



Original Paper

## Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Treatment of Treatment-Resistant Amblyopia in Adult Patients: A Clinical Trial

Mohammad Sharifi (M.D)\*<sup>1</sup> , Javad Mazloom Khorasani (M.D)<sup>2</sup> , Parisa Rajaei (M.Sc)<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Associate Professor of Ophthalmology, Eye Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. <sup>2</sup> Resident of Ophthalmology, Eye Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. <sup>3</sup> Statistician, Eye Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

### Abstract

**Background and Objective:** The therapeutic outcomes of amblyopia after the age range of 8-10 years are poor, and amblyopia in older individuals is resistant to treatment. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), among the efforts intended to modulate cortical excitability in the treatment of psychiatric disorders, has been believed to be associated with a specific disease. This study aimed to determine the effect of rTMS on the treatment of treatment-resistant amblyopia in adult patients.

**Methods:** This clinical trial was conducted on 16 patients (12 males and 4 females) with unilateral amblyopia, with a mean age of  $30 \pm 5$  years referring to the clinics of Khatam al-Anbia Eye Hospital, Mashhad, Iran, during 2016-17. Patients were randomly selected from those with unilateral amblyopia (refractive, strabismic, or mixed) who had not responded to conventional treatments (patching or penalization). The healthy eye was considered a control. The therapeutic intervention consisted of four rTMS sessions at two-week intervals. Visual acuity and contrast sensitivity were measured and compared three times: Before the intervention, at the first session of intervention, and at the fourth session of intervention.

**Results:** The mean visual acuity at baseline ( $0.36 \pm 0.19$ ) was not significantly different compared to the first treatment session ( $0.41 \pm 0.1$ ); however, a significant increase was observed compared to the fourth session ( $0.45 \pm 0.23$ ) ( $P < 0.05$ ). The mean contrast sensitivity at baseline ( $2.02 \pm 0.74$ ) was not significantly different compared to the first ( $1.97 \pm 0.63$ ) and the fourth ( $2.16 \pm 0.94$ ) treatment sessions.

**Conclusion:** In most follow-ups, improvement in contrast was not observed in patients with treatment-resistant amblyopia at older ages using rTMS. Only an improvement in visual acuity was observed in the last follow-up compared to the baseline in the patient group.

**Keywords:** Amblyopia, Visual Acuity, Contrast Sensitivity, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

\*Corresponding Author: Mohammad Sharifi (M.D), E-mail: sharifim597@gmail.com



Received 16 Dec 2023

Final Revised 12 Mar 2024

Accepted 12 Mar 2024

Published Online 9 Sep 2024

Cite this article as: Sharifi M, Mazloom Khorasani J, Rajaei P. [Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Treatment of Treatment-Resistant Amblyopia in Adult Patients: A Clinical Trial]. J Gorgan Univ Med Sci. 2024;26(3):1-7. [Article in Persian]





## Extended Abstract

### Introduction

Amblyopia refers to neurodevelopmental defects in the immature visual system caused by abnormal visual experiences during early life, often due to strabismus, refractive error, or visual deprivation. Treatment typically involves removing any visual axis obstruction, such as cataracts, correcting any significant refractive error, and encouraging the use of the amblyopic eye by restricting use of the better eye. The duration of treatment depends on the severity of amblyopia, the chosen treatment approach and intensity, adherence to treatment, and the patient's age. The maximum age for effective treatment is generally considered to be 8 to 10 years, with poorer outcomes reported beyond this age. While the plasticity of the visual cortex persists beyond the typical treatment age for amblyopia, it usually does not respond to conventional treatments. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) involves applying a magnetic field to the surface layers of the cerebral cortex, inducing small electrical currents locally. TMS utilizes magnetic fields to indirectly induce localized electrical currents in the brain, thereby triggering the firing of functional neural circuits, which in turn can lead to observable behavioral effects. When pulses are repeated at regular intervals (rTMS), more enduring effects can be produced. The mechanisms underlying the sustained effects of TMS are thought to be related to neural plasticity and alterations in synaptic efficacy. This study was conducted to determine the effect of rTMS on the treatment of treatment-resistant amblyopia in adult patients.

### Methods

This clinical trial was conducted on 16 patients (12 males and 4 females) with unilateral amblyopia, with a mean age of  $30 \pm 5$  years. The amblyopic eye was considered the intervention group, and the healthy eye served as a control.

Inclusion criteria included patients with one healthy eye and one eye with any type of amblyopia (refractive, strabismic, or mixed), aged 18 years or older, and a history of previous amblyopia treatment. A difference of at least two lines on the Snellen chart between the two eyes in unilateral cases, as well as a visual acuity less than 0.5 in bilateral cases, was considered the amblyopic eye. Patients underwent comprehensive ophthalmological examinations, including visual acuity using the E chart (Mediz, Korea) at a distance of 6 meters, determination of refractive error with and without cycloplegic drops, pupil examination, and assessment of contrast sensitivity using the CSV1000 chart (Mediz, Korea). Eye movement examinations, slit lamp examination, and funduscopy with mydriatic drops were also performed. Patients underwent rTMS on the same day. Repetitive transcranial magnetic stimulation was applied to the visual cortex using a phosphene coil near the occipital pole, which was identified individually for each patient, at a spatial frequency of 10 Hz for 15 minutes without anesthesia or sedation by a trained technician under the supervision of a psychiatrist. On the morning following the procedure, the patient's visual acuity and contrast sensitivity were reassessed, and changes in visual acuity and contrast sensitivity compared to before rTMS were evaluated. Visual acuity and contrast measurements were taken by an experienced optometrist who was blinded to the study and repeated by another optometrist. The mean value of the two measurements was recorded as the final value.

Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment was performed in four sessions with two-week intervals. Visual acuity and contrast sensitivity were measured at three time points: Before rTMS, after the first session of the intervention, and after the fourth session of the intervention.

### Results

The highest and lowest best-corrected visual acuity of the amblyopic eye at baseline were 7/10 and 1/100, respectively, while the highest and lowest contrast sensitivity of the amblyopic eye at baseline were 3.35 and 0.91, respectively.

The mean visual acuity (Snellen line) at baseline ( $0.36 \pm 0.19$ ) was not significantly different from the first treatment session ( $0.41 \pm 0.1$ ); however, it showed a significant increase compared to the fourth session ( $0.45 \pm 0.23$ ) ( $P < 0.04$ ).

The mean contrast sensitivity (cycles per decibel: cpd) at baseline ( $2.02 \pm 0.74$ ) was not significantly different from the first treatment session ( $1.97 \pm 0.63$ ) or the fourth session ( $2.16 \pm 0.94$ ).

### Conclusion

Based on the results of this study, no improvements in vision and contrast were observed in most follow-ups of patients with amblyopia after visual cortex stimulation with electromagnetic waves. Although there was an improvement in the mean vision and contrast values, it was not statistically significant, and only an improvement in vision was observed in the last follow-up compared to the baseline in the amblyopic patient group.

The use of rTMS to stimulate the visual cortex and increase blood flow to that area is with the hope of restoring visual function. There are limited studies on the role of this method in the treatment of eye diseases, which are mainly related to its role in the treatment of amblyopia.

In the present study, the measurement of visual acuity and contrast was performed the day after treatment, and only one treatment frequency was used. The reason for the lack of significant improvement in vision and contrast in our study patients may be due to the transient effects of brain stimulation.

Generally, amblyopia is not treated after the age of 10, and patch therapy is not considered an effective treatment at this age; however, it can be effective in adults due to the preservation of some brain plasticity properties, if there is no history of previous treatment. The site of functional impairment in amblyopia is in the visual cortex, and the vast majority of cortical neurons are binocular.

Repetitive transcranial magnetic stimulation has been identified as a safe and non-invasive method for stimulating the human brain. Repetitive transcranial magnetic stimulation likely affects the cortical processing of the amblyopic and healthy eyes differently with different levels of excitation and inhibition.

This treatment method is not recommended for patients, but its introduction as a new method for treating amblyopia may pave the way for studies in the field of other visual problems with a brain and neurological origin.

### Ethical Statement

This study was approved by the Research Ethics Committees of Mashhad University of Medical Sciences (IR.MUMS.FM.REC.1396.102) and the Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT20171102037171N1).

### Funding

This article has been extracted from the thesis of Dr. Javad Mazloom Khorasani, submitted in partial fulfillment of the requirements for a residency degree in Ophthalmology from the School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences.

### Conflicts of Interest

No conflict of interest.

Following the implementation of rTMS for the treatment of treatment-resistant amblyopia in older ages, no significant improvement was observed in visual acuity and contrast sensitivity in most follow-ups.



## تحقیقی

# اثر تحریک مغزی تکرار شونده با امواج الکترومغناطیسی بر درمان تنبلی چشم مقاوم به درمان در بیماران بالغ: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

دکتر محمد شریفی\*<sup>۱</sup>، دکتر جواد مظلوم خراسانی<sup>۲</sup>، پریسا رجایی<sup>۳</sup>

۱ دانشیار چشم پزشکی، مرکز تحقیقات چشم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ۲ دستیار چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ۳ کارشناس ارشد آمار، مرکز تحقیقات چشم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

## چکیده

زمینه و هدف: نتایج درمانی تنبلی چشم (امبلیوپی) بعد از محدوده سنی ۸ تا ۱۰ سال ضعیف و امبلیوپی در سنین بالا به درمان مقاوم است. تحریک مغزی تکرار شونده با امواج الکترومغناطیسی (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: rTMS) از تلاش‌های معطوف به تغییر دادن کانونی تهییج‌پذیری کورتکسی در درمان اختلالات روانپزشکی است که تصور می‌شود با یک بیماری خاص مرتبط است. این مطالعه به منظور تعیین اثر rTMS بر درمان تنبلی چشم مقاوم به درمان در بیماران بالغ انجام شد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی روی ۱۶ بیمار (۱۲ مرد و ۴ زن) مبتلا به آمبلیوپی یکطرفه با میانگین سنی ۳۰±۵ سال مراجعه کننده به درمانگاه‌های بیمارستان تخصصی چشم‌پزشکی خاتم الانبیاء (ص) مشهد طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ انجام شد. بیماران به‌طور تصادفی از بین مبتلایان به آمبلیوپی یکطرفه (آنیزومترایی، استرایسمی یا مخلوط) که به درمان‌های متداول (بستن چشم سالم یا پنالیزاسیون) جواب ندادند؛ انتخاب شدند. چشم سالم به عنوان کنترل در نظر گرفته شد. مداخله درمانی شامل دریافت rTMS در چهار نوبت با فواصل دو هفته‌ای بود. حدت دید و حساسیت کنتراست بینایی بیماران در سه نوبت شامل قبل از انجام مداخله، اولین جلسه مداخله و چهارمین جلسه مداخله اندازه‌گیری و مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین حدت دید در بدو مراجعه (۰/۳۶±۰/۱۹) در مقایسه با اولین جلسه درمانی (۰/۴۱±۰/۱) تفاوت آماری معنی‌داری نداشت؛ اما در مقایسه با جلسه چهارم (۰/۴۵±۰/۲۳) افزایش آماری معنی‌داری یافت (P<۰/۰۵). میانگین حساسیت کنتراست در بدو مراجعه (۲/۰۲±۰/۷۴) در مقایسه با اولین جلسه درمانی (۱/۹۷±۰/۶۳) و جلسه چهارم (۲/۱۶±۰/۹۴) تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: در اکثر فالوآپ‌ها بهبودی در کنتراست بیماران مبتلا به تنبلی چشم مقاوم به درمان در سنین بالا توسط تحریک مغزی تکرار شونده با امواج الکترومغناطیسی مشاهده نشد و فقط بهبود دید بیماران در فالوآپ آخر نسبت به بدو مراجعه در گروه بیماران مشاهده گردید.

واژه‌های کلیدی: تنبلی چشم، حدت دید، حساسیت کنتراست، تحریک مغزی تکرار شونده با امواج الکترومغناطیسی

\* نویسنده مسؤول: دکتر محمد شریفی، پست الکترونیکی: sharifim597@gmail.com

نشانی: مشهد، بلوار شهید سیهید قرنی، نبش قرنی ۴۱، بیمارستان تخصصی چشم پزشکی خاتم الانبیاء (ص)، مرکز تحقیقات چشم پزشکی، تلفن ۰۵۱-۳۷۲۸۱۴۰۱

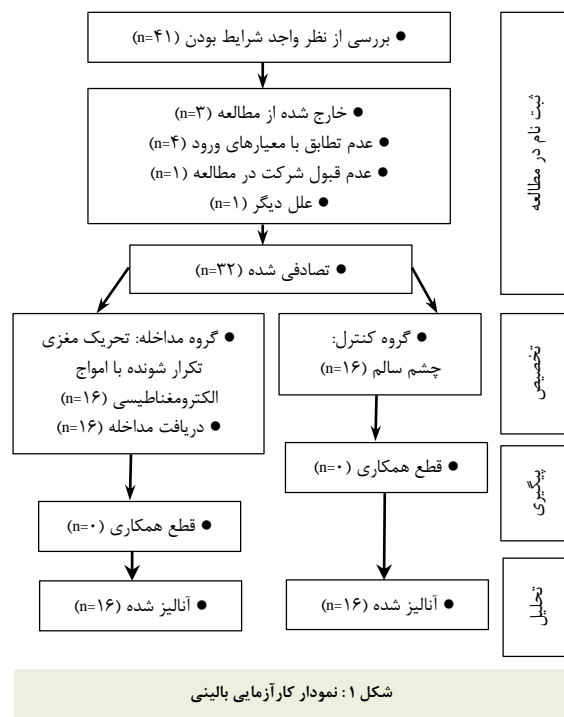
وصول ۱۴۰۲/۹/۲۵ اصلاح نهایی ۱۴۰۲/۱۲/۲۲ پذیرش ۱۴۰۲/۱۲/۲۲ انتشار ۱۴۰۳/۶/۱۹

## مقدمه

استفاده از چشم بهتر است.<sup>۱</sup> زمان مورد نیاز برای درمان بستگی به شدت آمبلیوپی، انتخاب و شدت رویکرد درمان، تبعیت از درمان و سن بیمار دارد. آمبلیوپی شدیدتر و سن بالاتر به درمان شدیدتر یا طولانی‌تر نیاز دارد.<sup>۱</sup> حداکثر سن معمول برای درمان ۸ تا ۱۰ سال در نظر گرفته شده و نتایج درمانی بعد از این محدوده ضعیف گزارش شده است.<sup>۱</sup> پلاستیستی کورتکس بینایی بعد از سن مرسوم درمان تنبلی چشم هنوز نیز حفظ می‌شود؛ اما معمولاً به درمان‌های رایج جواب نمی‌دهد.<sup>۲</sup> تحریک مغزی تکرار شونده با امواج الکترومغناطیسی (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: rTMS)

تنبلی چشم (آمبلیوپی) کاهش یک‌طرفه یا به‌طور کمتر شایع کاهش دوطرفه بینایی است که نمی‌تواند به‌طور مستقیم به اختلالات ساختاری چشم یا مسیرهای بینایی نسبت داده شود. آمبلیوپی به نقص تکامل عصبی در سیستم بینایی نابالغ اشاره دارد و از تجربه بینایی غیرطبیعی در مراحل ابتدایی زندگی ناشی از انحراف چشمی یا عیب انکساری یا محدودیت بینایی ناشی می‌شود.<sup>۱</sup> درمان شامل حذف هر نوع انسداد محور بینایی مثل کاتاراکت، اصلاح هر نوع عیب انکساری قابل ملاحظه و استفاده از چشم تنبل از طریق محدود کردن

تشنج یا مصرف داروهای پایین آورنده آستانه تشنج و عدم رضایت آگاهانه شرکت در مطالعه یا پیگیری نامناسب افراد در طول مطالعه بودند.



اختلاف حداقل دو خط چارت اسنلن بین دو چشم در موارد یک طرفه و دید کمتر از پنج دهم در موارد دوطرفه به عنوان چشم امبلیوپ در نظر گرفته شد. از بیماران معاینات کامل چشم پزشکی از جمله حدت بینایی با استفاده از Mediz, Korea) E Chart از فاصله ۶ متری، تعیین عیب انکساری با و بدون قطره سیکلوپلیزیک، معاینه مردمک و نیز بررسی حساسیت کنتراست با استفاده از چارت Mediz, Korea) CSV1000 انجام شد.

معاینات حرکات چشم، معاینه با اسلیت لمپ و فاندوسکوپی با کمک قطره میدریاتیک انجام گرفت. بیماران در همان روز تحت rTMS قرار گرفتند. rTMS قشر بینایی به وسیله یک کوئل از جنس فسفین در نزدیک قطب اکسیپیتال که برای هر بیمار جداگانه شناسایی شد؛ با فرکانس فضایی ۱۰ هرتز برای مدت ۱۵ دقیقه بدون بیحسی یا بیهوشی توسط تکنسین آموزش دیده تحت نظارت روانپزشک انجام شد. سپس در صبح روز بعد از این فرایند مجدداً حدت دید و حساسیت کنتراست بیمار ارزیابی شد و تغییرات حدت دید و حساسیت کنتراست نسبت به قبل از انجام rTMS مورد بررسی قرار گرفتند. اندازه گیری‌های دید و کنتراست توسط اوتومتريست مجرب که از مطالعه آگاهی نداشت؛ اندازه گیری و توسط یک اوتومتريست دیگر تکرار شد. متوسط مقدار دو اندازه گیری به عنوان عدد نهایی ثبت شد.

درمان rTMS در چهار نوبت با فواصل دو هفته‌ای انجام شد.

عبارت است از به کارگیری یک میدان مغناطیسی بر روی لایه‌های سطحی کورتکس مغزی که به صورت موضعی جریان‌های الکتریکی کوچکی القاء می‌نماید.<sup>۲</sup> جریان‌های الکتریکی در صورت برخورد با بدن از شدت کافی، قطبی‌زدایی نورونی را برانگیخته و موجب یک پتانسیل اثر می‌شود. TMS از میدان‌های مغناطیسی برای القاء غیرمستقیم جریان‌های الکتریکی کانونی در مغز استفاده نموده و از این طریق شلیک مدارات نورونی کار کردی را بر می‌انگیزد که به نوبه خود می‌توانند به اثر رفتاری قابل مشاهده منجر شوند.<sup>۲</sup> پالس‌های TMS واحد در صورتی که به سایر نواحی کورتکس حرکت داده شوند؛ می‌توانند اثرات دیگری داشته باشند. وقتی که بر روی کورتکس دیداری اولیه (VI) قرار گیرند اسکوتوم ایجاد می‌شود.<sup>۲</sup> در صورت تکرار پالس‌ها با فواصل منظم (rTMS) می‌تواند اثرات پایدارتری ایجاد کنند. مکانیسم‌های زیربنایی این اثرات پایدار TMS توسط محققان مختلف توصیف شده و تصور می‌شود که با شکل‌پذیری عصبی و دگرگونی در کارایی سیناپسی مرتبط باشند.<sup>۲</sup> TMS از تلاش‌های معطوف به تغییر دادن کانونی تهییج‌پذیری کورتکسی در درمان اختلالات روانپزشکی است که تصور می‌شود با یک بیماری خاص مرتبط است.<sup>۲</sup> این مطالعه به منظور تعیین اثر rTMS بر درمان تبیلی چشم مقاوم به درمان در بیماران بالغ انجام شد.

### روش بررسی

این کارآزمایی بالینی روی ۱۶ بیمار (۱۲ مرد و ۴ زن) مبتلا به آمبلیوپی یکطرفه با میانگین سنی  $30 \pm 55$  سال و محدوده سنی ۱۸ تا ۵۲ سال مراجعه کننده به درمانگاه‌های بیمارستان تخصصی چشم پزشکی خاتم الانبیا (ص) مشهد طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ انجام شد.

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد (IR.MUMS.FM.REC.1396.102) و مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT20171102037171N1) قرار گرفت. بیماران فرم رضایت‌نامه شرکت آگاهانه در مطالعه را امضا نمودند.

حجم نمونه براساس متغیر کنتراست با استفاده از یافته‌های مطالعه Thompson و همکاران<sup>۲</sup> به دست آمد. انحراف معیار در هر گروه حداکثر برابر ۳ بود و اختلاف میانگین کنتراست دو گروه با هم حداقل برابر ۳ مشاهده شد. حجم نمونه برای هر گروه برابر با ۱۶ به دست آمد. در ۱۶ بیمار مورد مطالعه چشم آمبلیوپ به عنوان گروه مداخله و چشم سالم به عنوان کنترل در نظر گرفته شد (شکل یک).

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران دارای یک چشم سالم و یک چشم مبتلا به هر یک از انواع آمبلیوپی (رفراکتیو، استرابیسمی و یا مختلط) با سن بیشتر از ۱۸ سال و سابقه قبلی درمان تبیلی چشم بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل سن کمتر از ۱۸ سال، آمبلیوپی دوطرفه، بیماری عصب و ماکولا، وجود گلوکوم، سابقه

جدول ۱: مقایسه حدت دید و حساسیت کنتراست مبتلایان به آمبلیوپس یک طرفه مراجعه کننده به درمانگاه‌های بیمارستان تخصصی چشم پزشکی خاتم الانبیاء مشهد طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵

متغیرها	چشم آمبلیوپس		چشم سالم	
	جلسه اول rTMS درمان	جلسه چهارم rTMS درمان	جلسه اول p-value	جلسه چهارم p-value
حدت دید (Snellen line)	۰/۴۱±۰/۱	۰/۴۵±۰/۲۳	۱±۰/۵	۱±۰/۳
حساسیت کنتراست (Cycle per decibel: cpd)	۲/۰۲±۰/۷۴	۲/۱۶±۰/۹۴	۳/۱۹±۰/۱۶	۳/۳۹±۰/۳۶

حدت دید و حساسیت کنتراست بینایی بیماران در سه نوبت شامل قبل از انجام مداخله rTMS، اولین جلسه مداخله و چهارمین جلسه مداخله اندازه‌گیری و مورد مقایسه قرار گرفتند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 تجزیه و تحلیل شدند. برای توصیف داده‌ها از روش‌های آماری توصیفی شامل شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی استفاده شد. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف استفاده شد. برای مقایسه کنتراست دید و حدت بینایی در دو گروه و نیز برای مقایسه کنتراست دید rTMS با امواج 10Hz با پیگیری‌های بعد از آن به علت غیرنرمال بودن از آزمون ویلکاکسون استفاده شد. برای مقایسه دو به دو فالوآپ‌های حدت دید و کنتراست در هر دو گروه از آزمون ویلکاکسون استفاده شد. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

بیشترین و کمترین میزان بهترین دید چشم آمبلیوپس در بدو مراجعه به ترتیب ۷/۱۰ و ۱/۱۰۰ و بیشترین و کمترین کنتراست چشم آمبلیوپس در بدو مراجعه به ترتیب ۳/۳۵ و ۰/۹۱ تعیین شدند. میانگین حدت دید (Snellen line) در بدو مراجعه (۰/۳۶±۰/۱۹) در مقایسه با اولین جلسه درمانی (۰/۴۱±۰/۱) تفاوت آماری معنی‌داری نداشت؛ اما در مقایسه با جلسه چهارم (۰/۴۵±۰/۲۳) افزایش آماری معنی‌داری یافت ( $P < 0/04$ ) (جدول یک). میانگین حساسیت کنتراست (Cycle per decibel: cpd) در بدو مراجعه (۲/۰۲±۰/۷۴) در مقایسه با اولین جلسه درمانی (۱/۹۷±۰/۶۳) و جلسه چهارم (۲/۱۶±۰/۹۴) تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد (جدول یک).

#### بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، در اکثر فالوآپ‌ها بهبودی در دید و کنتراست بیماران مبتلا به تنبلی چشم بعد از انجام درمان تحریکی قشر بصری مغز با امواج الکترومغناطیسی مشاهده نشد. البته بهبود در میانگین دید و کنتراست وجود داشت؛ اما از نظر آماری معنی‌دار نبود و فقط بهبود دید بیماران در فالوآپ آخر نسبت به بدو مراجعه در گروه بیماران آمبلیوپس مشاهده شد.

استفاده از rTMS برای تحریک کورتکس بینایی و افزایش گردش خون آن ناحیه به امید بازگرداندن فانکشن بینایی است.

مطالعات محدودی در ارتباط با نقش این شیوه در درمان بیماری‌های چشمی وجود دارد که عمدتاً مربوط به نقش آن در درمان آمبلیوپس است.<sup>۳-۱۰</sup>

در مطالعه Thompson و همکاران در دپارتمان افتالمولوژی بیمارستان رویال ویکتوریا مونترال کانادا چگونگی اثرات rTMS بر قشر بینایی به طور کامل مشخص نشد؛ اما شواهدی وجود دارد که بیان می‌کند تحریک‌پذیری منطقه‌ای بعد از یک دوره تحریک با فرکانس پایین (کمتر از 1Hz) نسبت به فرکانس بالا تغییر می‌کند.<sup>۳</sup> با این وجود اثرات rTMS به صورت افزایش تحریک‌پذیری فعالیت فعلی نورون‌های قشر بینایی است. از آنجا که نشان داده شده است که چشم آمبلیوپیک در سطح پایین‌تری از فعالیت در کورتکس نسبت به لوب سمت مقابل قرار دارد؛<sup>۱۱</sup> در مطالعه Thompson و همکاران<sup>۳</sup> ارزیابی rTMS قشر بینایی اولیه بر روی چشم‌های آمبلیوپس از طریق اندازه‌گیری کنتراست انجام شد. چشم سالم فرد به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. یک نوبت با فرکانس فضایی کم (1Hz) و یک نوبت با فرکانس فضایی بالا (10Hz) و کنتراست قبل، بلافاصله بعد و ۳۰ دقیقه بعد از انجام rTMS سنجیده شد. نتیجه بدین صورت بود که در تعداد ۹ بیمار با تحریک قشر بصری با امواج با فرکانس فضایی پایین (1Hz) تغییر معنی‌داری در کنتراست چشم‌های آمبلیوپس اتفاق نیفتاد.<sup>۳</sup> در گروهی که شامل ۶ بیمار بود و قشر بصری آنها با فرکانس فضایی بالا (10Hz) مورد تحریک واقع شد؛ نتایج واضح‌تری را ارائه دادند. تمام ۶ بیمار بلافاصله بعد و نیز ۳۰ دقیقه بعد از انجام تحریک بهبود معنی‌داری در میزان کنتراست نشان دادند. همچنین افرادی که به تحریک با فرکانس فضایی پایین (1Hz) پاسخ‌دهی نداشتند؛ با این فرکانس بالا بهبود کنتراست معنی‌داری نشان دادند. مقدار مطلق بهبودی کنتراست از میزان پایه در چشم‌های آمبلیوپس نسبت به چشم‌های سالم تفاوت معنی‌داری داشت. این بهبودی را نمی‌توان تنها به اثرات rTMS نسبت داد. زیرا بیماران در جوابدهی به کنتراست تجربه کسب کرده و نوبت‌های بعدی بهتر پاسخ می‌دادند. بررسی‌های بیشتر نشان داد که این اثرات موقتی است؛ به طوری که یک هفته بعد اثرات بهبود کنتراست از بین رفته بود.<sup>۳</sup> در مطالعه حاضر زمان اندازه‌گیری حدت دید و کنتراست روز بعد از درمان بود و فقط با یک فرکانس درمان انجام شد. علت معنی‌دار نبودن بهبود دید و کنتراست در بیماران مطالعه ما شاید به

دلیل اثرات زودگذر تحریک مغزی باشد.

در مطالعه دیگری که توسط Clavagnier و همکاران در دانشگاه McGill کانادا انجام شد؛ تعداد ۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. در حالی که بیماران با چشم غیر آمبلیوپ خود به محرک با کنتراست بالا نگاه می‌کردند امواج rTMS به قشر بصری آنها ارائه شد. کنتراست قبل و بعد از انجام تحریک اندازه‌گیری شد. اثرات یک جلسه rTMS در تمام ۵ بیمار اندازه‌گیری شد. اثرات ۵ جلسه روزانه متوالی نیز در چهار بیمار مورد بررسی قرار گرفت. سه بیمار برای فالوآپ در فواصل مختلف بعد از جلسه نهایی در دسترس بودند. rTMS باعث بهبود معنی‌دار کنتراست در چشم‌های آمبلیوپ تحت فرکانس فضایی بالا شد و یک بهبودی تجمعی بعد از حدود دو جلسه مشاهده شد. این بهبود کنتراست برای حدود ۷۸ روز دوام داشت.<sup>۴</sup> در مطالعه ما تعداد بیماران بیشتر و طول درمان بیماران بیشتر بود؛ ولی زمان پیگیری بیمار بعد از اتمام آخرین جلسه درمان کوتاه بود.

در مطالعه Hess و Thompson که در دپارتمان افتالمولوژی دانشگاه McGill کانادا انجام شد؛ اثرات تهییج rTMS بر مدارهای عصبی ساپرس شده بسیار روشن‌تر بود. همان‌طور که اثرات مهارکنندگی rTMS با سطح بالای تحریک روشن‌تر بود.<sup>۵</sup> مغز افراد بزرگسال دارای پلاستیسیته برای تغییر بوده و مکانیسم‌هایی برای انجام آن وجود دارد.<sup>۱۳،۱۴</sup>

عموماً آمبلیوپیی در سن بعد ۱۰ سال درمان نمی‌شود و پیچ‌ترایی درمان موثری در این سن شناخته نمی‌شود؛ اما می‌تواند در بزرگسالان به علت حفظ برخی خواص پلاستیسیته مغز در صورتی که سابقه درمان قبلی نداشته باشند؛ موثر واقع شود.<sup>۱۴</sup> محل اختلال کارکرد در آمبلیوپیی در قشر بینایی است و اکثریت قریب به اتفاق نورون‌های کورتکس دوچشمی هستند. برگرداندن عملکرد بینایی چشم محروم در حیوانات توسط یک دوره کوتاه از تحریک دوچشمی نشان داده شده است.<sup>۱۵</sup> همچنین مطالعات قبلی بیان داشته‌اند که بیماران با آمبلیوپیی نمی‌توانند دید دوچشمی داشته باشند و توانایی‌های دید دوچشمی را ندارند.<sup>۱۶،۱۷</sup> هنگامی که یک محرک با فرکانس فضایی بالا برای هر چشم به ترتیب برابر و با آستانه برابر عرضه شود؛ می‌تواند سطح برابر دید دوچشمی ایجاد کند.<sup>۱۸</sup>

rTMS به عنوان یک روش امن و غیرتهاجمی برای تحریک مغز

انسان مشخص شده است.<sup>۱۹،۲۰</sup> احتمالاً rTMS به‌طور متفاوتی بر پردازش کورتیکالی چشم آمبلیوپ و چشم سالم با سطح متفاوت تحریک و مهار تاثیر می‌گذارد.

در مطالعه Chen بررسی پلاستیسیته کورتکس بالغین با استفاده از روش‌های غیرتهاجمی تحریک مغز از جمله rTMS نشان داد که این پلاستیسیته در کور تکی بینایی هنوز وجود دارد.<sup>۲۱</sup> در مطالعه Sutter و همکاران ایمنی و کارآیی در Single pulse TMS در صدمات مغزی حین تولد و همچنین امکان تشخیص فلج مغزی نشان داده شد.<sup>۲۲</sup>

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به انجام اندازه‌گیری‌های حدت دید و کنتراست بینایی در روز بعد از درمان اشاره کرد. نتایج زودرس درمان که در مطالعات قبلی بلافاصله بعد از درمان اشاره شده؛ بررسی نشده است و این در حالی است که در مطالعات قبلی ذکر شده که نتایج درمان بسیار زودرس و گذرا هستند. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه، نبود پیگیری کافی بعد از آخرین جلسه درمان است که باعث می‌شود تداوم اثر این شیوه درمانی بررسی نشود. این روش درمانی قابل توصیه به بیماران نبوده؛ اما به‌عنوان روش جدید برای درمان آمبلیوپیی ارابه و معرفی آن می‌تواند راهگشای مطالعاتی در زمینه سایر مشکلات بینایی با منشأ مغزی و عصبی باشد.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که پس از اجرای تحریک مغزی تکرار شونده با امواج الکترومغناطیسی در درمان تنبلی چشم مقاوم به درمان در سنین بالا، در اکثر فالوآپ‌ها بهبودی در دید و کنتراست بیماران مبتلا به تنبلی چشم مشاهده نشد. البته بهبود در میانگین دید و کنتراست وجود داشت؛ اما از نظر آماری معنی‌دار نبود و فقط بهبود دید بیماران در فالوآپ آخر نسبت به بدو مراجعه در گروه بیماران آمبلیوپ مشاهده گردید.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای دکتر جواد مظلوم خراسانی برای اخذ درجه دستیاری در رشته چشم پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود. بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

### References

1. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. Basic and Clinical Science Course (BCSC) 2017-2018: Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Section 6. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. 2017-2018; pp: 33-36.
2. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2017; pp: 123-31.
3. Thompson B, Mansouri B, Koski L, Hess RF. Brain plasticity in the adult: modulation of function in amblyopia with rTMS. *Curr Biol*. 2008 Jul;18(14):1067-71. doi: 10.1016/j.cub.2008.06.052.
4. Clavagnier S, Thompson B, Hess RF. Long lasting effects of daily theta burst rTMS sessions in the human amblyopic cortex. *Brain Stimul*. 2013 Nov;6(6):860-67. doi: 10.1016/j.brs.2013.04.002.
5. Hess RF, Thompson B. New insights into amblyopia: binocular therapy and noninvasive brain stimulation. *J AAPOS*. 2013 Feb;17(1):89-93. doi: 10.1016/j.jaaapos.2012.10.018.
6. Paysse EA, Coats DK, Hussein MA, Hamill MB, Koch DD. Long-term outcomes of photorefractive keratectomy for anisotropic amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2006 Feb;113(2):169-76. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.06.010.

7. Cotter SA, Foster NC, Holmes JM, Melia BM, Wallace DK, Repka MX, et al. Optical treatment of strabismic and combined strabismic-anisometropic amblyopia. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):150-58. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.043.
8. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*. 2006 Dec;117(12):2584-96. doi: 10.1016/j.clinph.2006.06.712.
9. Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*. 2003 Nov;23(34):10867-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-34-10867.2003.
10. Silvanto J, Cattaneo Z, Battelli L, Pascual-Leone A. Baseline cortical excitability determines whether TMS disrupts or facilitates behavior. *J Neurophysiol*. 2008 May;99(5):2725-30. doi: 10.1152/jn.01392.2007.
11. Barnes GR, Hess RF, Dumoulin SO, Achtman RL, Pike GB. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia. *J Physiol*. 2001 May;533(Pt 1):281-97. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0281b.x.
12. Bardin J. Neurodevelopment: unlocking the brain. *Nature*. 2012 Jul;487(7405):24-26. doi: 10.1038/487024a.
13. Feldman DE. Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:33-55. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135516.
14. Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, Edwards AR, Birch E, Cotter SA, et al. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol*. 2005 Apr;123(4):437-47. doi: 10.1001/archoph.123.4.437.
15. Mitchell DE, Kind PC, Sengpiel F, Murphy K. Brief daily periods of binocular vision prevent deprivation-induced acuity loss. *Curr Biol*. 2003 Sep;13(19):1704-8. doi: 10.1016/j.cub.2003.09.026.
16. Holopigian K, Blake R, Greenwald MJ. Selective losses in binocular vision in anisometropic amblyopes. *Vision Res*. 1986;26(4):621-30. doi: 10.1016/0042-6989(86)90010-6.
17. Pardhan S, Whitaker A. Binocular summation in the fovea and peripheral field of anisometropic amblyopes. *Curr Eye Res*. 2000 Jan;20(1):35-44.
18. Baker DH, Meese TS, Mansouri B, Hess RF. Binocular summation of contrast remains intact in strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Nov;48(11):5332-38. doi: 10.1167/iovs.07-0194.
19. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May;1(8437):1106-7. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
20. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*. 2007 Jul;55(2):187-99. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.026.
21. Chen X. Investigating the enhancement of visual cortex plasticity through non-invasive brain stimulation. Thesis requirement for the degree of Doctor of Philosophy in Vision Science. University of Waterloo. 2024.
22. Sutter EN, Casey CP, Gillick BT. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for assessment of motor development in infants with early brain injury. *Expert Rev Med Devices*. 2024 Mar;21(3):179-86. doi: 10.1080/17434440.2023.2299310.