



# Dynamic modeling of major depressive disorder: Calculating the rate of occurrence and recurrence

Seyed Esmail Hosseini<sup>1\*</sup> , Mohammad Pooyan<sup>2</sup>, Alireza Valizadeh<sup>3</sup>, Alireza Moradi<sup>4</sup>

1. PhD in Cognitive Modeling, Institute for Cognitive Science Studies, Tehran, Iran

2. Associate Professor in Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, Shahed University, Tehran, Iran

3. Associate Professor in Physics, Department of Physics, Institute for Advanced Studies in Basic Sciences (IASBS), Zanjan, Iran

4. Professor in Clinical Psychology, Department of Psychology, Kharazmi University, Tehran, Iran

**Received:** 16 Jul. 2018

**Revised:** 14 Jan. 2019

**Accepted:** 14 Feb. 2019

## Keywords

Major depression disorder

Dynamic system model

Rate of occurrence


Recurrence of depression disorder

## Corresponding author

Seyed Esmail Hosseini, PhD in Modeling in Cognitive Sciences, Institute for Cognitive Science Studies, Tehran, Iran

**Email:** Sehosseini93@gmail.com



 doi.org/10.30699/icss.21.4.33

## Abstract

**Introduction:** The major depressive disorder is a long-lasting disorder that results in major functional and social disorders. According to the World Health Organization, the major depressive disorder will become the second leading cause of disease worldwide in 2020. The purpose of the present study was to present a second-order nonlinear dynamic model underlying depression disorder using computational modeling that can justify the conditions of occurrence and recurrence of depression.

**Methods:** In this model, two mathematical equations were presented which consisted of several effective quantities in the generation of major depressive disorder such as the volume of the hippocampus, serotonin levels, amygdala volume, psychological external factors and unpredictable processes and the history of previous periods of the patient were considered. The data were analyzed on the 1002 depressed people periods, over a 64-year normal life span.

**Results:** The results of the presented model show that in the dynamic model, the duration curve of depression in patients under the antidepressant drugs and the third wave cognitive behavioral therapy was widespread, with an average of 1019 days.

**Conclusion:** The study developed a mathematical framework, which will eventually lead to the development of more detailed models for a major depressive disorder and a better perception of the major depressive disorder and its effects on cognitive processes.

**Citation:** Hosseini SE, Pooyan M, Valizadeh A, Moradi A. Dynamic modeling of major depressive disorder: Calculating the rate of occurrence and recurrence. *Advances in Cognitive Sciences*. 2020;21(4):33-45.



## مدل سازی دینامیکی اختلال افسردگی اساسی و محاسبه سرعت وقوع: بازگشت دوره‌های اختلال افسردگی

سید اسماعیل حسینی<sup>۱\*</sup> ID، محمد پویان<sup>۲</sup>، علیرضا ولیزاده<sup>۳</sup>، علیرضا مرادی<sup>۴</sup>

۱. دکتری مدل سازی شناختی، مؤسسه علوم شناختی، تهران، ایران

۲. دانشیار مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۳. دانشیار فیزیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه، زنجان، ایران

۴. استاد روان شناسی بالینی، دانشکده علوم تربیتی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

## چکیده

**مقدمه:** اختلال افسردگی اساسی، یک اختلال طولانی و پایا است و منجر به ایجاد اختلالات عملکردی و اجتماعی اساسی می‌شود. طبق گفته سازمان بهداشت جهانی، اختلال افسردگی اساسی در سال ۲۰۲۰ به دومین عامل اصلی بیماری در سراسر جهان تبدیل خواهد شد. هدف از انجام این پژوهش، ارائه یک مدل دینامیکی غیر خطی مرتبه دوم برای اختلال افسردگی اساسی با استفاده از مدل سازی محاسباتی بود که بتواند شرایط وقوع و بازگشت دوره‌های افسردگی را توجیه کند.

**روش کار:** در این مدل دو معادله ریاضی ارائه شده بود که، از چند کمیت مؤثر در ایجاد اختلال افسردگی اساسی مانند حجم هیپوکامپ، سطح سروتونین، حجم آمیگدال، عوامل خارجی روان شناختی و فرایندهای غیر قابل پیش بینی، تشکیل یافته بود و سابقه دوره‌های قبلی بیمار در نظر گرفته شده است. در مدل سازی صورت گرفته، داده‌های مدل، بر روی دوره‌های ۱۰۰۲ فرد افسرده، در بازه زمانی یک عمر طبیعی ۶۴ ساله، بررسی شد.

**یافته‌ها:** در مدل دینامیکی، منحنی توزیع مدت دوره افسردگی در بیماران تحت درمان دارویی و شناختی رفتاری موج سوم، بسیار گسترده بوده و میانگین آن ۱۰۱۹ روز است.

**نتیجه گیری:** در این پژوهش یک چارچوب ریاضی توسعه یافت، که در نهایت به توسعه مدل های مفصل تر برای اختلال افسردگی اساسی و درک بهتر این اختلال و اثرات آن بر فرایندهای شناختی، منجر خواهد شد.

دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۲۵

اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۱۰/۲۴

پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۲۵

## واژه‌های کلیدی

اختلال افسردگی اساسی

مدل سیستم‌های دینامیکی

سرعت وقوع

سرعت برگشت اختلال افسردگی

## نویسنده مسئول

سید اسماعیل حسینی، دکتری مدل سازی شناختی، مؤسسه علوم شناختی، تهران، ایران

ایمیل: Sehosseini93@gmail.com



doi.org/10.30699/ics.21.4.33

## مقدمه

اختلال افسردگی اساسی ((Major Depressive Disorder (MDD)، یک اختلال طولانی و پایا است و منجر به ایجاد اختلالات عملکردی و اجتماعی اساسی می‌شود (۱). افسردگی چالشی بزرگ برای سلامت عمومی است، زیرا تا ۲۱/۴ درصد شیوع جهانی دارد و با محدودیت‌ها و هزینه‌های بالا برای فرد، خانواده و جامعه مرتبط است (۲). طبق

گفته سازمان بهداشت جهانی، MDD در سال ۲۰۲۰ به دومین عامل اصلی بیماری در سراسر جهان تبدیل خواهد شد (۳). این اختلال اولین دلیل بازنشستگی زودرس و غیبت از کار به دلیل بیماری، در بسیاری از کشورهای اروپایی است (۴). افراد مبتلا به MDD، اغلب علاقه خود را به فعالیت‌هایی که زمانی از آن لذت می‌بردند، از دست می‌دهند و

در انجام فعالیت‌های روزمره، دچار مشکل می‌شوند. گاهی اوقات، آنها ممکن است احساس کنند که زندگی ارزش ندارد (۵، ۶). اطلاعات محدودی در مورد بیماری همه‌گیر اختلال افسردگی اساسی وجود دارد. اما به نظر می‌رسد که تفاوت‌های مهمی در بروز MDD، در بین مناطق و کشورها وجود داشته باشد (۷). دلایل خاص برای این تفاوت‌ها مشخص نیست و عوامل مختلفی از جمله، عوامل محیطی خاص محلی یا اجتماعی-فرهنگی ارائه شده‌اند. برای مثال، شواهد نشان می‌دهند در برخی مناطق اروپا مانند جنوب آن، چون یک محیط اجتماعی و سنتی دارند، خودکشی و افسردگی در آنجا کم‌تر رایج است (۸). این اختلال یکی از شایع‌ترین بیماری‌های روانی در ایالات متحده آمریکاست. در سال ۲۰۱۵، نزدیک به ۷ درصد از آمریکایی‌ها در سن ۱۸ سالگی یک دوره از اختلال افسردگی اساسی داشتند (۹). آمار کل اختلالات روان‌پزشکی در ایران، بر اساس پیمایش ملی سال ۱۳۹۰ حدود ۲۳/۶ درصد است. آمار افسردگی نیز به صورت اختصاصی حدود ۱۲/۶ درصد است، اینکه در حال حاضر این رقم تغییر کرده یا خیر مشخص نیست (۱۰). ناراحتی بخشی طبیعی از تجربه انسانی است. افراد زمانی که از یک چالش زندگی، مانند طلاق یا بیماری جدی عبور می‌کنند، ممکن است احساس افسردگی داشته باشند. با این حال، این احساسات معمولاً کوتاه هستند. زمانی که فردی احساس شدید غم را برای مدت زمان طولانی تجربه می‌کند، ممکن است دچار MDD شده باشد (۱۱). افسردگی در بین مبتلایان بیماری‌های مزمن مانند دیابت، بیماری‌های قلبی، التهاب مفاصل، بیماری کلیوی، ایدز و ام‌اس بسیار شایع است و آمارها نشان می‌دهد که حدود یک سوم مبتلایان، از افسردگی رنج می‌برند (۱۲). از سوی دیگر، افسردگی، بیماری‌های مزمن را هم تشدید می‌کند؛ درد و خستگی مفرط ایجاد کرده و زندگی اجتماعی شخص را مختل و افراد را از روابط اجتماعی دور می‌کند. تخمین زده می‌شود که تا ۹۰ درصد از خودکشی‌ها در سال، در سراسر جهان در یک اختلال افسردگی رخ می‌دهد (۱۲، ۱۳). آگاهی نسبت به ماهیت و علل افسردگی در طول سال‌ها، پیشرفت زیادی داشته است؛ هرچند این آگاهی ناقص است و بسیاری از جنبه‌های آن همچنان موضوع بحث و تحقیق محسوب می‌شود. عوامل روان‌شناختی، روانی-اجتماعی، وراثت، تکامل و بیولوژیکی را می‌توان از عوامل اصلی برای اختلال افسردگی اساسی نام برد (۱۴، ۱۵).

طبق راهنمای آماری و تشخیصی اختلال روانی چاپ پنجم، (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5)) مشخصه بارز دوره افسردگی دوره‌ای است که دست‌کم ۱۴ روز طول می‌کشد و طی آن بیمار دائماً در طیف بیمارگونه‌ی علائم به سر می‌برد

(۱۶). اما، تعریفی که محققان مختلف از حالات اختلال افسردگی ارائه می‌دهند، هماهنگ نیستند. لذا تفسیر نتایج دشوار می‌شود و نمی‌توان بین تحقیق‌های مختلف مقایسه انجام داد (۱، ۱۷). برای بیشتر افراد دارای اختلال افسردگی اساسی، عود پس از بهبودی، یک پدیده رایج است. هرچند برطرف شدن نشانه‌ها و علائم افسردگی، هدف اصلی درمان است، اما حفظ این وضعیت سلامت، یکی از چالش‌های فعلی در زمینه بهداشت روان است. مطالعات نظری و بالینی MDD، بر درصد بالای عود پس از بهبودی تأکید کرده‌اند (۱۸، ۱۹). هرچه تعداد دوره‌های قبلی بیشتر باشد، به همان اندازه، عود سریع‌تر رخ می‌دهد (۲۰-۲۲). به هر حال، چندین فرضیه وجود دارد که هر کدام توضیح جداگانه‌ای، از اختلال شناختی در MDD ارائه می‌دهد (۲۳). فرضیه‌های اختلال شناختی خاصی، ادعا می‌کنند که MDD با اختلال مشخص در حوزه‌های شناختی خاص، به ویژه در حافظه و عملکرد شناختی مرتبط می‌باشد. یک فرضیه دیگر که تحت عنوان فرضیه تلاش شناختی، شناخته می‌شود، ادعا می‌کند که صرف نظر از حوزه اختلال افسردگی اساسی، بیماران، اختلالاتی را در مورد وظایفی که نیاز به توجه و ظرفیت شناختی دارند، نشان می‌دهند. در حالی که عملکردهای آنها در مورد وظایف غیرارادی، طبیعی می‌باشد (۲۴). بر اساس پژوهش‌های انجام شده در طی دهه گذشته، مشخص شده است که نقایص شناختی در MDD منجر به کاهش کیفیت زندگی می‌شود (۸، ۱۳). فرضیه‌های متعددی، برای توضیح دینامیک اختلال افسردگی اساسی وجود دارد، به هر حال، همه فرضیه‌ها، محدودیت‌هایی دارند، بنابراین درک ما از اینکه چه چیزی موجب MDD می‌شود، هنوز کامل نیست. بهتر است که فرضیه‌های موجود ادغام شوند.

مدل‌های محاسباتی متعددی در مورد اختلال افسردگی ارائه شده است، یکی از روش‌های بررسی افسردگی، بررسی اختلال به عنوان یک سیستم دینامیک است. یک سیستم دینامیکی سیستمی است که می‌تواند برای توصیف رفتارهای غیرخطی در طول زمان از بازخورد کمیت‌ها استفاده کند (۲۵). ارائه مدل‌سازی دینامیکی بیماری‌های روانی بیشتر از دو دهه قدمت دارد. در یک پژوهشی، دینامیک افسردگی با مجموعه‌ای از قوانین تولید (اگر-آنگاه)، در یک مدل مجازی، هفت متغیر مربوط به یک فرد بیمار شبیه‌سازی شدند (۲۶). در حال حاضر اکثر مردم دارای تلفن هوشمند هستند، این تلفن‌های هوشمند حاوی اطلاعات غنی از جمله اطلاعات مربوط به تعامل و فعالیت‌های اجتماعی، در مورد کاربر هستند، این اطلاعات می‌تواند برای پیش‌بینی خلق و خو، اعمال شود. در پژوهشی، برنامه‌ای ساخته شده است که بر اساس داده‌های گوشی‌های هوشمند مانند سابقه مرورگر، استفاده از برنامه و سابقه موقعیت مکانی،

روان‌درمانی امکان‌پذیر است. تمرکز اصلی این مقاله بر مدل کیفی پشت فرمول‌های ریاضی آن است که توسط پنج معادله دیفرانسیل غیرخطی بیان شده است (۳۰). DeMic و Cheng در سال (۲۰۱۴) مدلی از سیستم‌های دینامیکی را برای توضیح پیشرفت MDD ارائه داده‌اند (۳۱). در این مطالعه از مدل‌سازی محاسباتی استفاده شده است. این مدل انتزاعی است و چندین عامل اصلی را در هم می‌آمیزد. این پژوهش تلاش دارد تا مدل مرتبه یک DeMic و Cheng را توسعه دهد و مدل مرتبه بالاتری ارائه دهد. وجود یک مدل دینامیکی جامع که بتواند سازگاری بیشتری با اختلال داشته باشد، به شدت احساس می‌شود. مدل‌سازی دینامیکی، نوعی مدل‌سازی بر مبنای دانش ریاضی است؛ یعنی مدلی که با این روش ساخته می‌شود، از معادلات ریاضی تشکیل شده است. حتی در مورد ساده‌ترین مدل‌ها نیز، عموماً ذهن انسان از حل معادله‌ها ناتوان است و باید برای حل معادلات مدل و رسیدن به جواب، از شبیه‌سازی رایانه‌ای استفاده کند. روش مدل‌سازی هر سیستم دینامیکی، دارای مراحل شناخت و تعریف مسئله، ساختن مدلی که بتواند مسئله را توصیف کند و رسیدن به بینش و فهم با استفاده از توصیف و تجزیه و تحلیل داده‌ها است. سیستم‌های دینامیکی، با بسیاری از نظریه‌های موجود در مورد MDD، سازگار می‌باشد. اگرچه این مدل، مکانیکی نیست، اما به ما در درک و آنالیز سبب‌شناسی و دینامیک MDD کمک می‌کند. هدف این مطالعه، تعریف سیستماتیک حالات، در دوره‌ها و مطالعه دینامیک‌های MDD بود.

### روش کار

در پژوهشی که DeMic و Cheng از دانشگاه Bochum در سال ۲۰۱۴ انجام داده است مدل دینامیکی مطرح کرده است که، برای مدل‌سازی دینامیک افسردگی ابتدا به روشی برای توصیف حالت فرد، که آیا فرد به MDD مبتلا است یا خیر، نیاز است. برای این منظور، ساده‌ترین روش ممکن انتخاب شده است، که قرار است حالت فرد را با متغیر واحد توصیف کند. این متغیر  $M$  را خلق می‌نامیم.  $M < 0$  نشان می‌دهد که فرد به علائمی مبتلا است که تداعی‌کننده MDD است؛ یعنی فرد در حالت بیمارگونه به سر می‌برد. در این مدل که فقط یک متغیر دارد، نوع علائمی را که بیماران دارا هستند، مدل‌سازی نمی‌شود. اگر مقدار متغیر حالت منفی باشد، به این معنا است که فرد علائم کافی بیماری را دارا است تا طبق DSM-5، با معیار سندرومی دوره افسردگی مطابقت داشته باشد. اگر این حالت، به مدت دو هفته یا بیشتر تداوم داشته باشد، فرد را مبتلا به MDD معرفی می‌کنند (۱۶، ۳۱). اگر  $M < 0$  باشد، یعنی این که فرد معیار سندرومی برای دوره افسردگی را دارا نیست و در حالت

خلق و خوی را پیش‌بینی می‌کند. با استفاده از نرم‌افزار نصب شده بر روی گوشی هوشمند به مدت دو ماه، داده‌های مصرفی و گزارش‌شده از ۳۲ بیمار جمع‌آوری می‌شود. با تکنیک‌های رگرسیون آماری، میانگین روزانه حالت را محاسبه می‌نمایند. با استفاده از تماس‌های تلفنی و برنامه‌های طبقه‌بندی‌شده حالت بیمار را پیش‌بینی می‌کنند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل داده‌ها، قدرت تشخیص این که کدام ویژگی‌ها در تشخیص حالت فرد کمک بیشتری می‌کنند، به دست می‌آید (۲۷). در پژوهشی، طول دوره‌های افسردگی مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مطالعه سعی شده است، یک مدل ریاضی برای مدت زمان دوره‌های افسردگی نوشته شود و نشان داده شود که بهترین دوره با استفاده از یک مدل لگاریتم نرمال است. بر اساس این پژوهش توزیع احتمال تجمعی تقریباً به صورت یک خط مستقیم بر روی مقیاس‌های لگاریتمی دابل است (۲۸). در پژوهش دیگری دینامیک خلق را با نوسان سازها نشان دادند. یک نوسان‌ساز، خروجی‌های دینامیک خلقی را از یک حالت متوسط، در دوره آرام، تا حالت اپیزودیک توصیف می‌کند و این نوسان‌سازها می‌توانند، هم به صورت مستقیم و هم غیرمستقیم از طریق نویز، جفت شوند. افزایش سطح جفت‌شدگی در حضور نویز باعث افزایش تمایل فزاینده سیستم برای نوسان شده و همچنین بر میزان انطباق مشاهده شده بین نوسان‌گرها، تاثیر خواهد گذاشت. افزایش نویز، درجه انطباق بین جفت نوسان‌گرها را افزایش می‌دهد. در کل، دینامیک خلقی توسط دو نوسان‌ساز مستقل توصیف می‌شود. علاوه بر این، سطوح متوسط افسردگی و تصادفی بودن (تغییرپذیری) نیز در کنترل دینامیک خلقی و نوسانات خلقی مهم و ضروری هستند. از آنجا که این تغییرپذیری بخش جدایی‌ناپذیر و مکمل این دینامیک‌ها می‌باشد، انتقال بین حالت‌های خلقی کنترل شده به طور تصادفی پیامدهایی برای محدودیت‌های پیش‌بینی در این نوع از سیستم‌های غیر خطی دارد. (۲۹). در مطالعه دیگری، مدل دینامیکی پیشنهادی از پنج متغیر حالت تشکیل شده است (شدت مساله، موفقیت و پیشرفت درمانی، انگیزش برای تغییر، احساسات و دیدگاه‌های جدید) که با ۱۶ تابع به هم متصل می‌شوند. شکل هر تابع به چهار پارامتر تغییر داده می‌شود. از نظر روان‌شناسی، پارامترها نقش مهارت‌ها یا صفات را ایفا می‌کنند. مدل کیفی به پنج معادله تقسیم شده است که مدل، هر متغیر را به عنوان تابعی از متغیرهای دیگر تولید می‌کند.

هدف این پژوهش، توسعه یک فرمول‌بندی ریاضی است که بتواند فرآیندهای درمانی را با استفاده از شبیه‌سازی رایانه‌ای تولید کند. مجموعه‌ای از معادلات پیشنهاد شده، انواع مختلفی از دینامیک‌ها را ایجاد می‌کند و نشان می‌دهد که شبیه‌سازی مبتنی بر مدل فرآیند

که دارای دو حالت پایدار باشد، یک حالت که با حالت افسردگی متناظر است و حالت دیگر که با حالت غیر افسردگی متناظر دارد. لذا، دینامیک MDD، با یک معادله درجه یک چند جمله‌ای مدل سازی شده است:

$$\frac{dM}{dt} = -a(M-b)(M-c)(M-d) + I + \varepsilon \quad (2)$$

در رابطه‌ی بالا،  $a > 0$  و  $b, c, d$  پارامترهایی هستند که باید مورد مطالعه قرار گیرند،  $I$  ورودی خارجی و  $\varepsilon$  نویز گاوسی با مقدار میانگین صفر و انحراف معیار یک برای تعیین مقیاس است (۳۱). سیستم دینامیکی در معادله‌ی (۲) دارای دو نقطه ثابت پایدار است، که با نقطه ثابت ناپایدار از هم جدا شده‌اند. پارامترهای  $b, c$  و  $d$  طوری مرتب شده‌اند که  $b \leq c \leq d$ . پارامترهای مدل، دینامیک منحصر به فرد سیستم را مشخص می‌کنند، که باز نمود فرد است (شکل ۱). پارامترها با توجه به نحوه تأثیرگذاری آنها بر دینامیک MDD، به پارامترهای فیزیولوژیکی احتمالی نسبت داده شده است (جدول ۱).

جدول ۱. همبسته‌های فیزیولوژیکی احتمالی پارامترهای مدل (۳۱)

نماد	پارامتر	همبسته‌های فیزیولوژیکی
a	نرخ کاهشی	حجم هیپوکامپ و نرخ تولید نرون‌های بالغ
b	نقطه ثابت پایدار منفی	سطح مونوآمین‌ها و سروتونین
c	نقطه ثابت ناپایدار	$C < 0$ حالت خوش بینانه و $C > 0$ حالت بدبینی
d	نقطه ثابت پایدار مثبت	فعالیت آمیگدال
i	ورودی خارجی	تأثیر محیط
$\varepsilon$	نویز	ورودی‌های غیرپیش‌بینی شده یا رفتار خارجی مؤثر در خلق

مدل سازی شده با فرد دیگر تفاوت داشته باشد (۳۱). تصویر فاز، نمایشی هندسی، از دینامیک سیستم است. تصویر فاز، تمام نقاط تعادل، پایداری آنها، مسیرهای نمونه و بستر جذب را نشان می‌دهد. در شکل (۱) نقاطی که با  $b, c$  و  $d$  علامت گذاری شده‌اند، ثابت هستند. در این نقاط، مقدار تغییر صفر است. نقاط ثابت  $b$  و  $d$  پایدار هستند، به این معنا که سیستم اگر، اندکی آشفته شود، به این حالات بر خواهد گشت. نقطه ثابت  $c$  ناپایدار است، و دارای ویژگی‌های متفاوتی است، سیستم اگر اندکی آشفته شود، از نقطه  $c$  فاصله می‌گیرد. در این حالت، سیستم انبساط می‌یابد، تا به یکی از نقاط ثابت پایدار برسد. اگر  $\frac{dM}{dt} > 0$  باشد، سیستم به سمت نقطه  $d$  حرکت می‌کند اگر  $\frac{dM}{dt} < 0$  باشد، سیستم به

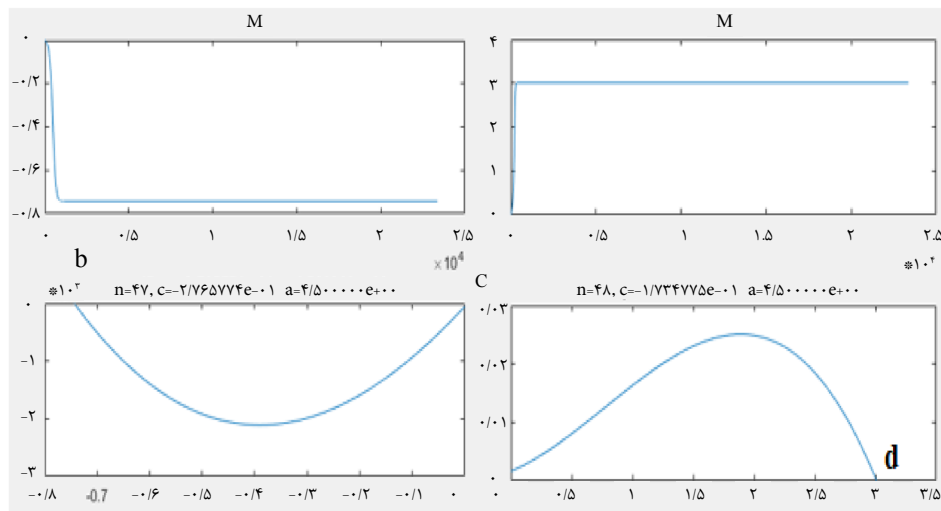
بدون علامت به سر می‌برد. سیر زمانی متغیر  $M$  در گام‌های زمانی گسسته طبق این معادله ساده، مدل سازی شده است:

$$M(t + \Delta t) = M(t) + \frac{dM}{dt} \Delta t \quad (1)$$

در هر گام زمانی  $\Delta t$ ، خلق با مقدار  $\frac{dM}{dt} \Delta t$  تغییر می‌کند. موضوع بسیار مهم چگونگی مدل سازی دینامیک خلق با توجه به  $\frac{dM}{dt}$  است. رفتار سیستم را به طور کامل دینامیک تعیین می‌کند و همان طور که در مقدمه به طور خلاصه گفته شد، باید بتوان مشاهدات تجربی مهم در MDD را توضیح دهد. هدف یافتن مدل ساده‌ای است که بتواند بسیاری از مشاهدات بالینی مهم در ارتباط با MDD را به دست آورد. ساده‌ترین مدل، مدلی خطی با یک نقطه پایدار است. تحقیق مقدماتی نشان می‌دهد که دینامیک خطی نمی‌تواند توجیه کننده بسیاری از مشاهدات مهم باشد. بنابراین، پر واضح است که ما به مدلی نیاز داریم

تمام افراد در زیر جمعیت مدل، پارامترهای یکسان و مشترکی دارند. برعکس، فرایند نویز فرایندهای فیزیولوژیکی تصادفی و نیز عوامل محیطی خارجی را توصیف می‌کند. علت نوسانات خلق ممکن است، برای مثال، تغییرات هورمونی تصادفی یا تغییرات ناشی از ریتم شبانه‌روزی باشد. تغییرات خارجی، یعنی موقعیت‌های استرس‌آور یا تغییرات سریع آب‌وهوایی، نیز ممکن است باعث نوسان خلق در فرد در طول روز شود. نام «نویز» به این معنا نیست که فرایند نویز بی‌ربط یا بی‌اهمیت است. برعکس، واژه نویز در این مدل اهمیت بسیاری دارد؛ چرا که تغییرات پیش‌بینی نشده را در خلق ایجاد می‌کند. این تصادفی بودن همان چیزی است که باعث می‌شود سیر زمانی خلق در فرد

سمت دیگر، نقطه ثابت  $b$  بسط می‌یابد. بنابراین، نقطه ثابت  $c$  بستر جذب دو نقطه ثابت پایدار را جدا می‌کند.



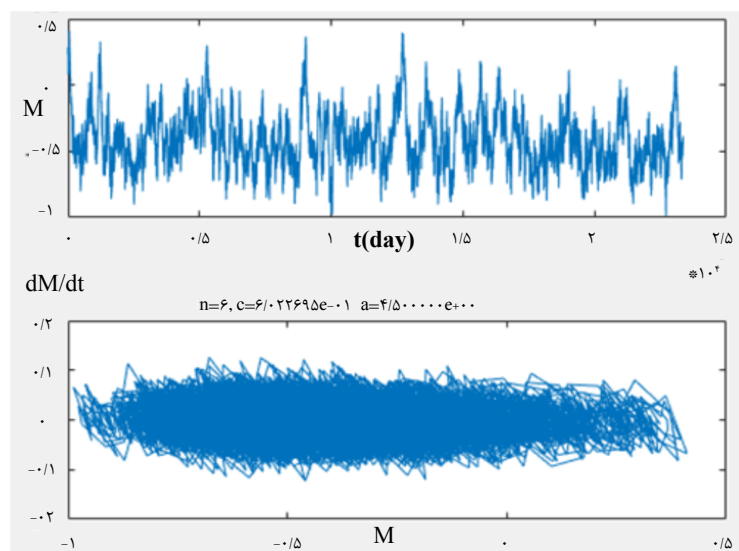
شکل ۱. تصویر فاز یک بعدی، که تغییر خلق را به صورت تابعی از متغیر حالت  $M$  نشان می‌دهد.

برداشته شده از یک متغیر تصادفی تا چه حد به میزان واقعی نزدیک است از تست  $t$  استیودنت استفاده شد. لذا در مدل دینامیکی مقدار  $a$  را که متناسب با نرخ کاهشی هیپوکامپ است، با استفاده از مقادیر  $t$  استیودنت، برای شروع  $4/5$  درصد و مقدار  $d$  که متناسب با حجم آمیگدال است عدد  $5/25$  جای گذاری شد.

برای رسم فضای فاز سیستم دینامیکی مرتبه یک و تغییرات  $M$  نسبت به زمان مقادیر اولیه زیر، در کد نوشته شده در MATLAB، جای گذاری شد.

$a=4/5$ ,  $b=-0/9$ ,  $c=2$  (rand- $0/5$ ),  $d=5/25$ ,  $I=0/4$  (rand- $0/5$ ),  $dt=0/1$ ,  $M1=0$ .

قبل از ساختن مدل مرتبه دو لازم بود که مدل مرتبه یک با داده‌های بالینی جدید اعتبارسنجی شود. لذا با برنامه نوشته شده در MATLAB مدل مرتبه یک شبیه‌سازی شد، و فضای فاز و گستره تغییرات کمیت‌ها مجدداً بررسی شد. داده‌های بیولوژیکی مربوط به ساختار هیپوکامپ و آمیگدال با نرم‌افزار Python توسط Roddy در سال (۲۰۱۸) تحلیل شده است و در سایت github قرار گرفته است (۳۲). این داده‌ها مربوط به حجم و ضخامت نواحی مختلف هیپوکامپ و آمیگدال است. تفسیر این داده‌ها که به صورت انیمیشن نشان داده شده است، نشان می‌دهد که حجم هیپوکامپ در بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی کمتر از گروه کنترل است (۳۲). برای بررسی این نکته که میانگین نمونه‌های



شکل ۲. تصویر فاز مدل سیستم‌های دینامیکی مرتبه یک با نویز زیاد



حالت دو بعدی تبدیل می شود، سیستم های دو بعدی غیر خطی می توانند تعداد زیادی جاذب به طور همزمان داشته باشند. برخلاف سیستم های یک بعدی، در سیستم های دو بعدی نقاط تعادل ناپایدار بسترهای جذب را جدا نمی کنند. بسترهای جذب توسط یک زوج مسیر حرکت، به نام جداکننده از هم جدا می شوند.

منظور از خطوط صفر خطوطی هستند که صفحه فاز را، به دو ناحیه، تقسیم می کنند. و مجموعه ای از نقاط را، مشخص می کنند، که میدان برداری در آنها، جهت افقی یا عمودی خود را تغییر می دهد. روی خطوط صفر  $\frac{dM}{dt} = 0$  می شود.

محل تقاطع خطوط صفر، نقاط تعادل سیستم است. اگر نقطه اولیه نزدیک نقطه تعادل باشد، آنگاه بسته به نوع پایداری، مسیر حرکت ممکن است به نقطه تعادل، همگرا و یا واگرا شود.

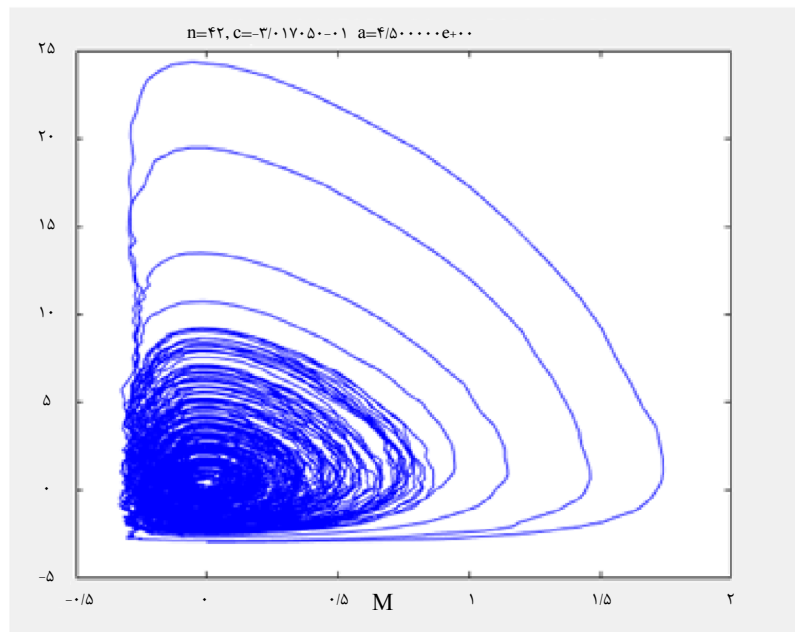
در شکل (۳) تصویر فاز تنها یک جاذب دور حدی متناظر با دوره های تکرار شونده دارد. نقطه تعادل یک کانون پایدار، متناظر با حالت استراحت می باشد. با افزایش پارامتر  $b$  کانون پایداری خود را از دست می دهد و یک جاذب حلقه حدی با دامنه کوچک را تشکیل می دهد. دامنه دور حدی با افزایش  $b$  زیاد می شود. در این حالت دو شاخگی از نوع آندرونوف\_هوف خواهد بود. این دو شاخگی می تواند از نوع فوق بحرانی یا زیر بحرانی باشد.

شکل (۲) فضای فاز برای تغییرات  $M$  با نویز زیاد را نشان می دهد که با افزایش نویز، دینامیک سیستم در سطح بالاتری رشد می یابد. با افزایش نویز تغییرات  $M$  شدیدتر شده و در خلق منفی و مثبت در بازه های زمانی مختلف جابجا می شود. در نتیجه آهنگ تغییرات خلق نسبت به  $M$  رشد بسیار سریع تری گرفته و جهت آن همواره در حال تغییر است.

مدل DeMic علیرغم سازگاری فراوان با حالات واقعی و بالینی، محدودیت مهمی دارد و آن این است که سابقه و حالات افسردگی قبلی بیمار، در این مدل در نظر گرفته نشده است. در این پژوهش، محدودیت مهم، یعنی سابقه بیمار و دوره های قبلی بیمار که در وقوع حالت افسردگی بعدی، تأثیر بسزایی دارد، مرتفع شده و برای اولین بار در نظر گرفته شد. برای اصلاح و تکمیل مدل، آهنگ تغییرات  $b$  با مقادیر خلق یعنی  $M$  به مدل قبلی اضافه شده است. تغییرات  $b$  به صورت معادله زیر می باشد.

$$\frac{db}{dt} = M(b - b_0) \quad (3)$$

در این معادله  $b_0$  مکان اولیه نقطه ثابت پایدار منفی است. به عبارت دیگر در مدل دینامیکی سابقه و دوره قبلی بیمار است که برای دوره بعدی در نظر گرفته می شود. چون در هر دوره مکان اولیه نقطه ناپایدار تغییر می کند، لذا با اعمال تغییرات  $b$  سابقه ی بیمار در مدل اعمال می شود. با اضافه کردن معادله (۳)، سیستم دینامیکی از حالت یک بعدی قبلی به



شکل ۳. فضای فازی متناظر با متغیرهای  $M$  و  $b$  در مدل سیستم های دینامیکی مرتبه دو با یک جاذب

چند دوره افسردگی (NuMber of Depressive Episodes (NDE)) برابر است.

$$OR = \frac{\sum(NDE \geq 1)}{n} \quad (4)$$

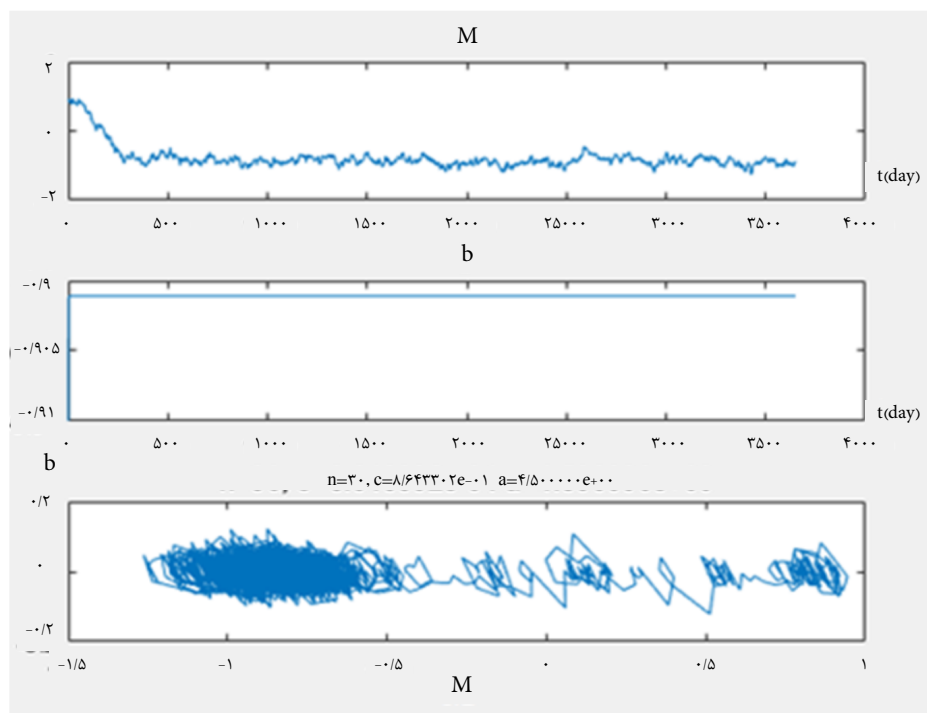
سرعت اولین بازگشت (Rate of First Recurrence (RR1)) کسری از بیمارانی است که از میان بیمارانی که قبلاً دوره افسردگی را تجربه کرده‌اند، برای بار دوم به افسردگی مبتلا می‌شوند.

$$RR(1) = \frac{\sum(NDE \geq 2)}{\sum(NDE \geq 1)} \quad (5)$$

دوشاخگی آندرونوف\_هوپف فوق بحرانی متناظر با به وجود آمدن یک جاذب حلقه حدی با دامنه کم است. دوشاخگی آندرونوف\_هوپف زیر بحرانی متناظر با از بین رفتن یک دور حدی ناپایدار می‌باشد.

مطابق شکل (۴) تغییرات  $b$  در بازه‌ی داده‌های بالینی محدود شده است، به عبارت دیگر مدل در هر اجرا مقدار  $b$  حالت قبلی را به عنوان مقدار اولیه سطح سروتونین در نظر می‌گیرد.

برای محاسبه توزیع تعداد دوره‌های افسردگی در طول عمر فرد از سرعت وقوع و بازگشت علائم استفاده شد؛ سرعت (Occurrence Rate (OR)) کسری از جمعیت است که دست‌کم یک بار در طول عمر به دوره افسردگی دچار شده‌اند. بنابراین سرعت وقوع با احتمال داشتن یک یا



شکل ۴. فضای فازی متناظر با متغیرهای  $M$  و  $b$  در مدل سیستم‌های دینامیکی مرتبه دو با گستره محدود  $b$

باید دست‌کم چهارده روز علائم را داشته باشد تا بتوان آن دوره را دوره افسردگی نامید.

داده‌های مدل با استفاده از توزیع یکنواخت و تشخیص ریاضی صورت گرفت. داده‌های تجربی از نمونه‌های بالینی که توسط Muller و همکاران در آمریکا در سال ۱۹۹۹ که به مدت ۱۵ سال ۳۸۰ بیمار MDD را تحت کنترل داشته‌اند (۳۳) و نمونه‌های Furukawa و همکاران در سال ۲۰۰۰ که به مدت ۲ سال بر روی ۹۰ بیمار MDD صورت گرفته بود (۳۴) و همچنین از نمونه‌های Spijker و همکاران که در سال ۲۰۰۲ به مدت ۲ سال بر روی ۷۰۷۶ بیمار صورت گرفته بود، به دست آمده است (۳۵).

برای بررسی سرعت OR و RR، به سیستم در حالت مثبت مقدار اولیه  $M$  داده شده است و دینامیک اختلال افسردگی اساسی با استفاده از گام زمانی  $\Delta t = 0.1$  d برای دوره ۶۴ ساله شبیه‌سازی شد. تحلیل‌ها بر اساس شبیه‌سازی ۱۰۰۲ نفر انجام می‌شود. برای این که زمان تقلیل علائم و زمان واکنش در مدل مطالعه شود، به سیستم در حالت منفی  $b \leq M(0) < 0$  مقدار اولیه داده شده است. مقدار اولیه از توزیع یکنواخت در گستره داده‌های بالینی، گرفته می‌شود. در حالت دوره افسردگی بازگشتی مقدار اولیه داده و زمان افزایش متغیر  $M$  بیش از ۵۰ درصد را زمان واکنش و زمان وقوع نخستین تقلیل با بهبود علائم را زمان تقلیل در نظر می‌گیریم. به زمان تقلیل چهارده روز افزوده می‌شود؛ زیرا فرد



عمر بیماران و همین طور در شبیه سازی های نظری از آن بهره گرفت. به کمک برنامه نویسی به زبان MATLAB معادلات دینامیکی پیش بینی شده و ماشین حالات افسردگی به صورت نرم افزار تهیه شده است. داده های تولید شده توسط مدل، با داده هایی که به صورت بالینی در مدت بازه زمانی طولانی صورت گرفته بود و مقالات آنها در دسترس بود، مقایسه شد.

### یافته ها

نتایج مدل حاکی از آن است که، در سیستم دینامیکی مرتبه ۲ مدل دچار دوره حدی می شود و سابقه دوره های قبلی در سیستم اعمال می شود. این مشاهدات بیانگر این موضوع است که احتمال ابتلا به افسردگی در افرادی که قبلاً دچار افسردگی شده اند، زیاد است و در طول عمر خود دوره های افسردگی بیشتر و طولانی تری را تجربه می کنند. پیش بینی صورت گرفته توسط مدل، برای متخصصان بالینی معنادار است؛ چراکه نشان می دهد افراد در معرض خطر ابتلا به دوره های مزمن اختلال قرار دارند. به علاوه، این گروه از بیماران به درمان های طولانی تر و معاینات منظم تری بعد از بهبودی نیازمند هستند.

در واقع این مدل تأکید می کند که هیچ کس در برابر افسردگی ایمن نیست. برای بیشتر افراد دارای اختلال افسردگی اساسی، عود پس از بهبودی، یک قانون است. هر چند برطرف شدن نشانه ها و علائم افسردگی، هدف اصلی درمان است، اما حفظ این وضعیت سلامت، یکی از چالش های فعلی در زمینه بهداشت روان است. مشاهدات طبیعی و مطالعات درمانی افسردگی اساسی، بر میزان بالای عود پس از بهبودی تأکید کرده اند. تعداد دوره های قبلی افسردگی، بهترین پیش بینی کننده برای تعیین مدت زمان بازه ی بهبودی است؛ هر چه تعداد دوره های قبلی بیشتر باشد، به همان اندازه عود سریعتر است.

در مدل دینامیکی ارائه شده، میانگین زمان عود ۱۰۱۹ روز و میانه ۷۵۷ روز به دست آمد. در نمودار (۱) داده های بالینی، مربوط به نتایج پژوهشی Mueller بر روی ۲۷۹ نفر را نشان می دهد. افراد در تاریخ های مختلف شروع می کنند و بنابراین طول های مختلف پیگیری از ۲۸ هفته تا ۱۵ سال کامل (۷۸۰ هفته) را دارند. میانگین زمان عود ۱۳۲ هفته (۹۲۴ روز) است. میانگین زمان عود در کل گروه افراد ۱۴۵ هفته (انحراف معیار: ۱۶۰) است. چون برخی از ۲۷۹ فرد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی در هنگام مصرف که عود داشتند، تشخیص های مختلفی در طی عود دریافت کرده اند. با این حال برای ۷۸ درصد (تعداد ۲۱۷ نفر)، زمان عود برای اختلال افسردگی اساسی است. در مطالعات بالینی هسین که بر روی ۷۴۳۲ بیمار صورت گرفته است، میانگین زمان عود ۳/۸۶ سال (۱۴۰۹

این مدل ریاضیاتی، مراحل انتقال متغیر M، از حالت بدون علامت، به حالت بیمارگونه را تجزیه و تحلیل می کند و هر حالت بیماری را به یک بازه زمانی نسبت می دهد. تغییر حالات بیماری به طول دوره هایی بستگی دارد که در آنها متغیر M مثبت ( $T_p$ ) یا منفی ( $T_n$ ) می ماند.

ماشین حالت را در حالت دوره افسردگی بازگشتی مقدار اولیه داده و زمان افزایش متغیر M بیش از ۵۰ درصد را زمان واکنش و زمان وقوع نخستین تقلیل با بهبود علائم را زمان تقلیل در نظر می گیریم. به زمان تقلیل، چهارده روز افزوده شد؛ زیرا فرد باید دست کم چهارده روز علائم را داشته باشد تا بتوان آن دوره را دوره افسردگی نامید. در گروه کنترل، پارامترها همان پارامترهایی هستند که در شبیه سازی سرعت وقوع استفاده شده اند.

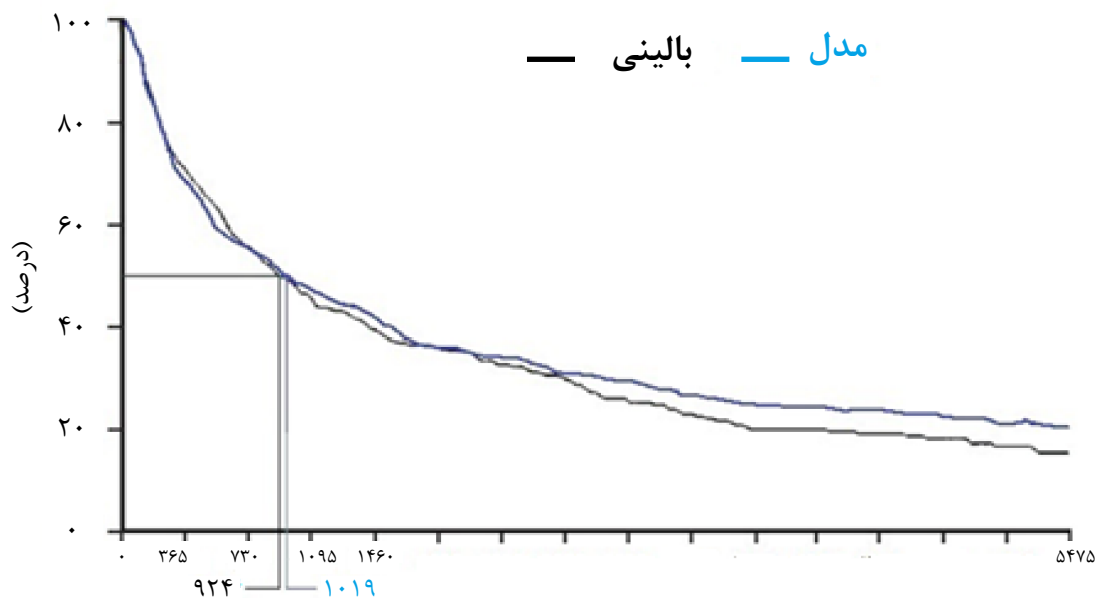
دوره افسردگی ممکن است با تقلیل علائم متوقف شود، که به صورت دوره ای بدون علامت به مدت دست کم دو هفته تعریف می شود. تقلیل و بهبودی با علائم رفتاری یکسانی توأم هستند و در سطح رفتاری فقط با مدت علائم تشخیص داده می شوند. تقلیلی که شش ماه یا بیشتر به طول انجامد، بهبودی نامیده می شود (۲۱). در واقع، منظور از بهبودی، از بین رفتن دوره افسردگی است، وگرنه درمان اختلال افسردگی اساسی، نیازمند بازه زمانی طولانی است. ظهور دوره افسردگی جدید بعد از بهبودی، بازگشت نامیده می شود (۲۱). عود، بازگشت علائم است که با تمام معیارهای سندرومی دوره افسردگی در دوره ی تقلیل علائم و قبل از بهبودی مطابقت دارد (۱۶).

حالت تهی همان حالت اولیه است، که هنوز هیچ داده ای برای تصمیم قطعی درباره حالت بیماری در دسترس نیست. دوره های کوتاه در حالت بیمارگونه ( $T_n < 14$ ) و هرگونه دوره در حالت بدون علامت افسردگی ( $T_p > 0$ ) تغییری در حالت تهی ایجاد نخواهد کرد. اگر  $T_n \geq 14$  شود، ماشین از حالت تهی به حالت دوره افسردگی تغییر می کند. اگر دوره افسردگی بازگشتی، در این حالت کمتر از ۱۴ روز باشد به دوره افسردگی قبلی افزوده می شود. حالات بیماری فرعی در کاهش وقفه های کوتاه حالات بیماری در این مدل ضروری هستند، اما به لحاظ بالینی این وقفه ها در نظر گرفته نمی شوند. لازم است به یک نکته توجه ویژه ای شود؛ بهبودی بعد از دوره ی بدون علامت افسردگی شش ماهه یا بیشتر، اتفاق می افتد. اگر حالت مثبت بیشتر از ۱۴ روز و کمتر از ۶ ماه طول بکشد، در این صورت ماشین این دوره را، دوره تقلیل علائم می نامد. وقفه های کوتاه در حالت منفی و دوره های بعدی در حالت مثبت به مدت زمان تقلیل علائم افزوده می شود. اگر کل زمان دوره تقلیل علائم از ۶ ماه بیشتر شود، آن را دوره بهبودی می نامیم. این ماشین، تعریف مشخصی از حالات بیماری ارائه می دهد و می توان برای پیگیری تحول آنها در طول

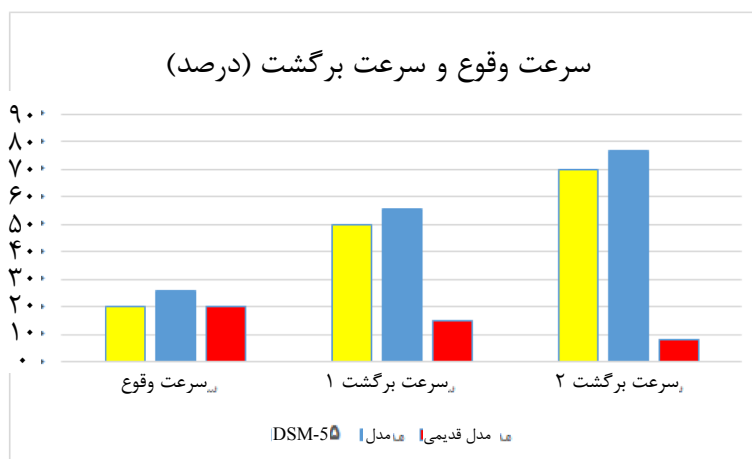
با توجه به اینکه برای پارامتر  $c$  که نقطه تعادل ناپایدار مدل است، در برنامه MATLAB ۱۶ عدد و برای پارامتر  $I$  که عوامل محیطی و شناختی مدل است، در برنامه ۸ عدد انتخاب می‌شود، خروجی مدل مقادیر را برای OR و RR بصورت یک ماتریس  $۱۶ \times ۸$  بدست می‌آورد. لذا برای محاسبه سرعت وقوع و بازگشت، از کل ۱۲۸ داده بدست آمده، مقادیر کمتر از میانگین، در نظر گرفته شد. در نمودار (۲) داده‌های مدل مرتبه دو، نسبت به مدل DeMic، تطابق بهتری با سرعت‌های تجربی وقوع و بازگشت داده‌های بالینی دارد. این نتیجه بیانگر آن است که مدل سیستم مرتبه دو توانسته است محدودیت مدل مرتبه یک را رفع نماید.

روز) به دست آمده است (۳۶). در مدل دینامیکی ارائه شده، میانگین زمان عود ۱۰۱۹ روز بدست آمده است.

اگر هدف مدل، نشان دادن جنبه‌های دینامیک MDD باشد، باید بتواند داده‌های بالینی مربوط به سرعت وقوع و بازگشت MMD را توضیح دهد. طبق معیارهای بالینی، مقادیر سرعت وقوع را ۲۰ درصد و سرعت برگشت اول را ۵۰ درصد و سرعت برگشت دوم را ۷۰ درصد گزارش کرده‌اند (۳۳، ۱۶). Ten Have از ۷۴۶ بیمار مورد مطالعه، سرعت برگشت پیوسته در مدت ۵ سال را ۴/۳ درصد، در مدت ۱۰ سال را ۱۳/۴ درصد و در مدت ۲۰ سال را ۲۷/۱ درصد گزارش کرده است (۳۷). مقایسه نتایج مدل با داده‌های بالینی و مدل مرتبه یک در نمودار (۲) گزارش شده است.



نمودار ۱. زمان عود افرادی که از دوره اختلال افسردگی بهبود یافته‌اند.



نمودار ۲. مقایسه سرعت وقوع و بازگشت مدل مرتبه دو با داده‌های بالینی و مدل مرتبه یک

## بحث

با توسعه مدل دینامیکی از مرتبه یک به مرتبه دو سرعت وقوع و سرعت برگشت، برای یک زیر جمعیت عمومی مدل شد. با افزودن معادله تغییرات  $b$  مدل دارای حافظه گردید و سابقه دوره‌های قبلی افسردگی در مدل لحاظ شد. همچنین مقادیر  $c$  و  $I$  بصورت تابعی از اعداد تصادفی در یک گستره مشخص، در مدل قرار گرفت. به عبارت دیگر در هر مدل سازی پارامترهای  $b$  و  $M$  متغیر وابسته به زمان بودند. مطالعه دوره‌های اختلال افسردگی اساسی و عوامل مؤثر بر آنها، برای درک ماهیت اختلال ضروری است و باعث توسعه راهبردهای درمانی مؤثرتر می شود. DSM-5، که در سراسر جهان به عنوان یک ابزار تشخیصی استفاده می شود، مرز مطلق را بین اختلال روانی و عدم اختلال روانی تعریف نمی کند. با این حال، استفاده از یک طبقه بندی قطعی در طبابت روزمره و پژوهش، و همچنین برای خدمات، یک نیاز اساسی است. دسته بندی های صورت گرفته مربوط به علائم اولیه هستند، که معیارهای مشخص برای علائم تعریف می کنند، به این معنی که، ما می گوییم که یک بیمار با یک تقریب نزدیک از نشانه اولیه اختلال، بیمار به حساب می آید. با این حال، استدلال شده است که اختلال افسردگی اساسی نباید به عنوان یک اختلال قطعی درمان شود و به

جای آن، باید در امتداد یک فرایند پیوسته در نظر گرفته شود (۳۸). عود پس از بهبودی، در اختلال افسردگی اساسی، اجتناب ناپذیر است. جنسیت بیمار، نداشتن تجربه ازدواج، داشتن دوره های طولانی قبل از شروع درمان و داشتن تعداد دوره های قبلی بیشتر، ویژگی هایی است که ممکن است باعث عود پس از بهبودی، در بیمار افسرده شود (۳۶). نتایج مدل، حاکی از آن است که افراد حتی بعد از دوره های طولانی سلامتی، همچنان تجربه عود را، خواهند داشت. کمبود پارامترهای پیش بینی کننده و احتمال تداوم عود، باید پزشکان و بیماران را در مورد عود افسردگی و علائم مضر افسردگی، هشیار سازد. مطالعات انجام شده، نشان می دهد، که پیگیری طولانی مدت، برای نشان دادن تأثیر جنسیت بر عود، ضروری است (۳۷).

در این مدل داده ها برای بیماران زن و مرد و ویژگی های آنها، یکسان در نظر گرفته شده است. در حالی که در مطالعات بالینی، رفتار بیماران زن و مرد و سطح روابط خانوادگی آنها در نتایج، تأثیرگذار است. در این مدل، سیستم از هر دو دینامیک درونی-جبری و فرایند نویز تصادفی، تأثیر می گیرد. دینامیک درونی، مدل انتزاعی تغییر خلق در فرد است، که از فرایندهای روان شناختی جبری، تأثیر می پذیرد، فرایندهایی که به صورت دینامیکی در اینجا مدل سازی نشده است.

جدول ۲. مقایسه معیارهای کمی پیشرفت بیماری بین مدل و مشاهدات بالینی

نتایج مدل	مشاهدات	متغیرها
۱۰۱۹ روز	۱۳۲ هفته (۹۲۴ روز) (۳۳) ۳/۸۶ سال (۱۴۰۹ روز) (۳۶)	میانگین زمان عود
۲۵/۷ درصد	۲۰ درصد (۳۳، ۱۶) ۲۷/۱ درصد (۳۷)	سرعت وقوع (OR)
۵۵/۵ درصد	۵۰ درصد (۱۶) ۵۵/۱ درصد (۳۳)	سرعت اولین برگشت (RR)

## تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه پژوهشی بخشی از پایان نامه مقطع دکتری تخصصی علوم شناختی گرایش مدل سازی شناختی است. از مؤسسه آموزش عالی علوم شناختی و گروه مدل سازی که محیط و شرایطی را فراهم نمودند تا این پژوهش انجام گیرد کمال تقدیر و تشکر را داریم.

## نتیجه گیری

با توجه به داده های موجود، مدل متناسبی بیان شده است. قطعاً به دلیل کمبود داده، محدودیت هایی در سیستم های مرتبه بالاتر، ایجاد خواهد شد. در این پژوهش یک چارچوب ریاضی توسعه یافت، که در نهایت به توسعه مدل های مفصل تر برای اختلال افسردگی اساسی و درک بهتر این اختلال و اثرات آن بر فرایندهای شناختی، منجر خواهد شد.

## References

- Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):1-20.
- Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, De Graaf RO, Demeyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007;6(3):168-176.
- World Health Organization. The global burden of disease:- Geneva;2008.
- Curran C, Knapp M, McDaid D, Tómasson K, Mheen Group. Mental health and employment: An overview of patterns and policies across Western Europe. *Journal of Mental Health*. 2007;16(2):195-209.
- Hasler G. Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians?. *World Psychiatry*. 2010;9(3):155-161.
- World Health Organization. Depression and other common mental disorders:Global health estimates;2017.
- Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernández A, Pinto-Meza A, et al. Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. *Journal of Affective Disorders*. 2010;120(1-3):76-85.
- Hayes AM, Yasinski C, Barnes JB, Bockting CL. Network destabilization and transition in depression: New methods for studying the dynamics of therapeutic change. *Clinical Psychology Review*. 2015;41:27-39.
- Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*. 2013;34:119-138.
- Sharifi V, Amin-Esmacili M, Hajebi A, Motevalian A, Radgoodarzi R, Hefazi M, et al. Twelve-month prevalence and correlates of psychiatric disorders in Iran: The Iranian mental health survey, 2011. *Archives of Iranian Medicine*. 2015;18(2):76-84.
- Peters KM, Killinger KA, Jaeger C, Chen C. Pilot study exploring chronic pudendal neuromodulation as a treatment option for pain associated with pudendal neuralgia. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*. 2015;7(3):138-142.
- De Macedo-Soares MB, Moreno RA, Rigonatti SP, Lafer B. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant bipolar disorder: A case series. *The Journal of ECT*. 2005;21(1):31-34.
- Conti CL, Da Silva-Conforti AM. A brief review on epigenetic aspects involved in depression. *Biology and Medicine*. 2016;8(5):1000315.
- Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014;81(3):484-503.
- Hornung O, Heim C. Gene-environment interactions and intermediate phenotypes: Early trauma and depression. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5:14.
- Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Arlington VA:American Psychiatric Pub;2013.
- Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: Relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2008;10(3):271-277.
- Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, Wiemer MJ, Garvey MJ, Grove WM, et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Singly and in combination. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49(10):774-781.
- Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, Hen R. Neurogenesis and generalization: A new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nature Neuroscience*. 2012;15(12):1613-1620.
- Moore MT, Fresco DM. Depressive realism: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*. 2012;32(6):496-509.
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*. 1991;48(9):851-855.
- Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory sys-

- tem: Neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):86-104.
23. Thompson C. Onset of action of antidepressants: results of different analyses. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2002;17(S1):27-32.
24. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095-3105.
25. Homer JB, Hirsch GB. System dynamics modeling for public health: Background and opportunities. *American Journal of Public Health*. 2006;96(3):452-458.
26. Schaub H, Schiepek G. Simulation of psychological processes: Basic issues and an illustration within the etiology of a depressive disorder. In Tschacher W, Schiepek G, Brunner EJ, editors. *Self-organization and clinical psychology*. Berlin:Springer;1992. pp. 121-149.
27. LiKamwa R, Liu Y, Lane ND, Zhong L. MoodScope: Building a mood sensor from smartphone usage patterns. In *Proceeding of the 11th Annual International Conference on Mobile Systems, Applications, and Services, MobiSys 2013*. June 25; New York, USA;2013. pp. 389-402.
28. Tomitaka S, Furukawa TA. Mathematical model for the distribution of major depressive episode durations. *BMC Research Notes*. 2014;7(1):636.
29. Bonsall MB, Geddes JR, Goodwin GM, Holmes EA. Bipolar disorder dynamics: Affective instabilities, relaxation oscillations and noise. *Journal of the Royal Society Interface*. 2015;12(112):20150670.
30. Schiepek G, Aas B, Viol K. The mathematics of psychotherapy—a nonlinear model of change dynamics. *Nonlinear Dynamics, Psychology, and Life Sciences*. 2016;20(3):369-399.
31. Demic S, Cheng S. Modeling the dynamics of disease states in depression. *PloS One*. 2014;9(10):e110358.
32. Roddy DW, Farrell C, Doolin K, Roman E, Tozzi L, Frodl T, et al. The hippocampus in depression: More than the sum of its parts? Advanced hippocampal substructure segmentation in depression. *Biological Psychiatry*. 2019;85(6):487-497.
33. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(7):1000-1006.
34. Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K. Time to recovery of an inception cohort with hitherto untreated unipolar major depressive episodes. *The British Journal of Psychiatry*. 2000;177(4):331-355.
35. Spijker JA, De Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: Results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *The British Journal of Psychiatry*. 2002;181(3):208-213.
36. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(4):336-346.
37. Ten Have M, De Graaf R, Van Dorsselaer S, Tuithof M, Kleinjan M, Penninx BW. Recurrence and chronicity of major depressive disorder and their risk indicators in a population cohort. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(6):503-515.
38. Widiger TA, Samuel DB. Diagnostic categories or dimensions? A question for the Diagnostic and statistical manual of mental disorders--fifth edition. *Journal of Abnormal Psychology*. 2005;114(4):494-504.