان یک دارو با عوارض جانبی مختصر است. عوارض جانبی مشاهده شده در آزمایش‌های بزرگسالان شامل سرگیجه، یبوست، سردرد، فشارخون بالا و خواب‌آلودگی می‌باشد (۱۶).

در مطالعات متعددی اثربخشی داروهای از جمله ریواستیگمین و گالانتامین از طریق افزایش میزان استیل کولین مغز در کاهش عوارض شناختی ناشی از ECT در بیماران مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و گزارش‌هایی در خصوص اثربخشی آن‌ها ارائه شده است (۱۱، ۱۲، ۱۷، ۱۸).

در مطالعه عباسی نظری و همکاران در سال ۲۰۱۵ در تهران نقش ممانتین در پیشگیری یا تخفیف بروز علائم شناختی در بیماران تحت ECT مورد ارزیابی قرار گرفت. براساس نتایج این مطالعه ممانتین می‌تواند موجب کاهش بروز علائم شناختی در بیماران تحت ECT شود. استفاده از ممانتین در کنار ECT ایمن است و به خوبی تحمل می‌شود (۱۹). از آنجایی که مطالعات بسیار زیاد

نشان داده‌اند که ECT سبب اختلالات شناختی می‌گردد، لذا برای کاهش این عوارض نیازمند تحقیقات بیش‌تری در این زمینه می‌باشیم. از آنجایی که ممانتین در بیماران آلزایمری برای کاهش اختلالات شناختی مورد استفاده قرار گرفته است، بنابراین این مطالعه با هدف اثربخشی ممانتین بر عملکرد شناختی بیماران تحت درمان با ECT در بخش روان‌پزشکی بیمارستان شهید یحیی‌نژاد شهرستان بابل انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه سوکور با هدف بررسی اثر ممانتین روی عملکرد شناختی بیماران با اختلال خلقی تحت شوک درمانی در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ در بخش روان‌پزشکی بیمارستان شهید یحیی‌نژاد شهرستان بابل انجام شد. علت انتخاب این مکان به‌عنوان محیط پژوهش سهولت دسترسی به بیماران با مشکلات روان‌پزشکی و مجهز بودن این مرکز به الکتروشوک درمانی می‌باشد. جامعه پژوهش تمام بیماران با مشکلات روان‌پزشکی که تحت الکتروشوک درمانی قرار گرفته بودند، می‌باشد که از میان آن‌ها به روش نمونه‌گیری تصادفی ساده و جدول اعداد تصادفی نمونه‌ها به حجم نمونه ۶۰ نفر انتخاب شدند. این ۶۰ نفر با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره مداخله و کنترل تخصیص تصادفی یافتند. حجم نمونه براساس ۳ واحد اختلاف در نمرات MMSE (Mini Mental Status Examination) در دو گروه پس از درمان با سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد، تعداد ۲۸ نمونه برآورده شد که ۳۰ نمونه برای هر گروه در نظر گرفته شد (در کل ۶۰ نمونه).

معیار ورود به مطالعه

سن ۶۰-۱۸ سال، ابتلا حداقل ۶ ماه به بیماری‌های روان‌پزشکی افسردگی، اختلالات خلقی تک قطبی و دو قطبی غیر سایکوتیک براساس کرایتریاهای DSM-5،

بیمارانی که تحت درمان ECT بودند و پروتکل درمانی یکسانی داشتند (همه بیماران تحت ECT بودند و تنها از داروی کویتاپین برای خواب شبانه استفاده می کردند).

معیار خروج از مطالعه

بیماران با سن کم تر از ۱۸ سال و بیش تر از ۶۰ سال، وابستگی به الکل یا اعتیاد به داروها و مواد مخدر در ۳ ماه قبل از ورود به مطالعه، بیماری کلیوی تایید شده، اپی لپسی، عقب افتادگی ذهنی، اختلالات شناختی از قبیل دلیریوم و دمانس، سابقه مصرف ممانتین در ۳ ماه قبل از ورود به مطالعه، بیمارانی که به علت عدم تمرکز قادر به انجام تست نباشند، مبتلا به اختلالات دستگاه گوارش و حساسیت به ممانتین باشند و در طی مطالعه دچار عوارض به علت عدم تحمل افزایش دوز ممانتین شده باشند و هم چنین بیمارانی که بیش از ۶ جلسه ECT دریافت کردند، ممنوعیت استفاده از ECT یا داروی ممانتین، پارامترهای آزمایشگاهی مختل از قبیل الکترولیت ها، BUN، کراتینین، تست های عملکردی کبد، CBC و هورمون های تیروئیدی.

ابزارهای پژوهش

معاینه شناختی ادن بروک: علی رغم کاربرد وسیع آزمون MMSE (Mini Mental Status Examination)، برخی یافته ها نشان می دهند که این آزمون در مراحل اولیه دمانس، از حساسیت بالای تشخیصی برخوردار نیست. این نارسایی هنگامی بیش تر بروز می کند که فراموشی علامت غالب بیماری باشد، برای همین، نیاز به آزمونی احساس می شود که ضمن کاربرد آسان در مکان های مختلف توسط افراد با تجربه ولی غیرمتخصص، دارای اعتبار، پایایی، حساسیت و اختصاصی بودن باشد (۲۰). این آزمون فرم تجدید شده MMSE است که در آن خرده آزمون های حافظه، زبان و عناصر ادراک دیداری-فضایی گسترش یافته و خرده-سیالی کلامی به آن افزوده شده است. نکته قابل توجه این است که نتایج در این

آزمون، تا حد زیادی مستقل از سطح تحصیلات و سن است و با اندک تغییراتی می تواند در فرهنگ ها یا زبان های مختلف مورد استفاده قرار گیرد. این آزمون مختصر و مفید، توسط یک آزمونگر آموزش دیده در مدت ۱۵ الی ۲۰ دقیقه اجرا می شود. نمره دهی کلی به ترتیب زیر در خرده آزمون های آن توزیع شده است: جهت یابی (۱۰ امتیاز)، توجه (۸ امتیاز)، حافظه (۳۵ امتیاز)، سیالی کلامی (۱۴ امتیاز)، زبان (۲۸ امتیاز)، ادراک دیداری-فضایی (۵ امتیاز). نسخه فارسی این آزمون توسط پورا اعتماد و با همکاری شمس، زارعی، گنجوی، محسنیان، طباطبایی و با هم فکری زبان شناسان و جامعه شناسان دانشگاه شهید بهشتی ساخته شد. ضریب بازآزمایی نمرات دو نوبت اجرای ابزار با فاصله یک ماه برای ۱۵ نفر آزمودنی های گروه بهنجار ($r=0/95$) و گروه مبتلا به اختلال آلزایمر ($r=0/88$) به دست آمد. ضریب آلفای کرونباخ برای کل آزمودنی ها $0/84$ ، برای گروه بهنجار $0/97$ ، برای گروه مبتلا به نارسایی های خفیف شناختی $0/88$ و برای گروه مبتلا به آلزایمر برابر با $0/93$ به دست آمد که نشان دهنده پایایی بالای این آزمون است (۲۱).

پرسشنامه MMSE: این پرسشنامه به منظور غربالگری زوال عقلی در سال ۱۹۷۵ توسط مارشال فولستین ابداع گردید. در آن زمان آزمون های متعددی جهت ارزیابی اعمال شناختی وجود داشت، اما تمامی آن ها بسیار طولانی بوده و جهت بررسی بالینی مناسب نبودند. کلمه "MINI" در پرسشنامه MMSE در واقع اشاره به مشخصه مهم این آزمون یعنی کوتاه بودن آن دارد. MMSE دارای ۱۷ سوال است که فولشتاین آن ها را از میان آزمون های قبلی موجود انتخاب کرده است. معیار انتخاب، ارزیابی حوزه های مختلف اعمال شناختی و نیز به گفته فولشتاین قابلیت به خاطر سپردن و عدم نیاز به وسایل و تجهیزات بوده است (۲۲). اعمال شناختی که در این آزمون مورد ارزیابی قرار می گیرند عبارتند از: (۱) آگاهی: با ۵ پرسش در مورد زمان و ۵ پرسش در مورد مکان سنجیده می شود، (۲) یادآوری: در ارزیابی آن

سه کلمه به فرد گفته می‌شود و او باید آن‌ها را تکرار کند، ۳) محاسبه و توجه: در ارزیابی آن فرد باید از عدد ۱۰۰ به‌طور متوالی ۷ عدد کم نماید یا یک کلمه را معکوس بیان نماید، ۴) حافظه نزدیک: از فرد می‌خواهیم سه کلمه قبلی را تکرار کند، ۵) عملکردهای مختلف زبانی: فرد باید نام یک ساعت و مداد را بگوید، یک جمله را باید تکرار کند، باید یک دستور سه مرحله‌ای را اجرا کند، این جمله را بخواند و اجرا کند: چشم‌های را ببند و یک جمله کامل بنویسد، ۶) تفکر فضایی: از بیمار می‌خواهیم دو پنج ضلعی متقاطع را کپی کند. پاسخ به هر سوال، صحیح یا نادرست بوده، امتیاز کلی براساس تعداد پاسخ‌های صحیح محاسبه می‌گردد. انجام آزمون به‌طور متوسط ۱۳/۴ دقیقه به‌طول می‌انجامد. پرسشنامه MMSE دارای ۲۰ سوال و کل امتیاز حاصل از آن ۳۰ امتیاز است که براساس کتب مرجع نمره کم‌تر از ۲۵ به احتمال وجود اختلال شناختی اشاره می‌کند (۲۳).

در سال ۱۳۸۶ توسط سیدیان و همکاران تعیین اعتبار آزمون کوتاه وضعیت ذهنی فارسی صورت گرفته است. با توجه به ماهیت زبانی برخی سوالات و به منظور هماهنگ ساختن برخی دیگر از سوالات با شرایط جامعه برای دستیابی به روایی ظاهری قابل قبول (Face Validity) تغییراتی در برخی از سوالات پرسشنامه داده شد. آزمون حاصل بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به دمانس و ۲۰۰ نفر فرد سالم که با روش نمونه‌گیری آسان انجام شد. Discriminate validity (روایی تمایز) براساس آزمون t مستقل انجام گرفت و با اطمینان ۹۵ درصد بین عملکرد حافظه دو گروه فوق‌الذکر، تفاوت معنی‌دار وجود داشت. که هم‌چنان آزمون قادر به تمایز افراد دچار دمانس و سالم بود. در تعیین پایایی داخلی پرسشنامه، ضریب آلفای کرونباخ برای کل آزمون ۰/۸۱ به‌دست آمد (۲۴).

چک لیست اطلاعات دموگرافیک: توسط خود پژوهشگر تهیه و تنظیم شده است و در اختیار نمونه‌ها قرار گرفت.

چک لیست مدسکیپ: بررسی عوارض دارویی جهت رعایت اخلاق و حفظ اطلاعات نمونه‌ها پرسشنامه‌ها فاقد نام بودند. نمونه‌گیری پس از کسب اجازه از معاونت پژوهشی و دریافت مجوز تحقیق و پس از تصویب کمیته اخلاق دانشگاه (IR.MUBABOL.HRI.REC.1397.296) و دریافت کد IRCT (IRCT20170606034348N2) و کسب اجازه از ریاست بیمارستان و توضیح اهداف پژوهش برای آن‌ها و پس از معاینه بالینی و کسب رضایت هر بیمار و ولی و قیم بیمار، صورت گرفت. شرایط و هدف مطالعه اعم از مزایا و عوارض احتمالی، برای ولی یا قیم قانونی و بیمار با زبان ساده توضیح داده شد و در صورت تمایل به شرکت از آن‌ها رضایت کتبی اخذ گردید. نمونه‌ها در هر زمان از مطالعه می‌توانستند از مطالعه خارج شوند و درمان معمول با آن‌ها ادامه پیدا می‌کرد.

به بیماران گروه مداخله، مماتین و به گروه کنترل، دارونما داده شد. مماتین از شرکت سبحان دارو تهیه و به صورت پودر شده در آمد و درون کپسول‌های مورد نظر پر گردید. دارو نما شامل کپسول‌هایی که توسط آرد پر شده بودند، می‌باشد. هیچ کدام از بیماران، محقق و هم‌چنین آنالیزگر از تقسیم‌بندی گروه‌ها اطلاعی نداشت و تنها همکار سوم در طرح که کپسول‌ها را تهیه نمود از محتوای بسته کپسول‌ها اطلاع داشت و در پایان گروه‌های دریافت‌کننده پلاسبو و دارو را مشخص کرد. همکار سوم نقشی در تجویز دارو و پلاسبو نداشته است. مماتین در گروه مداخله، ۲۴ ساعت قبل از شروع مطالعه با دوز ۱۰ میلی‌گرم روزانه شروع شد و طی یک هفته دوز مماتین را به ۲۰ میلی‌گرم افزایش دادیم و تا پایان جلسه ششم از ECT ادامه پیدا کرد. در گروه کنترل دارونما داده شد. توانایی شناختی بیماران، ۲۴ ساعت قبل و ۲۴ ساعت بعد از جلسه ششم از ECT و هم‌چنین یک ماه بعد از اتمام ECT با استفاده از (MMSE) و تست معاینه شناختی ادن بروک سنجیده شد (۲۰). میانگین نمره‌های بیماران قبل و بعد از ECT با یکدیگر

میانگین نمره MMSE قبل از مداخله در گروه کنترل $23/39 \pm 4/47$ و در گروه مداخله $25/19 \pm 2/80$ بود، که اختلاف معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/085$). میانگین نمره این آزمون ۲۴ ساعت بعد از اتمام ۶ جلسه ECT در گروه کنترل $20/96 \pm 3/87$ و در گروه مداخله $22/53 \pm 2/84$ بود، که اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/097$) و در نهایت میانگین این آزمون یک ماه بعد از اتمام جلسات ECT در گروه کنترل $25/10 \pm 3/57$ و در گروه مداخله $27/19 \pm 1/54$ بود، که مشاهده شد بعد از یک ماه از اتمام جلسات ECT اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود دارد ($P=0/008$). میانگین نمرات ادن بروک در بیماران دو گروه مورد مطالعه در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول شماره ۲: میانگین نمرات ادن بروک در دو گروه کنترل و مداخله

نمره ادن بروک	قبل از مطالعه	بعد از اتمام جلسات ECT	یک ماه بعد
گروه کنترل	$70/57 \pm 19/98$	$65/32 \pm 20/03$	$71/64 \pm 19/43$
گروه مداخله	$73/42 \pm 16/77$	$70/34 \pm 16/76$	$78/34 \pm 14/78$
سطح معنی داری	۰/۵۷۲	۰/۳۲۱	۰/۲۲۷

هم چنین تست معاینه شناختی ادن بروک قبل از مداخله در گروه کنترل $70/57 \pm 19/98$ و در گروه مداخله $73/42 \pm 16/77$ بود که از این نظر اختلاف معناداری بین دو گروه قبل مداخله وجود نداشت ($P=0/574$). میانگین نمره این آزمون ۲۴ ساعت بعد از اتمام ۶ جلسه ECT در گروه کنترل $72/64 \pm 19/34$ و در گروه مداخله $78/34 \pm 14/78$ بود، که بازم اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P=0/232$). ما در این مطالعه با استفاده از تست های آماری در هر یک از دو گروه، آیت های مختلف تست ادن بروک را قبل از ECT، ۲۴ ساعت بعد از ECT و یک ماه بعد بررسی کردیم. میانگین نمره ۶ آیت مختلف تست ادن بروک در جدول شماره ۳ درج شده است.

مقایسه شد. شماره تلفن بیماران جهت انجام پیگیری تست، گرفته شد. مطالعه ۱/۵ سال طول کشید. اطلاعات ثبت شده به برنامه SPSS-20 منتقل شد و با تست های آماری ویلکاکسون، من ویتنی، تی تست و تی زوجی مورد آنالیز قرار گرفت. مقادیر $P < 0/05$ از نظر آماری معنی دار بود.

یافته ها

در مجموع تعداد ۶۰ بیمار وارد مطالعه شدند. ۲ بیمار به دلیل تهوع در گروه کنترل و ۴ بیمار به دلیل تهوع در گروه مداخله از مطالعه خارج شدند و مطالعه را ادامه ندادند. بنابراین مطالعه با تعداد ۲۸ بیمار در گروه کنترل و ۲۶ بیمار در گروه مداخله به پایان رسید. میانگین سنی کل بیماران $40/37 \pm 7/94$ سال بود و ۳۸/۸ درصد بیماران مرد (۲۱ نفر) و ۶۱/۲ درصد بیماران را زنان (۳۳ نفر) تشکیل داده بودند. بین دو گروه از نظر میانگین سنی و جنسیت تفاوت معناداری مشاهده نشد (به ترتیب $P=0/233$ و $P=0/123$). هم چنین در مجموع ۲ نفر از بیماران بی سواد (۳/۷۰ درصد)، ۳۰ نفر از بیماران (۴۰/۸ درصد) تحصیلات زیر دیپلم و ۲۴ نفر (۴۰/۸ درصد) تحصیلات بالای دیپلم داشتند، که از این نظر نیز بین دو گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد ($P=0/854$). به طور کلی از نظر متغیرهای دموگرافیک و پایه های تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه مداخله و کنترل در ابتدای مطالعه وجود نداشت ($P < 0/05$). توانایی شناختی بیماران به وسیله دو تست MMSE و تست معاینه شناختی ادن بروک در ابتدای مطالعه، بعد از اتمام جلسات ECT و یک ماه بعد از اتمام جلسات ECT در دو گروه ارزیابی شد. میانگین نمرات MMSE در بیماران دو گروه مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱: میانگین نمرات MMSE در دو گروه کنترل و مداخله

نمره MMSE	قبل از مطالعه	بعد از اتمام جلسات ECT	یک ماه بعد
گروه کنترل	$23/39 \pm 4/47$	$20/96 \pm 3/87$	$25/10 \pm 3/57$
گروه مداخله	$25/19 \pm 2/80$	$22/53 \pm 2/84$	$27/19 \pm 1/54$
سطح معنی داری	۰/۰۸۱	۰/۰۹۳	۰/۰۰۸

جدول شماره ۳: میانگین نمرات آیتم های ۶ گانه ادن بروک در دو گروه کنترل و مداخله

توجه و آگاهی	کنترل	ECT از	سطح معنی داری	۲۴ ساعت بعد	سطح معنی داری	یک ماه بعد	سطح معنی داری
توجه و آگاهی	کنترل	۱۱/۹۲±۳/۳۱	۰/۶۲۴	۱۱/۲۱±۳/۲۳	۰/۲۸۳	۱۲/۷۱±۳/۶۱	۰/۱۷۳
	مداخله	۱۲/۳۴±۲/۹۱		۱۲/۱۱±۲/۸۶		۱۴/۰۰±۳/۲۱	
یادآوری حافظه پیش گستر، پس گستر	کنترل	۱۰/۳۹±۲/۴۳	۰/۵۲۵	۹/۹۲±۲/۶۳	۰/۲۹۷	۱۰/۲۱±۲/۲۶	۰/۰۷۰
	مداخله	۱۰/۷۶±۱/۸۶		۱۰/۶۱±۲/۱۳		۱۱/۱۹±۱/۵۷	
کلومی سیالی	کنترل	۱۰/۳۲±۲/۷۳	۰/۳۹۲	۹/۷۸±۳/۱۵	۰/۲۷۹	۱۰/۷۱±۲/۷۰	۰/۰۹۸
	مداخله	۱۰/۹۲±۲/۳۸		۱۰/۶۹±۲/۹۳		۱۱/۷۶±۱/۸۳	
زیان	کنترل	۱۷/۲۵±۴/۴۹	۰/۵۹۰	۱۶/۵۳±۵/۸۹	۰/۶۵۲	۱۸/۱۰±۵/۴۷	۰/۴۹۸
	مداخله	۱۷/۹۲±۲/۱۵		۱۷/۲۳±۵/۳۸		۱۹/۰۷±۴/۹۲	
توانایی های فضایی بصری	کنترل	۱۱/۷۱۵۲±۳±	۰/۵۰۴	۱۱/۱۴±۳/۳۹	۰/۳۰۰	۱۱/۴۲±۲/۷۹	۰/۳۳۳
	مداخله	۱۲/۳۰±۲/۹۴		۱۲/۰۷±۳/۱۶		۱۲/۱۱±۲/۲۵	
یادآوری و شناسایی و حافظه	کنترل	۸/۸۲±۳/۲۷	۰/۶۰۴	۸/۱۲±۳/۲۳	۰/۳۹۲	۹/۴۶±۲/۷۱	۰/۱۷۸
	مداخله	۹/۲۶±۲/۸۷		۸/۸۰±۲/۳۸		۱۰/۳۰±۱/۷۳	

همان طور که در جدول شماره ۳ مشاهده می شود، اختلاف معنی داری بین دو گروه در هیچ کدام از آیتم ها قبل از مطالعه، ۲۴ ساعت بعد از ECT و یک ماه بعد از ECT مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه حاضر نمره MMSE در گروه مداخله (دریافت کننده ممانتین) در پایان دوره مطالعه (یک ماه بعد از اتمام ECT) نسبت به گروه شاهد به صورت معنی داری بالاتر بود ($P=0/008$). به علاوه در این مطالعه نمره تست شناختی ادن بروک بین دو گروه بعد از ECT اختلاف معناداری نداشت. با این حال نمره تست شناختی ادن بروک در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل بالاتر بوده است. با توجه به نمره MMSE، می توان گفت نتایج مطالعه حاضر اثبات امکان تاثیر ممانتین در بهبود وضعیت شناختی و عملکرد حافظه در بیماران تحت ECT را تایید می کند. هم چنین به نظر می رسد به دلیل این که تست ادن بروک از MMSE پیچیده تر می باشد و نیاز به وقت بیش تری دارد و بیماران در پیگیری، سوالات را به یاد نمی آوردند، می تواند توجه کننده عدم مشاهده اختلاف معنی دار بین دو گروه مورد و کنترل باشد.

همسو با نتایج مطالعه حاضر Matthews و همکاران که به بررسی اثر گالاتامین بر روی علائم شناختی و خلقی در بیماران تحت ECT پرداخته اند، نشان دادند که

گالاتامین ممکن است موجب بهبود علائم شناختی در طول ECT شود (۱۷). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه حاضر همسو بوده است با این تفاوت که Matthews اثر گالاتامین بر عملکرد شناختی در بیماران تحت الکتروشوک درمانی را مورد مطالعه قرار داده است و گالاتامین مهارکننده رقابتی و برگشت پذیر آنزیم استیل کولین استراز می باشد و سبب افزایش سطح گلو تامات و سروتونین شده، در حالی که مطالعه حاضر اثر ممانتین را مورد مطالعه قرار داده است که آنتاگونیست رسپتور NMDA می باشد و سبب مهار اتصال گلو تامات و افزایش سطح آن می شود و مکانیسم اثر این دو دارو مشابه می باشد. عوارض شایع گالاتامین تهوع و استفراغ، درد شکمی، اسهال، خواب آلودگی، کاهش اشتها، کاهش وزن و ترمور می باشد (۲۵)، با توجه به عوارض کم تر داروی ممانتین به نظر می رسد که استفاده از ممانتین برای جلوگیری از علائم شناختی ارجح می اشد.

در مطالعه عباسی نظری و همکاران در سال ۲۰۱۵ در تهران نقش ممانتین در پیشگیری یا تخفیف بروز علائم شناختی در بیماران تحت ECT مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه نیز همسو با مطالعه حاضر نمرات گروه دریافت کننده ممانتین بر اساس MMSE و آیتم سوم MMSE (مربوط به حافظه اخیر) در پایان دوره درمانی ECT به صورت معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود (به ترتیب $P=0/002$ و $P<0/001$). بر اساس نتایج این

مطالعه ممانتین می‌تواند موجب کاهش بروز علائم شناختی در بیماران تحت ECT شود. استفاده از ممانتین در کنار ECT ایمن است و به خوبی تحمل می‌شود (۱۹). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه عباسی نظری همسو بوده است (۱۹). در مطالعه نظری تعداد نمونه‌ها ۴۰ نفر و کم‌تر از حجم نمونه آن مطالعه می‌باشد و اثر درمانی ممانتین با دوز کم‌تر از مطالعه مذکور یعنی ۵ میلی‌گرم ممانتین در گروه کنترل و مداخله انجام شده است، که یک چهارم مقدار دوز مطالعه مذکور می‌باشد.

علیزاده و همکاران در سال ۲۰۱۵ در سندج اثر ممانتین را بر روی عملکرد شناختی بیماران تحت ECT مورد بررسی قرار دادند. ۳۸ بیمار وارد شده به این مطالعه به دو گروه تقسیم شدند. به گروه اول ممانتین (ابتدا ۱۰ میلی‌گرم در روز و پس از آن در انتهای هفته اول ۲۰ میلی‌گرم در روز) و به گروه دوم دارونما داده شد. در این مطالعه از Mini Mental Status و Digit Span و Subtest Wechsler Adult Intelligence Scale جهت ارزیابی علائم شناختی، ۲۴ ساعت قبل و بعد از ECT استفاده شد. همسو با مطالعه حاضر نمرات MMSE در گروه دریافت‌کننده ممانتین به صورت معناداری بهبود داشته است ($P < 0/001$). هم‌چنین بهبودی توسط سایر تست‌ها نیز در گروه دریافت‌کننده ممانتین مشاهده شد. بیماران گروه مورد و کنترل از نظر عوارض بعد از ECT مشابه یکدیگر بودند و عارضه‌ای اضافی در گروه مورد مشاهده نشد. نتایج این مطالعه نشان داد که عملکرد شناختی در بیماران که در طول انجام ECT، ممانتین دریافت می‌کردند، بهبود پیدا می‌کند. این مطالعه اولیه نشان داد که عملکرد شناختی در بیماران دریافت‌کننده ممانتین در طول ECT افزایش و بهبود پیدا می‌کند که می‌تواند نشان‌دهنده نقش احتمالی سیستم گلوتاماترژیک در ایجاد نقایص ناشی ECT باشد (۲۶). یافته‌های مطالعه فوق هم جهت با مطالعه حاضر می‌باشد با این تفاوت که تعداد نمونه‌های مطالعه حاضر بیش‌تر از مطالعه ذکر شده می‌باشد. لازم به ذکر است که این مطالعه نزدیک‌ترین

مطالعه از نظر روش کار به مطالعه حاضر می‌باشد. Stryjer و همکاران اثر درمانی ریواستیگمین در کاهش اختلالات حافظه ناشی شده از ECT در بیماران اسکیزوفرنی را بررسی کردند. در این مطالعه نیز در عملکرد شناختی بیماران در گروه کنترل نسبت به قبل از ECT تغییری دیده نشد، اما این عملکرد در گروه مورد به صورت معنی‌داری افزایش پیدا کرده بود. یافته‌های این مطالعه به دخالت احتمالی سیستم استیل کولینرژیک در بهبود عملکرد شناختی اشاره دارد (۱۸). نتایج مطالعه مذکور نیز همسو با مطالعه حاضر می‌باشد و تفاوت این دو مطالعه در داروی مورد مطالعه است. عوارض شایع ریواستیگمین تهوع و استفراغ، درد شکمی، اسهال، خواب‌آلودگی، کاهش اشتها، کاهش وزن و ضعف و بی‌حالی می‌باشد (۲۵). با توجه به عوارض کم‌تر داروی ممانتین به‌نظر می‌رسد که استفاده از ممانتین برای جلوگیری از علائم شناختی ارجح می‌باشد.

در مطالعه حاضر در ۴ نفر از بیماران دریافت‌کننده ممانتین، تهوع مشاهده شد که می‌تواند به دلیل افزایش ناگهانی دوز ممانتین به ۲۰ میلی‌گرم در طول یک هفته باشد و نشان‌دهنده عوارض کم این دارو است و این یافته با مطالعه Plassman که بیان کرده بودند ممانتین عوارض جانبی بسیار کمی داشته و این امر یکی از مزایای استفاده از آن است، مطابقت دارد (۲۷). اندازه حجم نمونه کم، محدودیت اصلی این مطالعه بوده است. مطالعات کمی به بررسی اثرات داروی ممانتین بر عملکرد شناختی بیماران تحت ECT پرداخته‌اند و از نقاط قوت مطالعه حاضر پرداختن به این موضوع بوده است. لازم به ذکر است که نیاز به مطالعه بیش‌تر با دوزهای متفاوت از این دارو و انجام تست‌های متفاوت‌تری در مطالعات آینده می‌باشد.

این مطالعه نشان داد که عملکرد شناختی در بیماران دریافت‌کننده ممانتین در طول ECT افزایش پیدا می‌کند. این یافته می‌تواند نقش احتمالی سیستم گلوتاماترژری را در ایجاد نقایص ناشی از ECT نشان دهد. بنابراین

سپاسگزاری

ضمن تشکر از دانشگاه علوم پزشکی گیلان به خصوص دانشکده پرستاری مامایی شرق گیلان به جهت دسترسی به منابع الکترونیک و چاپی در کتابخانه این دانشگاه که کمال همکاری را با نویسندگان مقاله داشتند. لازم به ذکر است هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

ممکن است ممانتین در کنار ECT به عنوان استراتژی برای کاهش نقص شناختی تجویز شود. مطالعات طولانی مدت بیش تر برای درک پاتوفیزیولوژی عوارض شناختی مرتبط با ECT و همچنین نقش سیستم گلو تاماترژ در اختلالات شناختی ضروری است، پیشنهاد می شود که مدت زمان پیگیری بیماران طولانی تر باشد.

References

1. Alizadeh Makvandi A, Khalili M, Roghani M, Amiri Moghaddam S. Evaluation of Electroconvulsive Therapy on Reserpine-induced Neuronal Degeneration and Depressive and Anxiety like Behaviors in Male Rats. J Ardabil Univ Med Sci 2019; 19(4): 488-476 (Persian).
2. azemroaya B, Honarmand A, Bab Hadi Ashar M. Effects of adding dexmedetomidine to ketamine on heart rate and blood pressure changs in psychiatric patients undergoing electroconvulsive therapy. Koomesh 2019; 22(2): 311-316 (Persian).
3. Fariborzi M, Zeinalnezhad M, Saghaei A. Accuracy Improvement of Mood Disorders Prediction using a Combination of Data Mining and Meta-Heuristic Algorithms. Journal of Health and Biomedical Informatics 2022; 9(3): 106-119.
4. Yatham LN, Clark CC, Zis AP. A preliminary study of the effects of electroconvulsive therapy on regional brain glucose metabolism in patients with major depression. J ECT 2000; 16(2): 171-176.
5. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. J Psychiatr Pract 2009; 15(5): 346-368.
6. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. Psychiatr Clin North Am 2016; 39(3): 513-530.
7. Nobler MS, Sackeim HA. Neurobiological correlates of the cognitive side effects of electroconvulsive therapy. J ECT 2008; 24(1): 40-45.
8. Crowley K, Pickle J, Dale R, Fattal O. A critical examination of bifrontal electroconvulsive therapy: clinical efficacy, cognitive side effects, and directions for future research. J ECT 2008; 24(4): 268-271.
9. Crowley K, Pickle J, Dale R, Fattal O. A critical examination of bifrontal electroconvulsive therapy: clinical efficacy, cognitive side effects, and directions for future research. J ECT 2008; 24(4): 268-271.
10. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. Health Technol Assess 2006; 10(1): iii-iv, ix-xi, 1-160.
11. Pigot M, Andrade C, Loo C. Pharmacological attenuation of electroconvulsive therapy--induced cognitive deficits: theoretical background and clinical findings. J ECT 2008; 24(1): 57-67.
12. Chamberlin E, Tsai GE. A glutamatergic model of ECT-induced memory dysfunction.

- Harv Rev Psychiatry 1998; 5(6): 307-317.
13. McEntee WJ, Crook TH. Glutamate: its role in learning, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology* 1993; 111(4): 391-401.
 14. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2003; 9(3): 275-308.
 15. Mecocci P, Bladstrom A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24(5): 532-538.
 16. Sani G, Serra G, Kotzalidis GD, Romano S, Tamorri SM, Manfredi G, et al. The role of memantine in the treatment of psychiatric disorders other than the dementias: a review of current preclinical and clinical evidence. *CNS Drugs* 2012; 26(8): 663-690.
 17. Matthews JD, Blais M, Park L, Welch C, Baity M, Murakami J, et al. The impact of galantamine on cognition and mood during electroconvulsive therapy: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2008; 42(7): 526-531.
 18. Stryjer R, Ophir D, Bar F, Spivak B, Weizman A, Strous RD. Rivastigmine treatment for the prevention of electroconvulsive therapy-induced memory deficits in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35(4): 161-164.
 19. Abbasinazari M, Adib-Eshgh L, Rostami A, Beyraghi N, Dabir S, Jafari R. Memantine in the prevention or alleviation of electroconvulsive therapy induces cognitive disorders: A placebo controlled trial. *Asian J Psychiatr* 2015; 15: 5-9.
 20. Foroughan M, Jafari Z, Shirin Bayan P, Ghaem Magham Farahani Z, Rahgozar M. Validation of mini-mental state examination (mmse) in the elderly population of tehran. *Advances in Cognitive Science* 2008; 10(2): 29-37 (Persian).
 21. Adib Haj Bagheri M, Salsali M, Ahmadi Fa. Clinical decision making: a way to professional empowerment in nursing. *Iranian Journal of Medical Education* 2003; 3(2): 10.
 22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
 23. Molloy DW, Alemayehu E, Roberts R. Reliability of a Standardized Mini-Mental State Examination compared with the traditional Mini-Mental State Examination. *Am J Psychiatry* 1991; 148(1): 102-105.
 24. Seydian M, Falah M, Norouzian M, Nejat S, Delawar A, Ghasemzadeh HA. Preparing and validating the Persian version of the Short Test of Mental Status. *Scientific Journal of Medical Organization of the Islamic Republic of Iran* 2006; 25(4): 408-414 (Persian).
 25. Li DD, Zhang YH, Zhang W, Zhao P. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 2019; 13: 472.
 26. Alizadeh NS, Maroufi A, Jamshidi M, Hassanzadeh K, Gharibi F, Ghaderi E. Effect of Memantine on Cognitive Performance in Patients Under Electroconvulsive Therapy: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38(6): 236-240.
 27. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007; 29(1-2): 125-132.