

مقایسه بدکارکردی عصب روانشناختی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی غیر سایکوتیک با سابقه خودکشی، بدون سابقه خودکشی و افراد بهنجار

- مهدی رضایی^۱، زینب کاظمی^۲، مصطفی خانزاده^۳، فضل الله میردریکوند^۴، شیما هاشمی^۵، سمیه آقامحمدی^۳
۱. دانشجوی دکتری روانشناسی، گروه روانشناسی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، لرستان، ایران.
 ۲. دانشجوی دکتری روانشناسی، گروه روانشناسی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، لرستان، ایران. (نویسنده مسوول) تلفن ثابت: ۰۳۱-۳۳۶۳۰۹۱۷ ze.kazemi@yahoo.com
 ۳. دانشجوی دکتری روانشناسی، گروه روانشناسی، دانشکده علوم تربیتی روانشناسی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران.
 ۴. استادیار، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه روانشناسی، دانشگاه لرستان، لرستان، ایران.
 ۵. عضو کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: کاستی های عصب - روانشناختی اختلال افسردگی اساسی ممکن است با خطر اقدام به خودکشی در بیماران مبتلا به این اختلال ارتباط داشته باشد. در این پژوهش کارکردهای عصب روانشناختی بیماران افسرده اساسی غیر سایکوتیک با سابقه خودکشی، بدون سابقه خودکشی و افراد بهنجار مقایسه شده است.

روش بررسی: این پژوهش از نوع پس رویدادی یا علی - مقایسه ای است. گروه ها شامل افراد مبتلا به افسردگی با سابقه اقدام به خودکشی (۱۶ نفر)، افراد مبتلا به افسردگی بدون سابقه اقدام به خودکشی (۱۷ نفر) و افراد بهنجار (۲۲ نفر) بود. نمونه با روش نمونه گیری در دسترس از بیماران سرپایی بیمارستان های لقمان و امام حسین تهران انتخاب گردیدند. به کمک آزمون های کامپیوتری دست بندی کارتهای ویسکانسین (WCST)، آزمون عملکرد مداوم (CPT)، آزمون استروپ (Stroop) و پرسشنامه افسردگی بک - ۲ (BDI-II) ۳ حوزه توجه متمرکز، توجه انتخابی و انعطاف پذیری شناختی ارزیابی شد. داده ها به کمک نرم افزار-SPSS 16 با استفاده از تحلیل واریانس چند متغیری، تحلیل واریانس یک راهه و تحلیل کوواریانس مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: عملکرد بیماران افسرده با سابقه خودکشی در آزمون دسته بندی ویسکانسین به طور معنی داری پایین تر از دو گروه دیگر بود. اما در دو آزمون دیگر چنین تفاوتی مشاهده نشد.

نتیجه گیری: انعطاف پذیری شناختی بیماران افسرده با سابقه اقدام به خودکشی بیشتر از افراد افسرده بدون سابقه اقدام به خودکشی آسیب دیده است که این باعث افزایش احتمال خطر اقدام به خودکشی می شود.

واژه های کلیدی: افسردگی، خودکشی، کارکرد های عصب روانشناختی

وصول مقاله: ۹۳/۲/۳ اصلاحیه نهایی: ۹۳/۷/۳۰ پذیرش: ۹۳/۷/۲۵

مقدمه

آسیب و بدکارکردی های عصب روانشناختی در اختلال های روانپزشکی بویژه در افسردگی اساسی ممکن است با خطر اقدام به خودکشی همراه باشد. شیوع خودکشی در بیماران مبتلا به اختلالات خلقی ۲/۲ تا ۸/۶ درصد برآورد شده است درحالی که برای جمعیت کلی برابر با ۰/۵ درصد می باشد (۱). در تحقیقی جمیسون و گودوین^۱ نشان دادند که ۱۸/۹ درصد از مبتلایان به افسردگی اساسی بوسیله خودکشی جان خود را از دست می دهند (۲). همچنین شواهد حاکی از این است که خطر مرگ در میان بیماران روانپزشکی بوسیله وجود افسردگی افزایش می یابد (۳و۴). بعضی از مطالعات، بدکارکردی های عصب روانشناختی، ناامیدی، تکانشگری و اقدامات پیشین خودکشی را قوی ترین پیش بینی کنندگان خودکشی می دانند (۵ و ۶).

نظریه های زیست شناختی و روانشناختی که برای تبیین رفتار خودکشی به کار می روند، دست کم در نشان دادن نقش با اهمیت کرتکس پره فرونتال مغز اتفاق نظر دارند. تا جایی که در تایید این دیدگاه مطالعات تصویر برداری کارکردی و حتی مطالعات پس از مرگ نشان داده اند که مدار پره فرونتال-لیمبیک از طریق تاثیر گذاری بر شناخت، رفتار و خلق نقش مهمی در بیماری زایی^۲ افسردگی و خودکشی دارند (۷ و ۸).

همچنین پژوهش های زیادی نشان داده اند که کرتکس پره فرونتال، اوربیتو فرونتال و کرتکس سینگولیت در بیماران افسرده دارای خودکشی و بدون خودکشی بیش حساس بوده و دارای نابهنجاری هایی می باشد (۹-۱۵). علاوه براین، پو و همکاران^۳ دریافته اند که کاهش ماده سفید مغز در کرتکس فرونتال با شدت افسردگی و بدکارکردی های شناختی همبسته است (۱۶). از سوی دیگر، نتایج تحقیق

شنال، هاریزون و دماری^۴ از این فرضیه حمایت می کند که آسیب های شناختی در افراد افسرده با فقدان منابع شناختی به منظور ایجاد رفتارهای هدف محور^۵ مرتبط است (۱۷). علاوه بر مطالعات ساختاری و تصویر برداری که تقریباً به صورت همگرا نشان دهنده ی بدکارکردی عصب روانشناختی کرتکس پره فرونتال در افراد افسرده هستند، حجم وسیعی از پژوهش هایی که بر روی افسردگی اساسی صورت گرفته، بر کارکردهای شناختی-اجرایی و عصب روانشناختی این اختلال مثل انعطاف پذیری شناختی، توانایی برنامه ریزی، توانایی بازداری تمرکز کرده اند و اکثر آنها در این زمینه همخوان هستند که افسردگی اساسی بر کارکردهای عصب روانشناختی و اجرایی تاثیر منفی می گذارد (۱۸-۲۰). همچنین بعضی از پژوهش ها نشان داده اند که افسردگی اساسی به طور کلی در کارکردهای اجرایی و شناختی (۲۱) و به طور جزئی در توجه و تمرکز (۲۲) و حافظه (۲۳ و ۲۴) تداخل ایجاد می کند.

امروزه نه تنها مطالعات نشان می دهند که افراد مبتلا به افسردگی اساسی دچار نقایص شناختی هستند بلکه از آنها به عنوان عوامل تعدیل کننده ی خودکشی یاد می شود. در واقع پژوهش های عصب روانشناختی نشان می دهند که اقدامات خودکشی با بدکارکردی شناختی / اجرایی همراه بوده است و همین عامل بدکارکردی شناختی به تنهایی می تواند منجر به خودکشی گردد؛ برای مثال کلیپ و همکاران^۶ در پژوهشی دریافتند که افراد افسرده ای که دارای سابقه خودکشی مرگبار بالا^۷ بودند علاوه بر این که در قیاس با افراد غیر بیمار در چندین شاخص عصب روانشناختی بدترین عملکرد را داشتند، نسبت به افراد افسرده ی داری سابقه خودکشی کمتر مرگبار نیز بدترین عملکرد را داشتند (۲۵). از سوی دیگر چندین مطالعه نشان داده است که مشکلات تصمیم گیری، نقص توجه و تکانشگری با

4 - Shenal, Harrison, Demaree

5 - goal-directed

6 - Keilp, Gorlyn, Oquendo, Burke, Mann

7 - high-lethality

1 - Goodwin & Jamison

2 - pathogenesis

3 - Pu, Yamada, Yokoyama, Matsumura, Kobayashi, Sasaki & et al

کردند اما در شاخص بازداری تفاوت معناداری بین آنها مشاهده نگردید (۳۰). پاتکین و همکاران^{۱۳} و همچنین کینگ و همکاران^{۱۴} نشان داده اند که رابطه‌ی معناداری بین عملکرد عصب روانشناختی و خودکشی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی و اختلالات روانپزشکی وجود ندارد. نتیجه‌ی این که منجر به فورمول بندی این فرضیه شده است که خودکشی یک حوزه جدا و متمایز از نشانه‌شناسی روانپزشکی و عملکرد عصب روانشناختی است (۳۲ و ۳۱). با وجود این، حجم اندکی از مطالعات نشان داده اند که افرادی که سابقه اقدام به خودکشی دارند در بعضی از شاخص‌های شناختی بهتر عمل می‌کنند. برای مثال ننگل و همکاران^{۱۵} در مطالعه‌ی نشان دادند بیمارانی که در دوره زندگی خود حداقل یکبار دست به خودکشی زده بودند در شاخص‌های توجه و سیالی کلام بهتر از گروه فاقد اقدام به خودکشی عمل کردند (۳۳). در مطالعه‌ی مشابه کیم، جیاتیلک و ملترز^{۱۶} نشان دادند که افراد دارای اقدام به خودکشی نسبت به افراد بدون اقدام به خودکشی در شاخص‌های عصب روانشناختی چندگانه از قبیل آزمون‌های کارکردهای اجرایی نمرات بهتری کسب می‌کنند (۳۴).

بنابراین با توجه به یافته‌های پژوهشی متناقض در این زمینه، این پژوهش با هدف بررسی وجود یا عدم وجود بدکارکردی عصب روانشناختی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی با سابقه خودکشی در مقایسه با بیماران مبتلا به افسردگی اساسی بدون سابقه خودکشی و همچنین افراد بهنجار انجام گرفته است.

اقدامات خودکشی همبستگی مثبتی دارد (۲۷ و ۲۶). در مطالعه‌ی ای که اخیراً با بکارگیری آزمون‌های عصب روانشناختی مثل آزمون استروپ توسط میراندا و همکاران^۸ انجام شد، افراد افسرده دارای اقدام به خودکشی در حوزه‌های حافظه فعال و توجه نسبت به گروه افسرده‌ی بدون سابقه خودکشی به طور معناداری عملکرد بدتری داشتند اما در سایر کارکردهای شناختی لوب پره فرونتال مثل تغییر شی^۹ نارسایی نداشتند (۲۸). در مطالعه‌ی مشابه وسداید و همکاران^{۱۰} در تایید بدکارکردی شناختی افراد افسرده دارای اقدام به خودکشی با استفاده از آزمون دسته بندی کارتهای ویسکانسین نشان دادند که این افراد در مقایسه با گروه همتای خود که سابقه اقدام به خودکشی نداشتند در انعطاف پذیری شناختی عملکردی بدتری دارند (۲۹). از سوی دیگر در پژوهشی کلیپ، گرلین، اکوندو، بورک و مان^{۱۱} با بکارگیری آزمون‌های استروپ و ویسکانسین دریافتند که همه افراد مبتلا به افسردگی اساسی دچار نقص توجه هستند ولی این نقص توجه در افسرده‌های دارای اقدام به خودکشی شدیدتر است (۲۶).

اما مطالعاتی نیز هستند که شواهد متناقضی را نشان می‌دهند. برای مثال در پژوهشی مارزوک و همکاران^{۱۲} به این نتیجه رسیدند که بدکارکردی‌های شناختی فقط در افسرده‌هایی مشاهده می‌شود که علاوه بر این که سابقه اقدام به خودکشی دارند، در زمان سنجش نیز افکار خودکشی داشته باشند. بنابراین، وجود یا عدم وجود افکار خودکشی در زمان سنجش تعیین کننده مهمتری نسبت به کارکردهای شناختی می‌باشد. آنها با مقایسه گروهی از افسرده‌ها با افکار خودکشی و گروهی بدون افکار خودکشی دریافتند که افرادی که افکار خودکشی داشتند به طور معناداری در شاخص‌های استدلال و انعطاف پذیری شناختی بدتر عمل

13 - Potkin, Anand, Alphas, & Fleming

14 - King, Conwell, Cox, Henderson, Denning, & Caine

15 - Nangle, Clarke, Morris, Schwaiger, McGhee, Kenny, & et al

16 - Kim, Jayathilake, & Meltzer

8 - Miranda, Gallagher, Bauchner, Vaysman, Marroqu?n

9 - object alternation

10 - Westheide, Quednow, Kuhn, Hoppe, Cooper-Mahkorn, Hawellek, & et al

11 - Keilp, Gorlyn, Oquendo, Burke, & Mann

12 - Marzuk, Hartwell, Leon, & Portera

روش بررسی

پژوهش حاضر یک پژوهش پس-رویدادی یا علی مقایسه ای است. این پژوهش بر روی سه گروه مجزا انجام گرفت. این گروه ها شامل افراد مبتلا به افسردگی با سابقه خودکشی (۶ مرد و ۱۰ زن)، افراد مبتلا به افسردگی بدون سابقه خودکشی (۵ مرد و ۱۲ زن) و افراد بهنجار (۱۰ مرد و ۱۲ زن) بود. نمونه پژوهش حاضر ۵۵ نفر (با دامنه سنی ۱۹ تا ۳۹) سال بودند که در سه گروه ۱۶ نفری (افراد افسرده با سابقه خودکشی)، ۱۷ نفری (افراد افسرده بدون سابقه خودکشی) و گروه ۲۲ نفری (افراد بهنجار) مورد مطالعه قرار گرفتند. اندازه (حجم) نمونه بر اساس پژوهشهای مشابه قبلی (برای مثال ۲۵ و ۳۰) و محدودیتهای موجود برای نمونه گیری تعیین شد. گروه های بالینی با استفاده از روش نمونه گیری در دسترس از بیماران سرپایی بیمارستان های لقمان و امام حسین تهران انتخاب گردیدند و گروه بهنجار نیز به روش دسترس از میان همراهان بیماران بر پایه مصاحبه بالینی و نمره کمتر از ۱۳ در BDI-II گزینش شدند. ملاک های ورود گروه های بالینی عبارت بودند از داشتن ملاک های تشخیصی افسردگی اساسی غیرسایکوتیک بر اساس DSM-IV-TR، داشتن آمادگی روانی و جسمانی برای اجرای آزمون های عصب-روان شناختی و دریافت نمره بالاتر از ۱۳ در BDI-II. البته افراد افسرده دارای سابقه خودکشی می بایست فقط سابقه یک اقدام (نه بیشتر) به خودکشی که منجر به اقدامات روانپزشکی و مراجعه به بیمارستان شده است را داشته باشند. ملاک های خروج گروه های بالینی نیز عبارت بود از سوء مصرف مواد و الکل در ۶ ماه گذشته، تاریخچه خانوادگی خودکشی، عقب ماندگی ذهنی، آسیب مغزی و استفاده از داروهای ضد افسردگی به مدت بیش از ۴ هفته، سابقه یا وجود اختلال دو قطبی، وجود اختلال شخصیت مرزی.

ابزارهای مورد استفاده در این بررسی عبارت بودند از:

پرسشنامه اطلاعات جمعیت شناختی: در این پرسشنامه محقق ساخته اطلاعات جمعیت شناختی شامل سن، جنسیت، سطح تحصیلات بررسی شد.

پرسشنامه افسردگی بک - ۲ (BDI-II): این پرسشنامه برای سنجش شدت افسردگی از ۲۱ ماده تشکیل شده است. هر ماده نمره ای بین صفر تا ۳ دارد و هر فرد می تواند نمره بین صفر تا ۶۳ را بگیرد. ثبات درونی این ابزار ۰/۷۳ تا ۰/۹۲ با میانگین ۰/۸۶ و ضریب آلفا برای گروه بیمار ۰/۸۶ و برای غیر بیمار ۰/۸۱ گزارش شده است (۳۵). همچنین در پژوهشی در ایران ضریب آلفای ۰/۹۲ را برای بیماران سرپایی ۰/۹۳ را برای دانشجویان و ضریب بازآزمایی ۰/۹۳ به فاصله یک هفته را برای این ابزار گزارش کرده اند (۳۶).

آزمون عملکرد مداوم (CPT): در این پژوهش از نرم افزار آزمون عملکرد مداوم (CPT) استفاده شد که مشکل از دو مجموعه محرک (اعداد فارسی یا تصاویر) است که هر یک از آنها دارای ۱۵۰ محرک است. از این تعداد، ۳۰ محرک (۲۰ درصد از کل محرک ها) محرک هدف می باشند که از آزمودنی انتظار می رود با مشاهده ی آنها پاسخ دهد (کلیدی را فشار دهد). فاصله بین ارائه دو محرک ۵۰۰ میلی ثانیه و مدت ارائه هر محرک ۱۵۰ میلی ثانیه است. از شاخص تعداد پاسخ صحیح این آزمون برای اندازه گیری توجه پایدار استفاده می شود (۳۷). در پژوهشی در کشور ضریب اعتبار (بازآزمایی) قسمت های مختلف آزمون با فاصله ۲۰ روزه بر روی ۴۳ دانش آموز پسر دبستانی در دامنه ی ۰/۵۹ تا ۰/۹۳ بدست آمد (۳۸).

آزمون کامپیوتری دسته بندی کارت های ویسکانسین (WCST): آزمون ویسکانسین دارای ۶۴ کارت است و بر روی کارتها چهار نوع شکل (مثلث، ستاره، صلیب و دایره) چاپ شده است و تعداد هر یک از شکلهای بر روی هر کارت، از یک تا چهار در نوسان می باشد. درضمن هر یک از کارتها به یکی از رنگهای چهارگانه (آبی، قرمز، زرد و سبز) رنگ آمیزی شده است. به این ترتیب، آزمون دارای سه اصل شکل (چهارنوع)، تعداد (چهار حالت) و رنگ

(چهاررنگ) است. ترکیب این سه اصل ۶۴ حالت را تشکیل می دهد. رویی افتراقی این آزمون در افراد با اضطراب بالا و اضطراب پایین، بالا بوده و ضرایب الفای کرونباخ برای تعداد طبقات تکمیل شده $0/73$ و برای تعداد خطای درجاماندگی $0/74$ گزارش شده است (۳۹). بررسی های انجام شده بر روی بیماران مبتلا به آسیب های قطعه پیشانی گویای عملکرد ضعیف این بیماران در آزمون دسته بندی کارتهای ویسکانسین می باشد (۴۰).

آزمون استروپ (Stroop): این آزمون اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط ریدلی استروپ به منظور ارزیابی کنش های اجرایی از قبیل بازداری شناختی تدوین شد. بعد از ارایه مدل کلاسیک این آزمون در سال ۱۹۳۵، تاکنون مدل های گوناگون دیگری از این آزمون ساخته شده است و مورد استفاده قرار گرفته است. در مدل های کامپیوتری آزمون، کلمه های همخوان (رنگ کلمه با معنای کلمه یکسان است) و کلمه های ناهمخوان (رنگ کلمه با معنای آن یکسان نیست) به صورت تصادفی در یک زمان مشخص به فرد ارایه می شود و زمان واکنش فرد در پاسخ دهی، تعداد پاسخ های صحیح و غلط فرد و همچنین نمره تداخل او به صورت دقیق محاسبه می شود. اثر تداخل باعث می شود سرعت عملکرد آزمودنی ها در نامیدن کلمه های ناهمخوان نسبت به کلمه های همخوان کاهش می یابد. در این آزمون، آزمودنی ها باید به هر یک از ۴ کلمه رنگی براساس رنگ آن و بدون توجه به مفهوم کلمه، از طریق فشار دادن یکی از ۴ کلید تعیین شده پاسخ دهند. در این پژوهش از نسخه ی نرم افزاری آزمون استروپ به منظور سنجش توجه انتخابی استفاده شده است. اعتبار ایرانی این آزمون از طریق بازآزمایی در دامنه ای از $0/80$ تا $0/91$ گزارش شده است (۴۱).

در این بررسی بعد از انتخاب افراد سالم و افراد گروه های بالینی سرپایی، برپایه DSM-IV-TR، ملاک های ورود و خروج و نمراتشان در پرسشنامه افسردگی بک-۲، آزمون CPT اجرا گردید. محرک های این آزمون عبارت بودند

از عددهای صفر تا ۹. عددها به مدت نیم ثانیه و با ترتیب تصادفی در صفحه کامپیوتر ظاهر می شدند و فاصله ظهور عدد بعدی یک ثانیه بود. در کل، عددها در ۵ بلوک ۴۰ تایی به آزمودنی ها ارایه می شد. در هر بلوک دو عدد به عنوان محرک هدف انتخاب می شد. وظیفه آزمودنی این بود که با دیدن عدد محرک هر چه سریعتر کلید Enter فشاردهد و در برابر سایر اعداد واکنشی نشان ندهد. متغیر مورد بررسی در این آزمون عبارت بود از خطای حذف که آزمودنی باید در برابر محرک هدف کلید را فشار ندهد. سپس آزمون کامپیوتری WCST اجرا گردید، در این آزمون چهار کارت اصلی به طور ثابت تا پایان آزمایش در بالای صفحه کامپیوتر ظاهر بود و آزمودنی می بایست ۶۰ کارت باقیمانده را که به طور تصادفی در پایین صفحه کامپیوتر نمایش داده می شد در زیر یکی از کارتهای اصلی قرار دهد. بلا فاصله بعد از پاسخ، فیدبک درست یا غلط بودن به آزمودنی داده می شد. بعد از ۶ پاسخ متوالی صحیح، الگو بدون آگاهی آزمودنی تغییر می یافت (مثلا از رنگ به شکل). حد اکثر نمره ای که آزمودنی می توانست در طبقه بندی این الگوها دریافت کند ۶ بود. متغیر مورد بررسی این آزمون درجاذگی بود. در آخر آزمون استروپ اجرا گردید. در این آزمون کلمه ای که به رنگ اطلاق می شد با رنگی مغایر با معنی خود (مثلا سبز با قرمز) بر روی صفحه کامپیوتر ظاهر می شد، وظیفه آزمودنی این بود که هر چه سریعتر با دیدن کلمه، کلید هم رنگ با کلمه را بر روی صفحه کلید کامپیوتر فشاردهد. متغیر مورد بررسی این آزمون عبارت بود از خطای اعلام کاذب (فشار کلید در برابر محرک نامرتبط مثلا فشار کلید آبی در برابر کلمه قرمز که به رنگ زرد نوشته شده است). نهایتا داده ها به کمک نرم افزار SPSS-16 و با استفاده از تحلیل واریانس چند متغیری، تحلیل واریانس یک راهه و تحلیل کوواریانس مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

پژوهش حاضر بر روی سه گروه شامل افراد مبتلا به افسردگی با سابقه خودکشی (۶ مرد و ۱۰ زن)، افراد مبتلا به افسردگی بدون سابقه خودکشی (۵ مرد و ۱۲ زن) و افراد بهنجار (۱۰ مرد و ۱۲ زن) انجام شد. جدول ۱ نمرات افسردگی ۳ گروه بهنجار، افسرده با سابقه اقدام به خودکشی و بدون سابقه اقدام به خودکشی را نشان می دهد. در جدول ۲ آمارهای توصیفی متغیرها به تفکیک گروه ها ارائه شده اند.

جدول ۱- نمرات افسردگی ۳ گروه بهنجار، افسرده با سابقه اقدام به خودکشی و بدون سابقه اقدام به خودکشی

نمره افسردگی گروه بهنجار	نمره افسردگی گروه بدون سابقه خودکشی	نمره افسردگی گروه با سابقه خودکشی
۷	۲۶	۲۹
۴	۲۹	۳۶
۵	۲۹	۳۷
۶	۳۵	۳۹
۳	۳۸	۳۹
۴	۲۶	۳۵
۴	۲۱	۳۹
۲	۱۹	۲۹
۶	۱۹	۳۸
۳	۲۳	۳۴
۱	۲۶	۳۶
۲	۲۶	۲۹
۴	۲۹	۳۶
۳	۲۸	۳۹
۳	۲۶	۳۵
۴	۲۳	۲۹
۳	۲۴	
۵		
۳		
۶		
۲		
۴		

آماره های توصیفی مربوط به ویژگیهای جمعیت شناختی و متغیرهای وابسته پژوهش به تفکیک گروه های پژوهش در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲- آماره های توصیفی متغیرها به تفکیک گروههای پژوهش

افسرده با سابقه خودکشی		افسرده بدون سابقه خودکشی		بهنجار		
میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	
37/1۹	6/56	33/64	5/6۸	31/81	5/60	سن
10/06	2/51	12/00	1/17	12/ 91	1/57	تحصیلات
34/9۴	3/87	26/29	4/99	3/8۲	1/53	افسردگی
5/37	1/1۵	3/47	1/06۸	۰/9۶	۰/7۹	ویسکانسین (درجاماندگی)
1121/06	153/30	1044/47	118/۳۰	544/72	374/33	SCWT
1183/12	207/74	۱۰۷۴/۸۸	161/21	522/86	486/75	CPT

کوواریانس چند متغیره (MANCOVA, MANOVA) از نمرات باقیمانده این متغیرها استفاده شد. جدول ۳ نتایج تحلیل واریانس چند متغیره برای مقایسه گروه‌های پژوهش در نمرات آزمونهای ویسکانسین، SCWT، CPT را نشان می‌دهد.

در این پژوهش به منظور افزایش روایی درونی و در جهت مقایسه روایی گروه‌ها با یکدیگر، متغیرهای سن و تحصیلات با استفاده از روش رگرسیون کنترل شد. با استفاده از روش رگرسیون، واریانس متغیرهای کنترل از روی متغیرهای وابسته پژوهش (ویسکانسین، SCWT، CPT) حذف شد و برای انجام تحلیل واریانس و

جدول ۳- خلاصه نتایج تحلیل واریانس چند متغیره (MANOVA) برای مقایسه سه گروه

منبع	متغیر وابسته	نوع سوم مجموع مجذورات	میانگین مجذورات	F	معناداری	اندازه اثر	توان آماری
	ویسکانسین (در جاماندگی)	۱۸۶/۰۴۲	۹۳/۰۲۱	۹۴/۹۶	۰/۰۰۰	۰/۷۸۱	۱/۰۰
گروه	SCWT	۳۸۵۳۱۰۵/۳۰	۱۹۲۶۵۵۲/۶۵	۲۸/۴۷	۰/۰۰۰	۰/۵۲۱	۱/۰۰
	CPT	۴۹۲۰۱۱۹/۴۲۲	۲۴۶۰۰۵۹/۷۱۱	۲۱/۱۸	۰/۰۰۰	۰/۴۴۶	۱/۰۰

های مبتلایان به افسردگی با سابقه خودکشی و بدون سابقه خودکشی در این آزمون‌ها تفاوت معناداری نداشت. در گام آخر، نمرات افسردگی سه گروه پژوهش با استفاده از تحلیل واریانس یک راهه مقایسه شد. نتایج نشان داد که تفاوت گروه‌ها از نظر نمره افسردگی معنادار است ($F=۳۸۶, P=۰/۰۰۱$). نتایج آزمون تعقیبی شفه نیز نشان داد که افسردگی گروه مبتلایان به افسردگی با سابقه خودکشی به‌طور معناداری از گروه مبتلایان به افسردگی بدون سابقه خودکشی و گروه بهنجار، و افسردگی گروه مبتلایان به افسردگی بدون سابقه خودکشی از گروه بهنجار بالاتر است. این نتایج نشان می‌دهد که بخشی از تفاوت گروه‌ها ناشی از میزان افسردگی آنهاست و بنابراین، برای کنترل اثرات متغیر افسردگی، این متغیر به‌عنوان متغیر کووریتبه وارد تحلیل کوواریانس چند متغیره شد. خلاصه نتایج این تحلیل در جدول ۴ آمده است.

همانطور که جدول ۳ نشان می‌دهد تفاوت نمرات تمامی متغیرهای وابسته سه گروه با یکدیگر معنادار است. با توجه به اندازه اثر و توان آزمون برای برآورد پارامترهای این تحلیل، می‌توان به اعتبار یافته‌ها اطمینان نمود. بنابراین، برای بررسی معناداری مقایسه‌های جفتی از نتایج آزمون تعقیبی شفه استفاده شد. نتایج حاصل از آزمون تعقیبی شفه نشان داد که عملکرد بیماران افسرده با سابقه خودکشی در آزمون ویسکانسین به‌طور معناداری پایین‌تر از دو گروه دیگر بود. همچنین، گروه مبتلایان به افسردگی نیز در این آزمون به‌طور معناداری ضعیف‌تر از گروه بهنجار عمل کرده‌اند. اما نتایج آزمون تعقیبی شفه در مورد آزمون‌های SCWT و CPT نشان داد که هر دو گروه مبتلایان به افسردگی با سابقه خودکشی و بدون سابقه خودکشی نسبت به گروه بهنجار در توجه انتخابی و متمرکز (آزمون‌های SCWT و CPT) به‌طور معناداری ضعیف‌تر عمل کرده‌اند، اما عملکرد گروه-

جدول ۴- خلاصه نتایج تحلیل کوواریانس چند متغیره (MANCOVA) برای مقایسه سه گروه

متغیر وابسته	نوع سوم مجموع	میانگین	F	معناداری	اندازه	توان
	مجذورات	مجذورات			اثر	آزمون
ویسکانسین (درجاماندگی)	۸/۴۲	۴/۲۱	۴/۴۱۸	۰/۰۱۷	۰/۱۴۸	۰/۸۳۶
SCWT	۲۹۱۲۶۱/۵۹	۱۴۵۶۳۰/۷۹۵	۲/۱۱۱	۰/۱۳۲	۰/۰۷۷	۰/۴۲۴
CPT	۱۰۱۰۱۰/۷۳	۵۰۵۰۵/۳۶۶	۰/۴۳۶	۰/۶۴۹	۰/۰۱۷	۰/۱۱۸

نتایج جدول ۴ نشان می‌دهد که با کنترل افسردگی به عنوان متغیر کووریت، تنها تفاوت سه گروه در نمرات آزمون ویسکانسین معنادار ($F=4/418, P=0/017$) و معتبر (با توجه به توان آماری آن) است و دو متغیر توجه انتخابی و متمرکز (CPT و SCWT) معنادار نمی‌باشند.

بحث

این تفاوت‌ها نمی‌تواند ناشی از سن و تحصیلات باشد چون اثر آنها قبلاً از روی متغیرهای وابسته برداشته شده بود. در تحلیل‌های تکمیلی زمانی که اثر افسردگی کنترل شد نتایج نشان داد که با کنترل افسردگی به عنوان متغیر کووریت، تنها تفاوت سه گروه در نمرات آزمون ویسکانسین معنادار است و دو متغیر SCWT و CPT معنادار نمی‌باشند. بنابراین، می‌توان گفت که این نقایص شناختی-توجهی با حضور اختلال افسردگی به خودی خود تبیین می‌گردد و نمی‌تواند به عوامل کلی تر (مثل استرس، احساس خوب نداشتن) که در بیماری‌های فیزیکی هم قابل مشاهده است نسبت داده شود (۴۳).

این پژوهش نشان داد که عملکرد تمام بیماران افسرده در ۳ حوزه عملکرد عصب-روانشناختی مورد سنجش، نسبت به گروه بهنجار بطور معناداری ضعیف تر است. تفاوت نمرات تمامی متغیرهای وابسته سه گروه با یکدیگر معنادار است که نشان می‌دهد سه گروه از نظر متغیرهای وابسته با هم تفاوت دارند. این یافته با یافته‌های پیشین هماهنگ است (۱۸-۲۲). نتایج مقایسه‌های زوجی مربوط به این قسمت نشان داد که گروه مبتلایان به افسردگی با سابقه خودکشی نسبت به دو گروه دیگر خطای درجاماندگی بیشتری در آزمون ویسکانسین دارند و در این آزمون به طور معناداری ضعیف تر عمل کرده‌اند (۲۹ و ۲۶). همچنین، گروه مبتلایان به افسردگی نیز در این آزمون به طور معناداری ضعیفتر از گروه بهنجار عمل کرده‌اند. با این حال، نتایج مقایسه‌ای زوجی در مورد آزمون‌های SCWT و CPT نشان داد که هر دو گروه مبتلایان به افسردگی با سابقه خودکشی و بدون سابقه خودکشی نسبت به گروه بهنجار در آزمون‌های توجه انتخابی و متمرکز (CPT و SCWT) به طور معناداری ضعیف تر عمل کرده‌اند. در واقع افراد مبتلا به افسردگی به این علت مشکلات توجهی نشان می‌دهند که کمتر می‌توانند توجه خود را از حالت‌های ذهنی و محرک‌های قبلی (مثل از رنگ به لغت در آزمون استروپ) به حالت‌های ذهنی و محرک‌های فعلی بی‌ارتباط تغییر بدهند (۴۲).

در پژوهش حاضر از این فرضیه که گروه افسرده دارای سابقه اقدام به خودکشی با افراد گروه افسرده بدون سابق اقدام به خودکشی از نظر توجه انتخابی، حمایت نشد. در پیشینه پژوهش یافته‌هایی وجود دارد که همسو با یافته‌های این پژوهش است برای مثال یک مطالعه با مقایسه گروهی از افسرده‌ها که افکار خودکشی داشتند با گروهی که چنین افکاری نداشتند یافته‌ها نشان داد که افرادی که افکار خودکشی داشتند به طور معناداری در شاخص‌های استدلال و انعطاف‌پذیری شناختی بدتر عمل کردند اما در شاخص بازداری تفاوت معناداری بین آنها مشاهده نگردید (۳۰) و همچنین بعضی از پژوهش‌ها نشان داده‌اند که افسردگی اساسی به طور کلی در کارکردهای اجرایی و شناختی (۲۱) و به طور جزئی در توجه و تمرکز (۴۴ و ۲۲) تداخل ایجاد

می کند. هر چند شواهدی وجود دارد که نشان می دهد توجه در رفتار خودکشی نقش دارد (۲۸ و ۲۶). بنابراین نتایج و همچنین نتایج مربوط به مقایسه نمرات افسردگی ۳ گروه که نشان داد تفاوت گروه ها از نظر نمره افسردگی معنادار است می توان نتیجه گرفت که تنها ۳ گروه در نمرات آزمون ویسکانسین با هم تفاوت دارند. به عبارت دیگر افراد با سابقه خودکشی نسبت به دو گروه دیگر انعطاف پذیری شناختی کمتری دارند و همچنین گروه افسرده بدون سابقه خودکشی نسبت به افراد بهنجار دارای انعطاف پذیری شناختی کمتری هستند. به طور کلی پژوهش حاضر نتایج تحلیل هایی را که نشان داده اند رابطه ی معناداری بین عملکرد عصب روانشناختی و خودکشی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی وجود ندارد را رد کرد زیرا حتی پس از کنترل متغیرهایی سن و تحصیلات و افسردگی باز هم ۳ گروه از نظر نمرات آزمون ویسکانسین با هم متفاوت بودند. این یافته ها با فرضیه سرعت پردازش شناختی قابل تبیین است. فرضیه سرعت پردازش شناختی بیان می کند که افراد افسرده و در حالت شدیدتر افراد افسرده دارای خودکشی به علت اینکه دچار آهستگی شناختی در پردازش اطلاعات هستند نمی توانند به صورت ایده آل از تفکر بر روی الگوی قبلی (مثلا شکل در آزمون ویسکانسین) خود داری کنند، به عبارت دیگر این افراد از تغییر سریع الگوی شناختی در یک لحظه ناتوان هستند و از آنجا که آزمون ویسکانسین بر توانایی تغییر هرچه سریعتر الگوهای شناختی براساس همخوانی و سرنخ های محیطی تأکید دارد مشکلات انعطاف پذیری شناختی آنها آشکارتر می گردد (۴۵).

اما پژوهش حاضر از این فرض که افراد افسرده با سابقه خودکشی از نظر توجه انتخابی و متمرکز با افراد افسرده بدون سابقه خودکشی و افراد بهنجار متفاوت اند (۲۸ و ۲۶) حمایت نکرد. در تبیین این ناهمخوانی می توان گفت که مطالعات قبلی از نمونه های افسرده ای استفاده کرده اند که احتمال نقیصه توجهی و شناختی در آنها زیاد تر است. از

این نمونه ها می توان به افسردگی بازگشتی (۴۶)، شروع در سنین پایین (۴۷) و افسردگی مزمن (۴۸) اشاره کرد. به طور کلی، اختلال کارکرد عصب روانشناختی در بیماران افسرده دارای سابقه اقدام به خودکشی ممکن است با تخریب فرآیند تصمیم گیری در هنگام بحران های حاد روانپزشکی، خطر اقدام به خودکشی را در این افراد افزایش دهد (۴۹). در تحقیقی که ارتباط بین توانایی حل مسئله و رفتار خود تخریبی را مورد آزمایش قرار داد مشخص شد افرادی که اقدام به خودکشی می کنند در مقایسه با افراد گروه کنترل از لحاظ شناختی بیشتر خشک و انعطاف ناپذیر هستند، کمتر توانایی تغییر تدابیر حل مسئله را دارند و در شناسایی، نوآوری و یا اقدام به تدابیر واگرا برای حل مشکلات شناختی ناتوان هستند (۵۰). بنابراین، بالا رفتن خطر اقدام به خودکشی با کاهش انعطاف پذیری شناختی بیشتر می شود. همانگونه که گفته شد پژوهش ها نشان داده اند که خطر اقدام به خودکشی با تخریب توجه هم بیشتر می شود که در پژوهش حاضر از این یافته حمایت نشد که ممکن است به دلیل تخریب توجه متفاوت در زیر گونه های افسردگی باشد.

از محدودیت های پژوهش حاضر را می توان به ؛ روش نمونه گیری در دسترس، حجم نمونه کم، نوع بیماران افسرده که ممکن است دلیل این نتایج متناقض باشد، عدم کنترل افکار خودکشی در زمان اجرای پژوهش را ذکر کرد. بنابراین به نظر می رسد در این زمینه همچنان نیاز به پژوهش های بیشتر احساس می شود.

نتیجه گیری

انعطاف پذیری شناختی بیماران افسرده با سابقه اقدام به خودکشی بیشتر از افراد افسرده بدون سابقه اقدام به خودکشی آسیب دیده است که این باعث افزایش احتمال خطر اقدام به خودکشی می شود

تشکر و قدر دانی

از تمامی کارکنان بیمارستان لقمان و امام حسین تهران به خصوص دکتر شمس و محمدیان که اجازه اجرای پژوهش را برای ما فراهم کردند، کمال تشکر و قدر دانی را داریم.

Reference

1. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: A re-examination. *American Journal of Psychiatry* 2000; 1925–1932.
2. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
3. Axelsson R, Lagerkvist-Briggs M. Factors predicting suicide in psychotic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1992; 241: 259–266.
4. Rihmer Z, Belso N, Kiss K. Strategies for suicide prevention. *Curr Opin Psychiatry* 2002; 83–87.
5. Malone K M, Oquendo MA, Haas GL, Ellis S P, Li S, Mann JJ. Protective factors against suicidal acts in major depression: Reasons for living. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 1084–108.
6. Burton CZ, Vella L, Weller JA, Twamley EW. Differential Effects of Executive Functioning on Suicide Attempts. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2011; 173-179.
7. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain based algorithms for diagnosis and optimized treatment. *British Medical Bulletin* 2003; 193–207.
8. Price JL, Drevets, WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010; 216-192.
9. Hickie I, Naismith S, Ward PB, Turner K, Scott E, Mitchell P, et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *British Journal of Psychiatry* 2005; 197-202.
10. Heiden A, Kettenbach J, Fischer P, Schein B, Ba-Ssalamah A, Frey R, et al. White matter hyperintensities and chronicity of depression. *Journal of Psychiatry Research* 2005; 39:285–293.
11. Li L, Ma N, Li Z, Tan T, Liu J, Gong G, et al. Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Brain Research* 2007; 1168:128-1168:124.
12. Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, Elderkin-Thompson V, Thompson PM, Hamilton L, et al. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165: 229-37.
13. Ries ML, Wichmann A, Bendlin BB, Johnson SC. Posterior cingulate and lateral parietal gray matter volume in older adults with depressive symptoms. *Brain Imaging Behav* 2009; 3: 233–239.
14. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:3719–3735.

15. Kempton MJ, Salvador Z, Munafo MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, Williams SC. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68: 675– 690
16. Pu S, Yamada T, Yokoyama K, Matsumura H, Kobayashi H, Sasaki N, et al. A multi-channel near-infrared spectroscopy study of prefrontal cortex activation during working memory task in major depressive disorder. *Neuroscience Research* 2011 ; 70:91–97.
17. Shenal BV, Harrison D W, Demaree HA. The neuropsychology of depression: A literature review and preliminary model. *Neuropsychology Review* 2003; 33–42.
18. Schatzberg A F. Major depression: Causes or effects? *American Journal of Psychiatry* 2002; 11077 –1079.
19. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 106:151–153.
20. Harvey PO, Bastard GL, Pochon JB, Levy R, Allilaire JF, Dubois B, et al. Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research* 2004; 567–576.
21. Kampf-Sherf O, Zlotogorski Z, Gilboa A, Speedie L, Lereya J, Rosca P, et al. Neuropsychological functioning in major depression and responsiveness to selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants. *Journal of Affective Disorders* 2004; 82: 453–459.
22. Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research* 1999; 89: 171–187.
23. Burt DB, Zembler M, Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern and specificity. *Psychol Bull* 1995; 117:285–305.
24. Keilp JG, Sackeim HA, Brodsky BS, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Neuropsychological dysfunction in depressed suicide attempters. *Am J Psychiatry* 2001; 158:735–741.
25. Keilp JG, Gorlyn M, Oquendo MA, Burke AK, Mann JJ. Attention deficit in depressed suicide attempters. *Psychiatry research* 2008; 159:7-17.
26. Jollan tF, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, et al. Impaired decision-making in suicide attempters. *Am J Psychiatry* 2005; 162:304–310.
27. Keilp JG, Gorlyn M, Russell M, Oquendo MA, Burke AK, Harkavy-Friedman J, et al. Neuropsychological function and suicidal behavior: attention control, memory and executive dysfunction in suicide attempt. *Psychological medicine* 2013; 43: 539-551.
28. Miranda R, Gallagher M, Bauchner B, Vaysman R, Marroqu'h B. Cognitive inflexibility as a prospective predictor of suicidal ideation among young adults with a suicide attempt history. *Depression and anxiety* 2012; 29:180-186.
29. Westheide J, Quednow BB, Kuhn KU, Hoppe C, Cooper-Mahkorn D, Hawellek B, et al. Executive performance of depressed suicide attempters: the role of suicidal ideation. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2008; 258:414–421.
30. Marzuk PM, Hartwell N, Leon AC, Portera L. Executive functioning in depressed patients with suicidal ideation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005; 112:294–301.
31. Potkin SG, Anand R, Alphs L, Fleming K. Neurocognitive performance does not correlate with suicidality in schizophrenic and schizoaffective patients at risk for suicide. *Schizophr Res* 2003; 59:59–66.
32. King DA, Conwell Y, Cox C, Henderson RE, Denning DG, Caine ED. A neuropsychological comparison of depressed suicide attempters and nonattempters. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 64–70.

33. Nangle JM, Clarke S, Morris DW, Schwaiger S, McGhee KA, Kenny N, et al. Neurocognition and suicidal behavior in an Irish population with major psychotic disorders. *Schizophr Res* 2006; 196–200
34. Kim CH, Jayathilake K, Meltzer HY. Hopelessness, neurocognitive function, and insight in schizophrenia: relationship to suicidal behaviour. *Schizophr Res* 2003; 60:71–80.
35. Steer RA, Beck AT, Modifying the Beck, AT. Modifying the Beck Depression Inventory: A reply to Vredenburg , Krames , & Flett. *Psychological Reports* 1985;57: 625-626.
36. Dabson S, Mohammadkhani P. Psychometric property of Depression Inventory-2 in depression people who are in relative remission. *Journal of rehabilitation*. 2007; 8: 80-86.
37. Klee SH, Garfinkel BD. The computerized continuous performance task: A new measure inattention. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1983; 11: 487–496.
38. Hadianfar H, Najarian B, Shokrkon H, Mehrabizadeie-Honarmand M. provision and making of Persian form of continues performance test. *Journal of psychology*. 2000; 4: 388-404.
39. Shagholian M, Azad-falah P, Fathie-Ashtiani A, Khodadi M. Desining softwar version of Wisconsin Card Sorting Test: base of theory, Procedure of making and psychometric propertys. *Journal of clinical psychology* 2011; 4: 112-133.
40. Gansler DA, Covail S, McGrath N. Measures of prefrontal dysfunction after closed head injury. *Brain and Cognition* .1996; 30: 194–204.
41. Mashhadi A, Rasoolzade-Tabatabai K, Azad Fallah P, Soltanifar A. Comparing of response inhibition and interference of control in children who suffer from attention deficit and hyperactivity disorder. *Journal of psychology* 2009; 1: 37-50.
42. Lyche P, Jonassen R, Stiles TC, Ulleberg P, Landro, NI. Cognitive Control Functions in Unipolar Major Depression with and without Co-Morbid Anxiety Disorder. *Front Psychiatry*. 2010; 1: 149.
43. Den Hartog HM, Derix MMA, Van Bommel AL, Kremer B, Jolles J. Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses. *Psychological Medicine* 2003; 33: 1443–1451.
44. Ottowitz W, Dougherty D, Savage C. The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10:86–99.
45. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review* 1998; 103: 403–428.
46. Kessing, LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine* 1998; 28: 1027–1038.
47. Driscoll HC, Basinski J, Mulsant BH, Butters MA, Dew MA, Houck PR, Reynolds CF. Late-onset major depression: Clinical and treatment response variability. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2005; 20: 661–667.
48. Grant MM, Thase ME, Sweeney JA. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: Evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry* 2001; 5:, 35–43.
49. Heeringen, K. V. (2001). *Understanding suicidal behavior: The suicidal process approach to research, treatment and prevention*. New York: John Wiley & Son, Inc.
50. Ievenson M, Neuringer C. Problem solving behavior in suicidal adolescents. *Journal of consulting and clinical psychology* 1971;37: 433-436.