

## The effectiveness of Transcranial Direct- Current Stimulation (TDCS) combined with medication on negative symptoms of schizophrenic patients

Victoria Omranifard<sup>1</sup>, Parisa Pourabadei<sup>2</sup>, Karim Asgari<sup>3</sup>

1-Associate Professor, Department of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. ORCID: 0000-0002-6230-4179

2- Instructor, Department of Psychology, Non-Profit University of Ragheb Esfahani, Isfahan, Iran. ORCID: 0000-0002-8721-3177

3-Associate Professor, Department of Psychology, Isfahan University, Isfahan, Iran (Corresponding Author). ORCID: 0000-0002-7094-7860 E-mail: asgarika@gmail.com

Received: 09/01/2019

Accepted: 20/04/2019

### Abstract

**Introduction:** Schizophrenia is one of the chronic psychiatric disorders that positive and negative symptoms, particularly negative ones, causes reducing performance in personal, social, and family performances.

**Aim:** The present study is aimed to investigate the effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) in combination with pharmacotherapy on negative symptoms of schizophrenia.

**Method:** This is a single-subject method with multiple baseline and follow-up design. Four patients with schizophrenia diagnosis by psychiatrist were selected via purposive and convenience sampling method. The negative symptoms were measured using the Andresen's Negative Symptom Scale (1982). Patients entered the intervention phase step by step and received stimulation with intensity of 2 mA in their cortical region of the Left Dorso – Lateral Prefrontal Cortex in ten sessions. At the end of the second, fourth, sixth, eighth, and tenth sessions, they were interviewed and their scores were recorded. Two weeks follow up was done. To analyze the data trend and stability index was used.

**Results:** The results indicated that the Trans cranial Direct Current Stimulation in combination with pharmacotherapy has the highest effectiveness on alogia (poverty of speech) and Attention-Deficit in all four subjects. But its effects on the affective flattening or blunting and avolition-apathy, anhedonia- asociality depending on the patient's age, the duration of suffering from the disease, and medicinal diet of patients are different.

**Conclusion:** Based on results it can be said that Trans cranial Direct Current Stimulation in combination with pharmacotherapy can be effective in reducing negative symptoms of schizophrenic patients.

**Keywords:** Trans cranial direct current stimulation (TDCS), Schizophrenia, Negative symptoms, Pharmacotherapy

---

**How to cite this article :** Omranifard V, Pourabadei P, Asgari K. The effectiveness of Transcranial Direct- Current Stimulation (TDCS) combined with medication on negative symptoms of schizophrenic patients. Shenakht Journal of Psychology and Psychiatry. 2019; 6 (2): 38-61 . URL :<http://shenakht.muk.ac.ir/article-1-537-fa.pdf>

## بررسی اثر بخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای در ترکیب با دارو درمانی بر علائم منفی بیماران اسکیزوفرنی

ویکتوریا عمرانی فرد<sup>۱</sup>، پریسا پورآبادی<sup>۲</sup>، کریم عسگری<sup>۳</sup>

۱. دانشیار، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲. مربی، گروه روانشناسی، دانشگاه غیرانتفاعی راغب اصفهانی، اصفهان، ایران.

۳. دانشیار، گروه روانشناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران (مolf مسئول). ایمیل: asgarika@gmail.com

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۱/۳۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۱۹

### چکیده

**مقدمه:** اسکیزوفرنیا یکی از اختلالات مزمن روانپزشکی است که به سبب علائم مثبت و منفی، به ویژه علائم منفی، باعث افت عملکرد در زمینه های فردی، اجتماعی و خانوادگی می شود.

**هدف:** بنابراین پژوهش حاضر باهدف بررسی اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در ترکیب با دارودرمانی بر علائم منفی اسکیزوفرنیا انجام گرفت.

**روش:** نوع مطالعه، مورد منفرد با طرح پایه چندگانه و پیگیری بود. چهار بیمار با تشخیص قطعی اسکیزوفرنی توسط روانپزشک بصورت هدفمند و دردسترس انتخاب شدند. جهت سنجش علائم منفی از مقیاس اندازه گیری علائم منفی اندرسن (۱۹۸۲) استفاده شد. بیماران بصورت پلکانی وارد فاز مداخله شده و ده جلسه متوالی تحریکی با شدت دو میلی آمپر براساس پروتکل ساندرام و همکاران (۲۰۰۹) دریافت کردند و درپایان جلسات دوم، چهارم، ششم، هشتم و دهم، مصاحبه انجام شد و نمرات در فاز مداخله ثبت گردید. دو هفته پیگیری انجام شد. برای تحلیل داده ها نیز از شاخص روند و ثبات استفاده گردید.

**یافته ها:** نتایج نشان داد تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در ترکیب با دارودرمانی بر ناگویی (فقر کلامی) و نقص توجه در هر چهار آزمودنی بیشترین اثربخشی را داشته و تاثیر آن بر کندی-یکنواختی عاطفی، بی ارادگی و فقدان لذت، بسته به سن، مدت زمان ابتلا و رژیم دارویی بیمار متفاوت بوده است.

**نتیجه گیری:** در نتیجه براساس یافته های مطالعه حاضر می توان گفت؛ تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای می تواند به عنوان درمانی مکمل با دارودرمانی در کاهش علائم منفی اسکیزوفرنیا بکار گرفته شود.

**کلیدواژه ها:** تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای، اسکیزوفرنیا، علائم منفی، دارودرمانی

## مقدمه

اسکیزوفرنی<sup>۱</sup> از مشکل ترین سندروم های روان پزشکی در رابطه با تعریف و درمان است و برخلاف این که به عنوان یک بیماری واحد مورد بررسی قرار می گیرد ولی شامل یک سری از اختلالاتی است که در یک گروه نامتجانس قرار گرفته و بیمارانی را در بر می گیرد که تظاهرات بالینی، پاسخ درمانی و سیر بیماری در آن ها متفاوت می باشد (کاپلان<sup>۲</sup>، ۲۰۱۶). اسکیزوفرنیا یکی از شدیدترین اختلالات روانی محسوب می شود که شامل دامنه ای از نارسایی های شناختی، رفتاری و هیجانی است که با اختلال و نقص جدی در عملکرد روزمره ی فرد در حیطه های مختلف، همراه است. این اختلال، با نشانگانی همچون هذیان، توهم، گفتار و رفتار آشفته و همچنین نشانگان منفی همچون مشکلات شناختی و هیجانی، مشخص می شود که در صورت عدم درمان، حداقل دو مورد از نشانگان باید حداقل به مدت یک ماه، به طور فعال، بخش اعظمی از زندگی روزمره ی فرد را تحت تأثیر قرار داده باشند. همچنین الگوی کلی نشانگان مربوط به اختلال، باید حداقل در طول شش ماه مستمر، تداوم داشته باشد تا تشخیص افتراقی این اختلال از سایر اختلالات روانپزشکی، محرز گردد (انجمن روانپزشکی آمریکا<sup>۳</sup>، ۲۰۱۳). معمولاً مرحله ی فعال، بدون نشانه های هشدار دهنده، ظاهر نمی شوند. در اکثر موارد، بیماران اسکیزوفرنیک در ابتدای اختلال، مرحله ی پیش نشانه ای را طی می کنند؛ دوره ای قبل از مرحله ی فعال که طی آن، عملکرد اجتماعی و میان فردی، به تدریج تنزل پیدا می کند. این مرحله با رفتارهایی همچون انزوای اجتماعی، افت عملکرد روزمره، نامتعارف بودن، نظافت

شخصی نامناسب، تهییج پذیری بیجا، فکر و رفتار عجیب، عقاید غیرعادی و سایر علائمی مشخص می شوند که خیلی از آن ها بعداً به صورت علائم مثبت و منفی اختلال، تشدید شده و باقی خواهند ماند (هالچین و ویتبورن<sup>۴</sup>، ۲۰۱۱).

اسکیزوفرنی اغلب با واژه های علائم مثبت و منفی شرح داده می شود (سیماس<sup>۵</sup>، ۲۰۰۲). آن چه بیش از همه باعث افت عملکرد بیماران و مختل شدن روند زندگی آن ها می شود علائم منفی است. این علائم، فقدان پاسخ های عاطفی طبیعی یا سایر فرایندهای فکری هستند که به صورت معمول در افراد طبیعی وجود دارد اما در بیماران اسکیزوفرنی به صورت های مختلف آسیب دیده و مختل شده است (برکویچ<sup>۶</sup>، دلکول و همکاران، ۲۰۱۸).

از جمله مهمترین علائم منفی می توان به کندی و یکنواختی عاطفی، فقر کلامی، فقدان لذت، بی تفاوتی اجتماعی و عدم تمایل به برقراری ارتباط با دیگران، فقدان اراده و انگیزه برای انجام فعالیت های هدف محور اشاره کرد (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۱۳).

اگرچه دارودرمانی در درمان نشانه های مثبت اسکیزوفرنیا بسیار مؤثر بوده است، اما در بعضی موارد، و در مورد بعضی از نشانه های منفی، اثر دارودرمانی در مقایسه با نشانه های مثبت، بسیار کمتر بوده و حتی گاهی تأثیر قابل ملاحظه ای نداشته است (کرینبول<sup>۷</sup> و همکاران، ۲۰۰۹؛ آلمان<sup>۸</sup> و همکاران، ۲۰۱۷). البته اکثر شواهد پژوهشی از جمله فراتحلیل های انجام شده، از دارودرمانی به عنوان درمان اصلی نشانه های منفی اسکیزوفرنیا حمایت می کنند اما میزان اثربخشی آن در مقایسه با نشانه های مثبت،

<sup>۴</sup> Haljin & Withborn

<sup>۵</sup> Simas

<sup>۶</sup> Berkovitch

<sup>۷</sup> Kreyenbuhl

<sup>۸</sup> Aleman

<sup>۱</sup> schizophrenia

<sup>۲</sup> Kaplan

<sup>۳</sup> American Psychiatric Association

کمتر است (لیندنمایر<sup>۱</sup>، ۲۰۱۳؛ دیویس، هوران و مارد<sup>۲</sup>، ۲۰۱۴). در واقع نتایج پژوهش‌های انجام شده نشان می‌دهند که اگرچه دارودرمانی در مورد علائم منفی نیز همچون علائم مثبت، باید به عنوان درمان اصلی در نظر گرفته شود، اما امروزه این نکته مورد توافق پژوهشگران این حوزه قرار دارد که درمان‌های دارویی فعلی، برای درمان نشانه‌های منفی اسکیزوفرنیا کافی نبوده و بررسی راهبردهای درمانی مکمل علاوه بر دارو درمانی، ضروری است (میلان<sup>۳</sup> و همکاران، ۲۰۱۴). بر اساس پژوهش‌های موجود در این زمینه به نظر می‌رسد؛ درمان‌های روانشناختی محض نیز، قابلیت اثرگذاری معناداری بر نشانه‌های منفی این بیماران ندارند (هالچین و ویتبورن، ۲۰۱۱)، لازم است که درمان‌های زیستی دیگری نیز علاوه بر درمان دارویی، مورد توجه قرار بگیرند.

پاره‌ای از پژوهش‌های اخیر بر تحریک الکتریکی-مغناطیسی مغز به عنوان یک درمان بالقوه مؤثر در درمان اسکیزوفرنیا، متمرکز شده‌اند. یکی از معروف‌ترین این روش‌ها درمان با تحریک مستقیم تراجمجمه‌ای<sup>۴</sup> است (برونلین<sup>۵</sup> و همکاران، ۲۰۱۲). تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای یکی از جدیدترین روش‌هایی است که مشخص شده است می‌تواند به طور مؤثری بر قطع چرخه‌ی معیوب همراه با اختلالات روانشناختی شدید همچون اسکیزوفرنیا مؤثر باشد (راسوسکی<sup>۶</sup> و همکاران، ۲۰۱۸). تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای<sup>۷</sup> یکی از انواع مختلف درمان‌های زیستی است که به تازگی به عنوان درمان مکمل برای اختلالات مختلف عصب-

روانشناختی مورد استفاده قرار گرفته است (ولکنشتاین و پلونا<sup>۸</sup>، ۲۰۱۳).

تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای روشی غیرتهاجمی برای تغییر قابلیت تحریک قشری است که در سالهای اخیر دستخوش تجدید حیات شده است (نیچه و پالوس<sup>۹</sup>، ۲۰۱۱). قشر مغزی از طریق یک جریان الکتریکی ثابت و ضعیف تحریک می‌شود که می‌تواند موجب تغییراتی در قابلیت تحریک قشری در هنگام دوره‌ی تحریک الکتریکی شود (هومان<sup>۱۰</sup> و همکاران، ۲۰۱۱؛ اسمیت<sup>۱۱</sup> و همکاران، ۲۰۱۵؛ هوی<sup>۱۲</sup> و همکاران، ۲۰۱۵). در این روش جریان از قطب مثبت به قطب منفی تغییر می‌یابد و منجر به افزایش و کاهش قابلیت تحریک‌پذیری قشری بسته به نوع و شدت جریان می‌شود (آگاروال<sup>۱۳</sup>، ۲۰۱۶). تحریک آندال (مثبت) عموماً منجر به اثر تحریکی در نواحی قشری مغز به وسیله دپولاریزه کردن نورون‌ها می‌شود در حالیکه تحریک کاتدال (منفی) به وسیله‌ی هیپرپولاریزه کردن، خلاف این حالت را در مغز ایجاد می‌کند (هومان و همکاران، ۲۰۱۱). به این ترتیب این روش تحریک مغزی می‌تواند با تأثیر بر سلول‌های عصبی و ایجاد تغییراتی در چرخه معیوب عصب-روانشناختی اختلال باعث بهبود علائم بیماری شود. این روش غیرتهاجمی در بعضی از موارد، حتی می‌تواند جایگزین دارو درمانی شود (جوادی و والش، ۲۰۱۲).

تحقیق‌های انجام شده در زمینه اثربخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای، بیشتر در رابطه با اختلال افسردگی و علائم مثبت اسکیزوفرنی بوده است.

<sup>۸</sup> Wolkenstein & Plewnia

<sup>۹</sup> Nitsche & Paulus

<sup>۱۰</sup> Homan

<sup>۱۱</sup> Smith

<sup>۱۲</sup> Hoy

<sup>۱۳</sup> Agarwal

<sup>۱</sup> Lindenmayer

<sup>۲</sup> Davis, Horan & Marder

<sup>۳</sup> Millan

<sup>۴</sup> TDCS

<sup>۵</sup> Brunelin

<sup>۶</sup> Rassovsky

<sup>۷</sup> Transcranial Direct Current Stimulation

الکترودها، رژیم دارویی بیماران، مدت زمان و شدت جریان تحریک در اثربخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای بر علائم منفی بیماران اسکیزوفرنی نقش دارند (پونتیلو<sup>۳</sup> و همکاران، ۲۰۱۸). در پژوهشی که به بررسی تاثیر تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در ترکیب با رواندرمانی مثبت بر علائم افسردگی پرداخته است یافته ها نشان داد که آزمودنی هایی که درمان ترکیبی تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای همراه با رواندرمانی مثبت را دریافت کرده اند نسبت به دو گروه دیگر که تنها دریافت کننده یکی از این دو نوع درمان بوده اند در نمرات پس آزمون و پیگیری سه ماهه نتایج مثبت معناداری در بهبودی خلق افسرده، امیدواری و خوش بینی داشته اند (خیر و همکاران، ۲۰۱۸). در زمینه اثربخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در اختلال اسکیزوفرنی، بیشتر پژوهش ها به تاثیر این درمان بر علائم مثبت اسکیزوفرنی از جمله توهم و هذیان (هومان و همکاران، ۲۰۱۱؛ برونلین و همکاران، ۲۰۱۲؛ شیوزاوا<sup>۴</sup> و همکاران، ۲۰۱۳) و در مواردی شناخت (اسمیت و همکاران، ۲۰۱۵) و حافظه کاری (هوی و همکاران، ۲۰۱۵) مبتلایان به این اختلال پرداخته اند. با اینکه شواهد پژوهشی از جمله فراتحلیل های انجام شده از دارو درمانی به عنوان درمان اصلی نشانه های منفی اسکیزوفرنیا حمایت می کنند اما میزان اثربخشی آن در مقایسه با نشانه های مثبت، کمتر است (لیندنمایر و همکاران، ۲۰۱۳؛ دیویس، هوران و مارد، ۲۰۱۴) در واقع پژوهش های اخیر بر این نظر توافق دارند که درمورد علائم منفی همچون علائم مثبت، دارو درمانی روش درمانی اصلی است اما نیازمند راهبردهای درمانی مکمل

به طور مثال از تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در کاهش نشانه های افسردگی در مبتلایان به این اختلال (جوادی و والش، ۲۰۱۲؛ فراهانی و همکاران، ۱۳۹۲؛ ساندارام<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۹؛ گونزالس-مائسو<sup>۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۸)، کاهش نشانه های اضطراب و افسردگی در اختلال وسواس فکری- عملی (علیزاده گورادل، پوراسماعیلی و همکاران، ۱۳۹۵) و نیز در مردان سیگاری (مرادی کلارده، یایاری و عبدالحی، ۱۳۹۵) استفاده کرده اند. پژوهش هایی نیز به بررسی اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در زمینه های مختلف شناختی از جمله تعدیل کنترل مهارى در بزرگسالان مبتلا به اختلال کم توجهی- بیش فعالی (کاسمو و همکاران، ۲۰۱۵) و یا تعدیل و بهبود عملکرد حافظه در افراد سالم (جوادی و والش، ۲۰۱۲) پرداخته اند. مجموع تحقیقات ذکر شده، اثربخشی این درمان در کاهش نشانه های اضطراب و افسردگی و بهبود عملکرد حافظه را با توجه به قطبیت و محل جایگذاری الکترودها تایید کرده اند. در زمینه اثربخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای بر علائم منفی بیماران اسکیزوفرنی پژوهش های مختلف نتایج ضد و نقیضی گزارش کرده اند چنانچه در یک مطالعه مروری که به بررسی پنج پژوهش درباره اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای بر علائم منفی اسکیزوفرنی پرداخته اند سه پژوهش این درمان را موثر دانسته و دو پژوهش دیگر اثرات درمانی برای تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در رابطه با علائم مثبت و منفی ذکر نکرده اند بر اساس این مطالعه مروری میتوان نتیجه گرفت عوامل مختلفی ازجمله محل جایگذاری

<sup>3</sup> Pontillo<sup>4</sup> Shiozawa<sup>1</sup> Sundaram<sup>2</sup> González-Maeso

درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای در ترکیب با دارو درمانی بر علائم منفی بیماران اسکیزوفرنیک می‌باشد.

## روش

در این پژوهش از طرح تجربی مورد منفرد و از نوع خط پایه چندگانه با مرحله پیگیری استفاده شده است. این طرح تحقیقی در زمره طرح‌های آزمایشی قرار دارد. جامعه‌ی آماری پژوهش حاضر را کلیه‌ی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، تحت مراقبت در بخش‌های روانپزشکی بیمارستان‌های شهر اصفهان تشکیل داد. مطابق با طرح پژوهش حاضر، چهار نفر بیمار مرد با تشخیص قطعی اسکیزوفرنیا و بستری در بخش مردان بیمارستان شهید مدرس اصفهان، به عنوان نمونه‌ی پژوهش به شیوه‌ی دسترس انتخاب شد. ملاک‌های ورود به پژوهش عبارت بود از؛ تشخیص اختلال اسکیزوفرنیا توسط روانپزشک، بروز علائم منفی در نشانگان اختلال بر اساس زیر مقیاس‌های مقیاس اندازه‌گیری علائم منفی (SANS) که توسط پژوهشگر ارزیابی شد، عدم ابتلاء همزمان به سایر اختلالات روانی، شخصیت، عقب ماندگی ذهنی و یا بیماری‌های مزمن مانند صرع به تشخیص روانپزشک بخش (احتمال تشنج در بیماران صرع با دریافت تحریک الکتریکی وجود دارد). ملاک‌های خروج از پژوهش عبارت بود از؛ عدم رضایت خانواده در هر مرحله از درمان، بروز تشنج در زمان دریافت تحریک الکتریکی. براساس طرح پژوهش؛ هر هفته یک خط پایه گرفته شد و پس از سومین خط پایه برای آزمودنی اول، وی به فاز مداخله وارد شد در حالی که سه آزمودنی دیگر همچنان در فاز خط پایه قرار داشتند. هم زمان با هفتمین روز

برای تسریع و بهبود اثرگذاری دارودرمانی هستیم (میلان و همکاران، ۲۰۱۴) در تحقیقی که اخیراً به بررسی تاثیر داروهای ضد روانپریشی به اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای پرداخته است (آگاروال و همکاران، ۲۰۱۹) نتایج نشان داده که اثربخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای در بیمارانی که از داروهای ضدروانپریشی نسل ۲ یا آتپیک استفاده می‌کنند، بهتر از سایر بیماران با رژیم دارویی نسل اول یا تپیک است. زیرا داروهای آتپیک نسبت به داروهای نسل اول مدت زمان کوتاهتری گیرنده‌های دسته دوم دوپامین را مسدود کرده و در مدت زمان استراحت که این گیرنده‌ها آزاد هستند قادرند فعالیت فیزیولوژیک نرمال خود را ادامه داده و این چنین به نظر می‌رسد که این امر با اثرات بالینی تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای مرتبط باشد. با این وجود این پژوهش مانند دیگر تحقیقات انجام شده بر روی مبتلایان به اسکیزوفرنی، تمرکز بیشتری بر علایم مثبت این اختلال داشته است (آگاروال و همکاران، ۲۰۱۹).

همچنین پژوهشگران و متخصصان بالینی اعتقاد دارند که برای مطرح شدن جدی این درمان در خدمات روانپزشکی، هنوز نیاز به انجام پژوهش‌های بیشتری می‌باشد (ولکنشتاین و پلوینا، ۲۰۱۳). بویژه اثربخشی این درمان بر نشانگان منفی اختلال اسکیزوفرنیا موضوعی است که هنوز در پیشینه‌ی پژوهشی، بحث برانگیز بوده و مورد اتفاق نظر عمومی قرار نگرفته است (اسمیت و همکاران، ۲۰۱۵). همچنین ترکیب این درمان با دارودرمانی، کمتر مورد توجه پژوهش‌های انجام شده در این زمینه قرار گرفته است. بنابراین با توجه به شکاف پژوهشی موجود، هدف پژوهش حاضر، بررسی اثربخشی

با استفاده از شاخص روند و ثبات<sup>۱</sup>، میزان ثبات و جهت روند داده ها مشخص گردید. در پایان با استفاده از روش تحلیل درون موقعیتی و بین موقعیتی به تحلیل اثربخشی متغیر مستقل بر متغیرهای وابسته پرداخته و اندازه اثر محاسبه شد.

ویژگی چهار شرکت کننده به شرح زیر می باشد:

مورد اول پسر ۲۷ ساله، مجرد، فرزند آخر خانواده شش نفره، میزان تحصیلات تا پایان دوم دبیرستان، پدر و مادر کارگر، تشخیص قطعی اختلال در سن ۲۵ سالگی توسط روان پزشک محرز شده است. یکنواختی عاطفه و فقر کلامی از بارزترین علایم منفی بیمار بود که خانواده وی از آن شکایت داشتند. بیمار تحت درمان با داروی کلوزاپین (ظهر و شب نصف قرص ۱۰۰ میلی گرمی) بود.

مورد دوم مرد ۲۹ ساله، فرزند دوم خانواده پنج نفره، سابقه ازدواج ناموفق، میزان تحصیلات دیپلم فنی، پدر کارمند و مادر خانه دار، تشخیص قطعی اختلال در سن ۲۲ سالگی توسط روان پزشک محرز شده است. یکنواختی عاطفه، عدم ارتباط با دیگران، فقدان لذت، بی تفاوتی و عدم توجه از بارزترین علایم منفی بیمار بود که خانواده وی از آن شکایت داشتند. بیمار همچنان تحت درمان با داروی کلوزاپین (هرشب نصف قرص ۱۰۰ میلی گرمی) و بی پریدین (هرروز یک قرص ۲ میلی گرمی) بود.

مورد سوم پسر ۳۰ ساله، مجرد، فرزند آخر خانواده چهار نفره، میزان تحصیلات دیپلم، پدر فوت شده و مادر کارگر است. تشخیص قطعی اختلال در ۲۷ سالگی محرز شده است. بی ارادگی، بی تفاوتی و فقدان لذت از

مداخله آزمودنی اول، دومین آزمودنی، هفتمین روز مداخله آزمودنی دوم آزمودنی سوم و هفتمین روز آزمودنی سوم، آزمودنی چهارم وارد فاز مداخله شدند. همه آزمودنی ها در فاز مداخله در پایان جلسات دوم، چهارم، ششم، هشتم و دهم مورد بررسی و مصاحبه بالینی قرار گرفتند. پیگیری پژوهش دو هفته پس از آخرین مداخله صورت گرفت. جلسات مداخله به صورت ده جلسه متوالی (روزانه) به مدت بیست دقیقه، تحریکی با شدت دو میلی آمپر بر اساس پروتکل ساندرام و همکاران (ساندرام و همکاران، ۲۰۰۹) در ناحیه قشر پیش پیشانی خلفی جانبی چپ برگزار شد. روش تحریک الکتریکی به کار برده شده در این پژوهش از نوع تک قطبی تحریکی یا آندال بود، الکترود کاتد بر بازوی راست بیمار قرار گرفت، به این صورت که با توجه به ابعاد الکترود (۵×۷ cm) و قرار گیری آن در منطقه F3 که متناظر با ناحیه پیش پیشانی خلفی جانبی است و تا حدودی نواحی اطراف از جمله شیار رولاندیک و شیار گیج گاهی فوقانی نیز تحت تاثیر قرار می دهد، جریان الکتریکی ورودی از نیمکره چپ و در نواحی نام برده شده وارد می شود پس از آن نواحی قشری و زیرقشری از جمله قشر سینگولیت، هیپوتالاموس و ساختارهای لیمبیک را بدون آن که هیچ تاثیر مهاری بر آن ها داشته باشد، تحریک می کند.

بر اساس نمودار نتایج پیگیری با آخرین جلسه درمانی یکسان بود. در پژوهش حاضر به منظور تجزیه و تحلیل داده ها، ابتدا داده ها به صورت نمودار رسم شد سپس نوار ثبات و خط روند برای نمودار داده های چهار شرکت کننده در موقعیت خط پایه و مداخله رسم شده و

<sup>۱</sup> trend and stability index

بارزترین علائم منفی بیمار بود که خانواده وی از آن شکایت داشتند. بیمار همچنان تحت درمان با داروهای ریسپریدون (هرشب یک قرص ۴ میلی گرمی)، بی پریدین (هرروز یک قرص ۲ میلی گرمی) و کلرپرومازین (هرروز یک قرص ۲۵ میلی گرمی) بود.

مورد چهارم پسر ۴۰ ساله، مجرد، فرزند آخر خانواده چهار نفره، والدین بیمار فوت کرده و با برادر بزرگتر زندگی می کند، میزان تحصیلات تا پایان سوم راهنمایی، تحت سرپرستی برادر بزرگتر بود. یکنواختی عاطفه، بی تفاوتی و فقدان لذت از بارزترین علائم منفی بیمار بود که برادر و برادرزاده هایش از آن شکایت داشتند. بیمار همچنان تحت درمان با داروهای کلوزاپین (صبح و شب نصف قرص ۱۰۰ میلی گرمی) و کلرپرومازین (صبح ها یک قرص ۲۵ میلی گرمی) بود.

## ابزار

ابزارهای مورد استفاده در این پژوهش عبارت بودند از: **مقیاس اندازه گیری علائم منفی<sup>۱</sup> (SANS):** این مقیاس توسط اندرسن<sup>۲</sup> (۱۹۸۲)، به منظور سنجش علائم منفی اختلال اسکیزوفرنیا طراحی شده است. این مقیاس دارای ۲۰ آیتم است که پنج گروه از علائم منفی این اختلال را مورد سنجش قرار می دهد که عبارتند از: گنگی و یکنواختی عاطفی، فقر کلامی، کمبود اراده و بی احساسی، فقدان احساس لذت- بی تفاوتی اجتماعی و نقص توجه. هریک از آیتم های این پرسشنامه به صورت لیکرت ۶ درجه ای از صفر تا پنج نمره گذاری می شوند. حداقل نمره ی قابل اکتساب در این مقیاس صفر و حداکثر نمره ی قابل حصول، ۱۰۰ می باشد. نمرات بالاتر

نشانگر سطوح شدیدتر علائم منفی می باشند (حسنى و هادیانفرد، ۱۳۸۲). در ایران ویژگی های روانسنجی این ابزار توسط زاده محمدی، حیدری و مجدتموری، بررسی شده که ضریب پایایی ۰/۷۸ و ضریب آلفای کرونباخ برای همسانی درونی معادل ۰/۸۱ گزارش شده است.

## یافته ها

به منظور تحلیل نتایج بدست آمده، ابتدا داده های گردآوری شده از ۳ موقعیت خط پایه، مداخله و پیگیری هر آزمودنی بر روی یک نمودار رسم و سپس جهت تفسیر و نتیجه گیری از این نمودارها به تحلیل درون موقعیتی، بین موقعیتی و تغییرات در موقعیت های مشابه، هر نمودار پراخته شد. در زیر روند تغییرات در متغیر کندی و یکنواختی عاطفی در آزمودنی ها ارائه شده است.

هدف از فرآیند تحلیل دیداری، تعیین این است که درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در ترکیب با دارو درمانی بر علائم منفی بیماران اسکیزوفرنی موثر است یا خیر؟ این اثر را می توان با مقایسه ی داده های موقعیت B با داده های موقعیت A مشخص نمود. دومعیار مهم در تعیین اثربخشی مداخله در تحقیقات مورد منفرد مقادیر دو شاخص درصد بهبودی (MPI) و درصد نمرات غیرهمپوش (PND) است، بنابراین باید توجه داشت مقدار PND بیشتر از ۵۰ درصد نشان دهنده ی قابلیت قبول اثربخشی مداخله است در حالی که مقادیر بیشتر از ۸۰ درصد به این معناست که مداخله و اثربخشی آن یقیناً تائید می شود. در مورد مقادیر MPI چنان چه بیشتر از ۳۰ درصد باشد به طور حتم مداخله موثر بوده

<sup>1</sup> Scale for Assessment of Negative Symptoms

<sup>2</sup> Andreasen

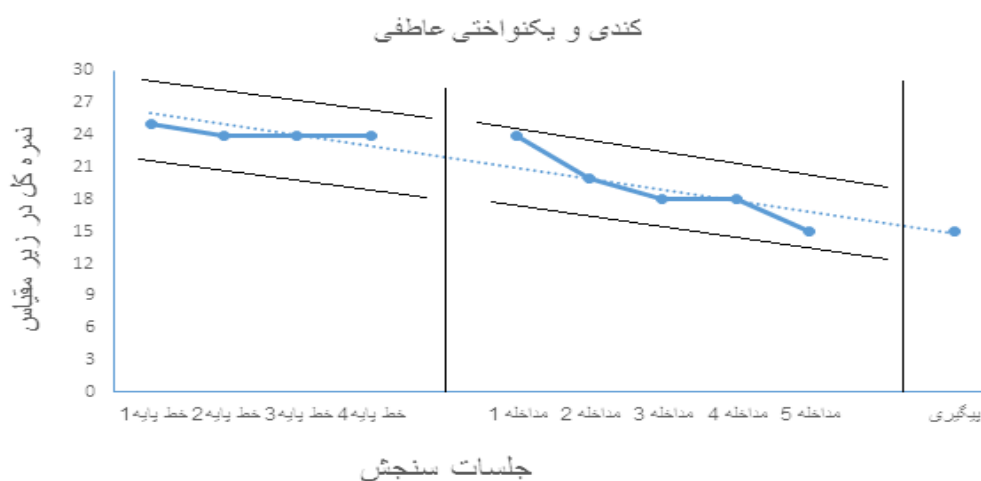


نمرات غیرهمپوش نشان می دهد درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمه ای در مورد این آزمودنی ها تاثیری در کاهش کندی و یکنواختی عاطفی نداشته است. همچنین مقادیر درصد بهبودی بسیار کم می باشد. برای تحلیل دیداری یافته ها نمودارهای مربوط به روند تغییر در آزمودنی ها ارائه می شود.

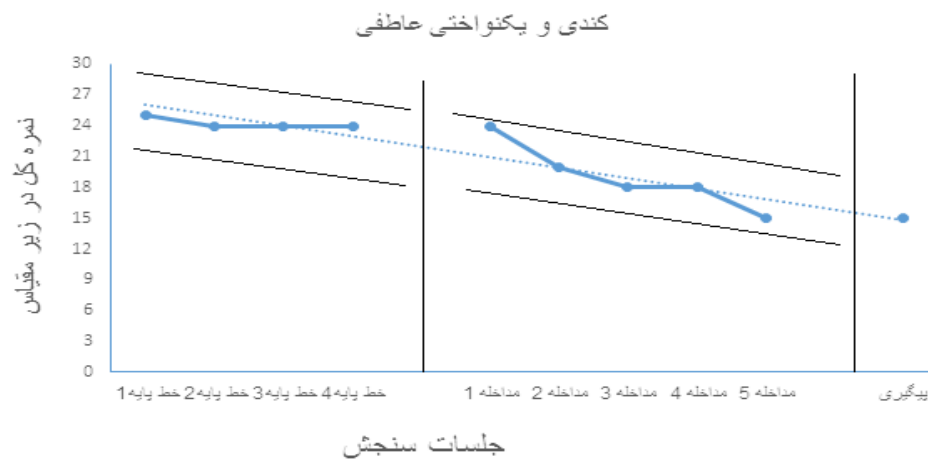
است و مقادیر ۳۰ درصد یا کمتر از آن را نیز قابل قبول دانسته اند (فراهانی و همکاران، ۱۳۹۳). در مورد متغیر وابسته کندی و یکنواختی عاطفی، تغییر مثبت در جهت روند وجود دارد. مقدار PND برای آزمودنی اول و دوم نشان دهنده ی تأیید اثربخشی مداخله است. مقدار درصد بهبودی در آزمودنی اول و دوم نیز قابل قبول می باشد. در مورد آزمودنی های سوم و چهارم (۳۰ و ۴۰ ساله) درصد

جدول ۱ خلاصه نتایج تحلیل بین موقعیتی داده های کندی و یکنواختی عاطفی آزمودنیها

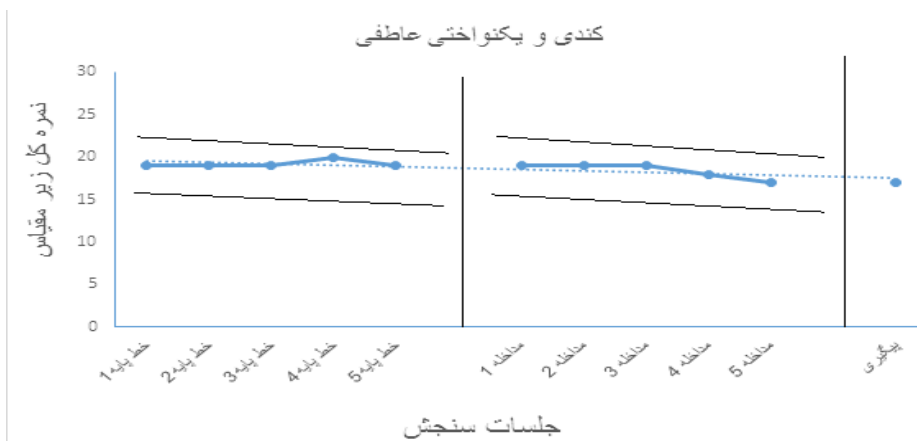
آزمودنی اول		آزمودنی دوم		آزمودنی سوم		آزمودنی چهارم		اندازه اثر
MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	
۱۳/۵۱٪	۱۱/۹۰٪	۲۷/۶۳٪	۲۱/۶۴٪	۴/۱۶٪	۴/۳۴٪	۱/۷۲٪	۱/۷۵٪	
میانگین موقعیتها								
A	B	A	B	A	B	A	B	
۲۰/۶۶	۱۸/۲۰	۲۴/۲۵	۱۹	۱۸/۴۰	۱۹/۲۰	۲۶/۲۰	۲۶/۶۶	
درصد همپوشی نمرات								
PND	POD	PND	POD	PND	POD	PND	POD	
۸۰٪	۲۰٪	۸۰٪	۲۰٪	۶۰٪	۴۰٪	۱۰۰٪	۰	



شکل ۱ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های کندی و یکنواختی عاطفی آزمودنی اول



شکل ۲ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های کندی و یکنواختی عاطفی آزمودنی دوم



شکل ۳ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های کندی و یکنواختی عاطفی آزمودنی سوم



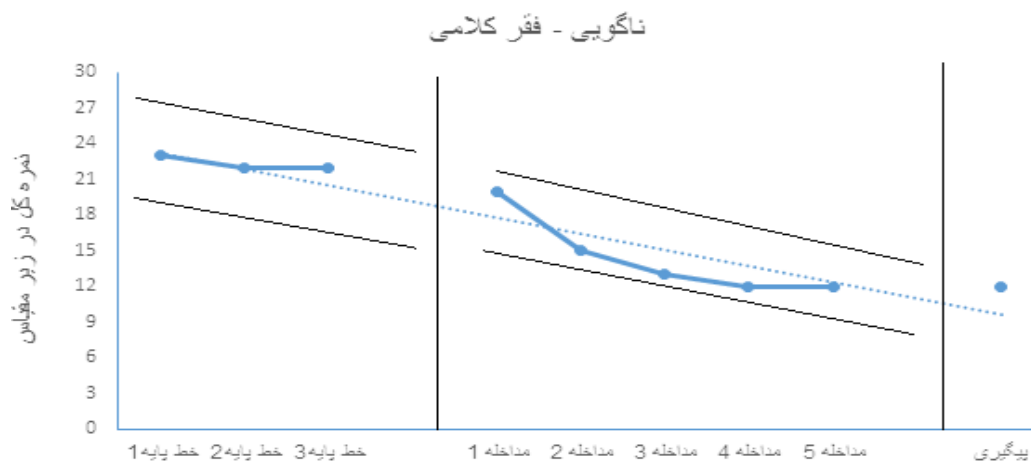
شکل ۴ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های کندی و یکنواختی عاطفی آزمودنی چهارم

جدول ۲ خلاصه نتایج تحلیل بین موقعیتی داده های ناگویی - فقر کلامی آزمودنی ها

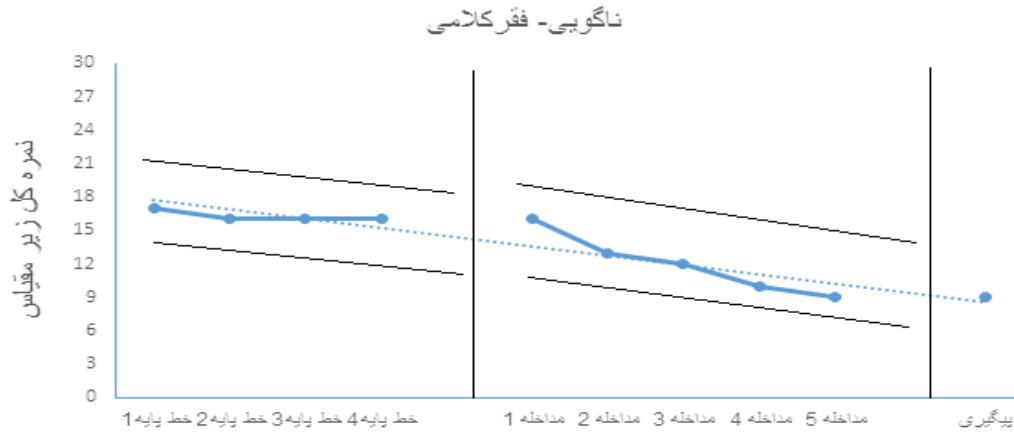
آزمودنی اول		آزمودنی دوم		آزمودنی سوم		آزمودنی چهارم		اندازه اثر
MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	
۵۵/۰۶٪	۳۵/۵۱٪	۲۶/۱۵٪	۳۵/۴۱٪	۱۷/۴۶٪	۲۱/۴۲٪	۱۳/۶۳٪	۱۲٪	
میانگین موقعیتها	A	B	A	B	A	B	A	B
۲۲/۳۳	۱۴/۴۰	۱۲	۱۶/۲۵	۱۱/۲۰	۱۳/۶۰	۱۷/۶۰	۲۰	
درصد همپوشی نمرات		PND	POD	PND	POD	PND	POD	
۱۰۰٪	۰	۲۰٪	۸۰٪	۲۰٪	۸۰٪	۲۰٪	۸۰٪	

اثربخشی درمان یقیناً تأیید می شود. در مورد شاخص دیگر اثربخشی درمان که درصد بهبودی است می توان گفت مداخله در مورد آزمودنی دوم موثرتر بوده است. در مورد آزمودنی های سوم و چهارم می توان گفت اثربخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای قابل قبول بوده است.

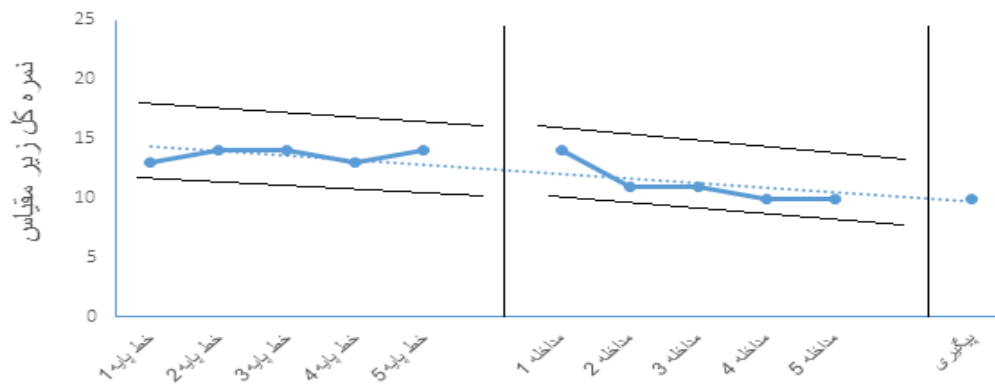
با توجه به مقادیر PND و MPI می توان گفت که تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در ترکیب با دارو درمانی بر کاهش ناگویی هر چهار آزمودنی موثر بوده است. در مورد آزمودنی اول، مقادیر PND و MPI نشان دهنده ی اثربخشی مداخله و تأیید آن می باشد. در مورد آزمودنی های دوم، سوم و چهارم نیز



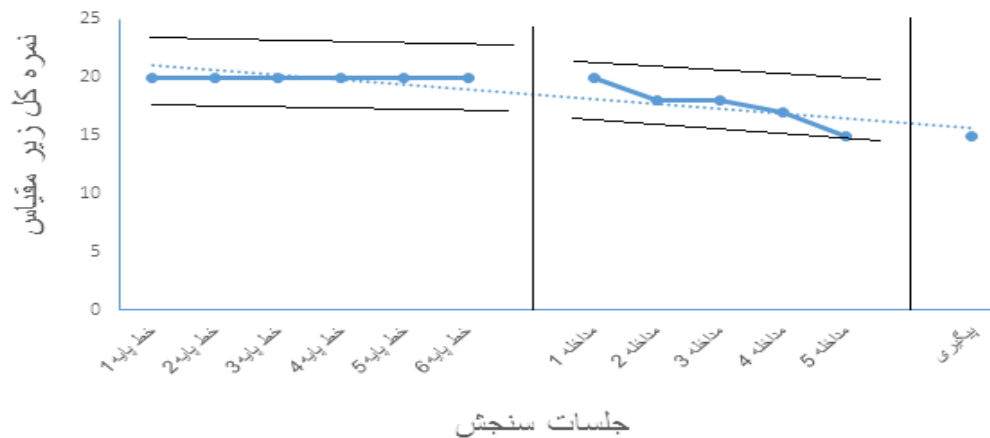
شکل ۵ نمودار خط روند و نوار ثبات متغیر ناگویی و فقر کلامی آزمودنی اول



**جلسات سنجش**  
**شکل ۶ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های ناگوی و فقر کلامی آزمودنی دوم**  
**ناگوی- فقر کلامی**



**جلسات سنجش**  
**شکل ۷ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های ناگوی و فقر کلامی آزمودنی سوم**  
**ناگوی- فقر کلامی**



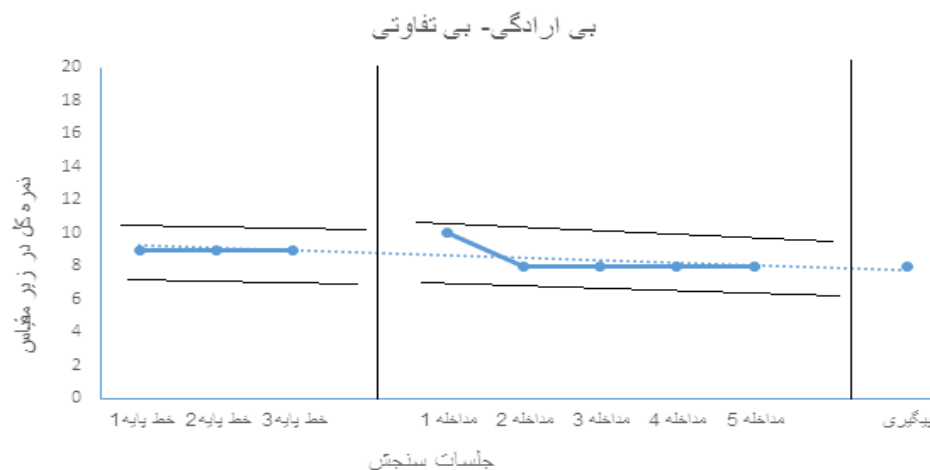
**جلسات سنجش**  
**شکل ۸ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های ناگوی - فقر کلامی آزمودنی چهارم**

جدول ۳ خلاصه نتایج تحلیل بین موقعیتی داده های بی ارادگی-بی تفاوتی آزمودنی ها

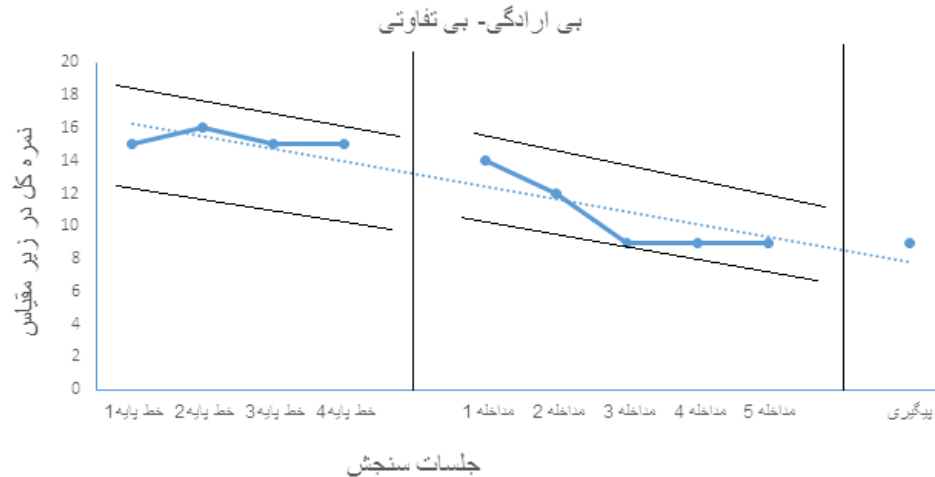
آزمودنی اول		آزمودنی دوم		آزمودنی سوم		آزمودنی چهارم		اندازه اثر
MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	
۷/۸۲٪	۷/۲۵٪	۲۲/۲۲٪	۱۸/۱۸٪	۴۳/۸۶٪	۳۰/۴۹٪	۷/۱۴٪	۶/۶۶٪	
A	B	A	B	A	B	A	B	میانگین موقعیتها
۱۸/۳۳	۱۷	۱۵/۴۰	۱۲/۶۰	۱۵/۲۵	۱۰/۶۰	۹	۸/۴۰	
PND	POD	PND	POD	PND	POD	PND	POD	درصد همپوشی نمرات
۴۰٪	۶۰٪	۸۰٪	۲۰٪	۱۰۰٪	۰	۸۰٪	۲۰٪	

آزمودنی اول داشته است. در مورد آزمودنی چهارم با توجه به مقدار PND و MPI که کمتر از مقادیر مورد قبول برای تأیید اثربخشی مداخله هستند، می توان گفت تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجه ای تأثیری بر کاهش بی ارادگی- بی تفاوتی آزمودنی نداشته است.

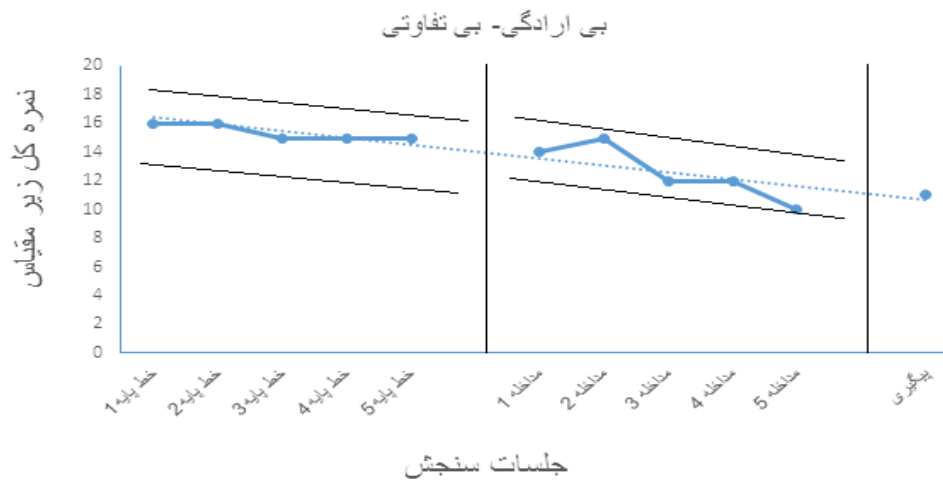
در مورد آزمودنی اول، دوم و سوم مقدار PND نشان می دهد که تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجه ای در کاهش بی ارادگی- بی تفاوتی آزمودنی ها موثر بوده است و مداخله تأیید می شود. در مورد آزمودنی اول و سوم می توان گفت مداخله اثربخشی بیشتری نسبت به



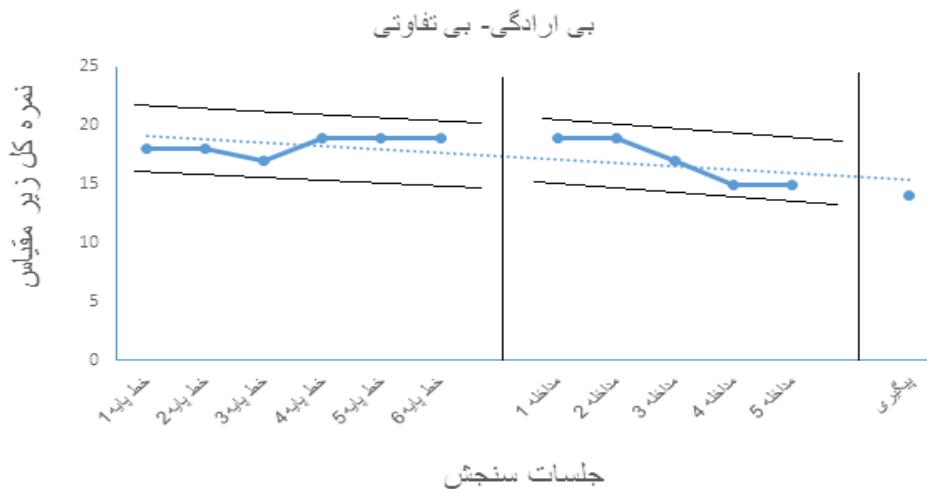
شکل ۹ نمودار روند و نوار ثبات داده های بی ارادگی و بی تفاوتی آزمودنی اول



شکل ۱۰ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های بی ارادگی - بی تفاوتی آزمودنی دوم



شکل ۱۱ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های بی ارادگی - بی تفاوتی آزمودنی سوم



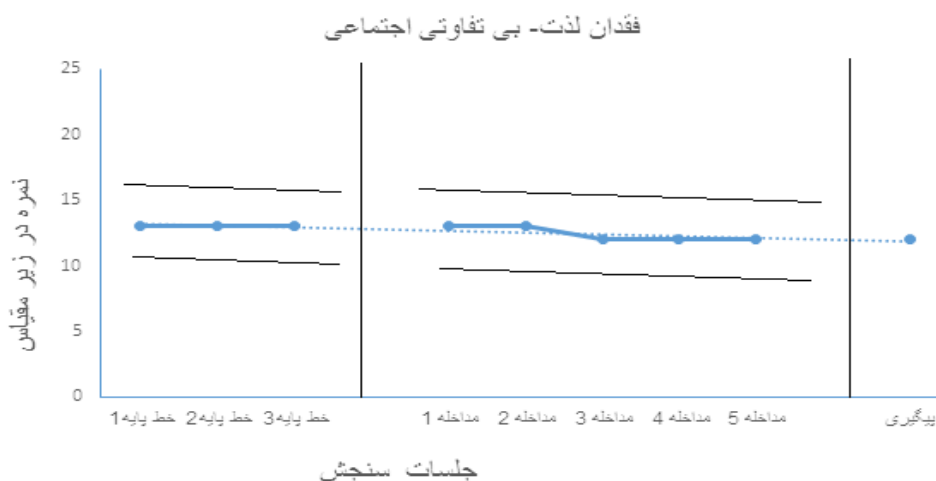
شکل ۱۲ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های بی ارادگی - بی تفاوتی آزمودنی چهارم

جدول ۴ خلاصه نتایج تحلیل بین موقعیتی داده های فقدان لذت- بی تفاوتی اجتماعی آزمودنیها

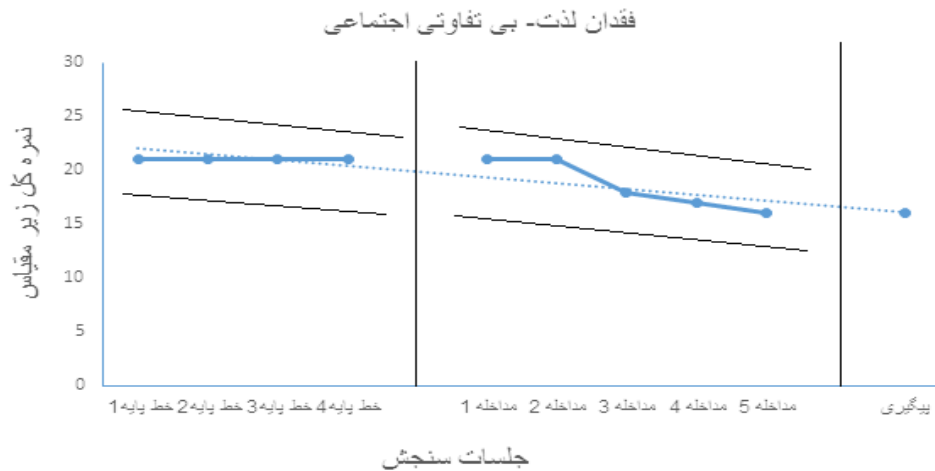
آزمودنی اول		آزمودنی دوم		آزمودنی سوم		آزمودنی چهارم		اندازه اثر
MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	
۱۰/۲۸٪	۹/۳۲٪	۹/۴۷٪	۸/۶۵٪	۱۲/۹۰٪	۱۱/۴۲٪	۶/۵۵٪	۶/۱۵٪	
میانگین موقعیتها		میانگین موقعیتها		میانگین موقعیتها		میانگین موقعیتها		
A	B	A	B	A	B	A	B	
۲۳/۱۶	۲۱	۲۰/۸۰	۱۹	۲۱	۱۸/۶۰	۱۳	۱۲/۲۰	
درصد همپوشی نمرات		درصد همپوشی نمرات		درصد همپوشی نمرات		درصد همپوشی نمرات		
PND	POD	PND	POD	PND	POD	PND	POD	
۸۰٪	۲۰٪	۶۰٪	۴۰٪	۶۰٪	۴۰٪	۸۰٪	۲۰٪	

آزمودنی های دوم و سوم می توان گفت مداخله قابل قبول بوده اما در مورد درصد بهبودی نمرات مانند آزمودنی های اول و چهارم، تصمیم گیری در مورد اثربخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجیمه ای بر کاهش فقدان لذت و بی تفاوتی اجتماعی آزمودنی ها باید جانب احتیاط را رعایت کرد.

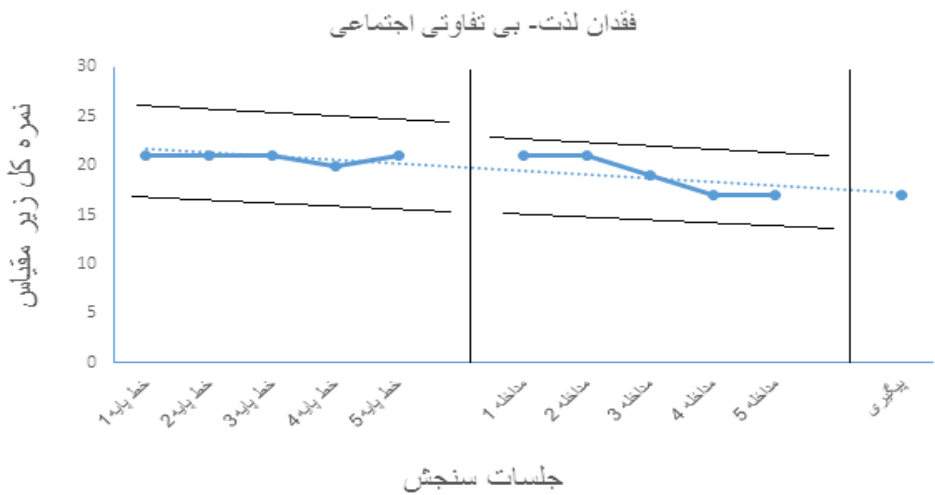
با توجه به جداول تحلیل درون موقعیتی و بین موقعیتی داده های فقدان لذت- بی تفاوتی اجتماعی آزمودنی ها، در مورد آزمودنی اول و چهارم اثربخشی مداخله تأیید می شود با این وجود درصد بهبودی آزمودنی اول و چهارم بسیار کمتر از ۳۰٪ می باشد که در تفسیر نتایج و تصمیم درباره اثربخشی مداخله باید با احتیاط عمل کرد. در مورد



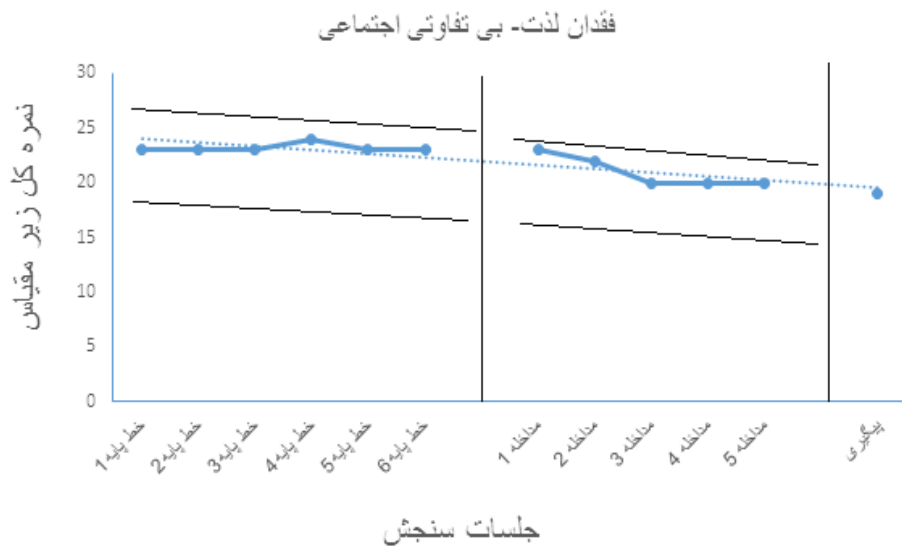
شکل ۱۳ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های فقدان لذت آزمودنی اول



شکل ۱۴ نمودار خط روند و نوار ثبات داده‌های فقدان لذت-بی تفاوتی اجتماعی آزمودنی دوم



شکل ۱۵ نمودار خط روند و نوار ثبات داده‌های فقدان لذت-بی تفاوتی اجتماعی آزمودنی سوم



شکل ۱۶ نمودار خط روند و نوار ثبات داده‌های فقدان لذت-بی تفاوتی اجتماعی آزمودنی چهارم

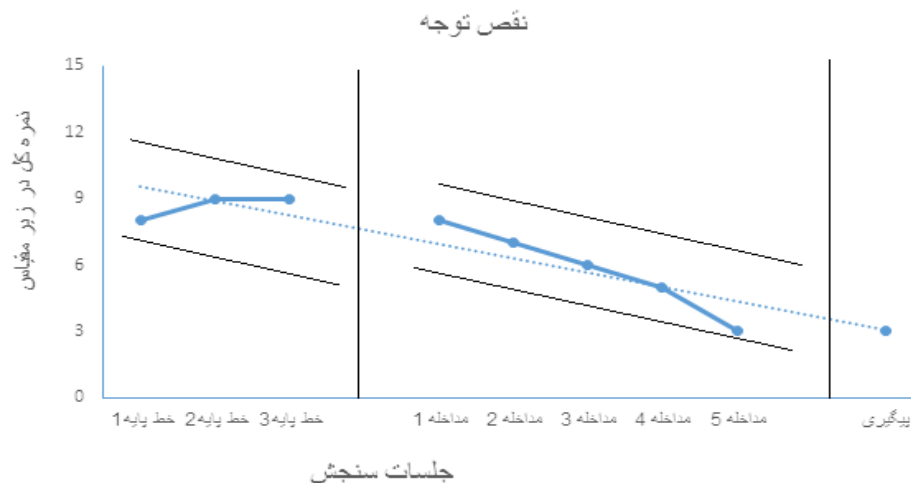


جدول ۵ خلاصه نتایج تحلیل بین موقعیتی داده های نقص توجه آزمودنی ها

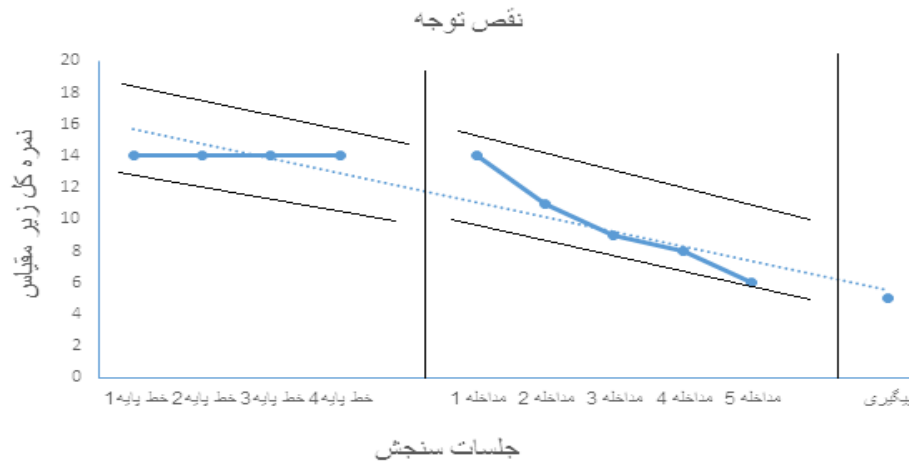
آزمودنی اول		آزمودنی دوم		آزمودنی سوم		آزمودنی چهارم		اندازه اثر
MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	MPI	MPR	
۴۹/۳۱٪	۳۳/۰۲٪	۴۵/۸۳٪	۳۱/۴۲٪	۵۵/۵۵٪	۳۵/۷۱٪	۱۵/۴۳٪	۱۳/۳۷٪	
میانگین موقعیتها		A	B	A	B	A	B	
۸/۶۶	۵/۸۰	۹/۶۰	۱۴	۷/۲۰	۱۱/۲۰	۱۱/۴۰	۱۳/۶۰	
درصد همپوشی نمرات		PND	POD	PND	POD	PND	POD	
۸۰٪	۲۰٪	۲۰٪	۸۰٪	۰	۱۰۰٪	۴۰٪	۶۰٪	

نقص توجه آزمودنی اثر قابل قبولی داشته است. در مورد آزمودنی های اول، دوم و سوم نتایج نشان می دهد تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای یقینا در کاهش نقص توجه آزمودنی ها موثر بوده است.

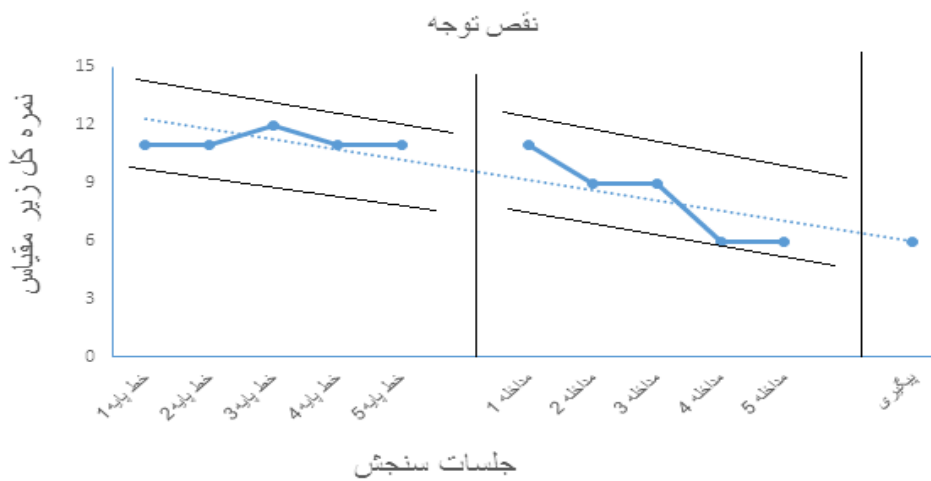
مقادیر PND برای آزمودنی اول، دوم و سوم نشان دهنده ی تأیید اثربخشی مداخله در کاهش نقص توجه آزمودنی ها است. در مورد آزمودنی چهارم می توان گفت درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در کاهش



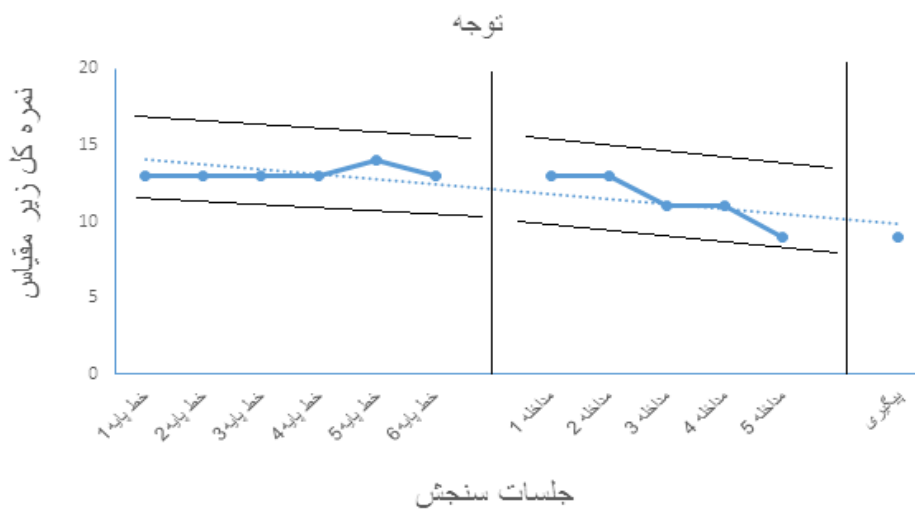
شکل ۱۲ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های نقص توجه آزمودنی اول



شکل ۱۸ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های نقص توجه آزمودنی دوم



شکل ۱۹ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های نقص توجه آزمودنی سوم



شکل ۲۰ نمودار خط روند و نوار ثبات داده های نقص توجه آزمودنی چهارم

## بحث

این پژوهش با هدف بررسی اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در ترکیب با دارودرمانی بر کاهش علائم منفی بیماران اسکیزوفرنیک انجام شد. تحلیل درون موقعیتی و بین موقعیتی چهار آزمودنی نشان داد که، دارو درمانی در ترکیب با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای، اثرات مختلفی بر علائم منفی آزمودنی ها داشته است. به این صورت که بیشترین اثربخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای بر روی علائم منفی نقص توجه و ناگویی - فقر کلامی بوده که با توجه به سن آزمودنی و رژیم دارویی تجویزی، درصد بهبودی و درصد نمرات غیرهمپوش برای هریک از آزمودنی ها متفاوت بوده است.

پژوهشگر پژوهشی که تأثیر این روش درمانی را بر علائم منفی اسکیزوفرنیا بررسی کرده باشد نیافته است؛ در زمینه اثربخشی درمان با تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه ای در اختلال اسکیزوفرنی، بیشتر پژوهش ها به تأثیر این درمان بر علائم مثبت اسکیزوفرنی از جمله توهم و هذیان (هومان و همکاران، ۲۰۱۱؛ برونلین و همکاران، ۲۰۱۲؛ شیوزاوا و همکاران، ۲۰۱۳) و در مواردی شناخت (اسمیت و همکاران، ۲۰۱۵) و حافظه کاری (آگاروال و همکاران، ۲۰۱۶) مبتلایان به این اختلال پرداخته اند.

روش تحریک الکتریکی به کار برده شده در این پژوهش از نوع تک قطبی تحریکی یا آندال بود و تا حدودی نواحی اطراف از جمله شیار رولاندیک و شیار گیج گاهی فوقانی نیز تحت تأثیر قرار می دهد، جریان الکتریکی ورودی از نیمکره چپ و در نواحی نام برده شده وارد می شود پس از آن نواحی قشری و زیرقشری از جمله قشر سینگولیت، هیپوتالاموس و ساختارهای

لیمبیک را بدون آن که هیچ تأثیر مهاری بر آن ها داشته باشد، تحریک می کند (ساندارام و همکاران، ۲۰۰۹). در نتیجه تحریک این نواحی مسیرهای دوپامینرژیک مزوکورتیکال که از ناحیه تگمنتوم شکمی شروع شده و به قشر پیش پیشانی می رسد و مسیر مزولیمبیک از تگمنتوم شکمی به هسته های آکامبنس، فعال می گردند (گونزالس مائسو و همکاران، ۲۰۰۸). این دو مسیر از شناخته شده ترین مسیرهای مغزی مسئول هیجان و عواطف هستند از سوی دیگر این مسیرها هدف داروهای آنتی سایکوتیک نیز می باشند که نهایتاً با کاهش دوپامین در این نواحی عواطف و هیجانات بیمار تحت تأثیر قرار گرفته و علائم منفی بروز می کند. تحریک الکتریکی با تأثیر بر مکانیسم های پتانسیل عصبی و افزایش فعالیت پیش سیناپسی همراه با دپولاریزه کردن پس سیناپسی موجب LTP<sup>۱</sup> شده و این مکانیسم به افزایش طولانی مدت انتقال دهنده های عصبی دخیل در تنظیم هیجانات و عواطف می پردازد. عدم اثربخشی تحریک الکتریکی در بهبود وضعیت عاطفی بیماران ۳۰ و ۴۰ ساله می تواند ناشی از مصرف داروهای آنتی سایکوتیک معمول یا نسل اول باشد که آنتاگونیست دوپامینی خصوصاً در مسیرهای مزولیمبیک و مزوکورتیکال هستند و به ترتیب میزان دوپامین در این گذرگاه های مغزی را چنان تحت تأثیر قرار داده اند که مکانیسم هایی همچون LTP هم نمی تواند بر کمبود آن تأثیر گذار باشد (دیویس و همکاران، ۲۰۱۴).

فقر کلامی و فقر محتوای کلام بیمار ناشی از اختلال در جریان و محتوای فکر است که از سمپتوم های اصلی اسکیزوفرنی محسوب می شود. طبق فرضیه گلوتامات

<sup>۱</sup> long term potentiation

معتقدند که کم کاری در سیستم گلوتامات باعث علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی به ویژه اختلال فکر و علائم منفی می شود. بنابراین فرض محتمل این است که تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای با تنظیم فعالیت گیرنده های mGLUR2 نه تنها به بهبود عملکرد گلوتامات می انجامد بلکه باعث بهبود علائم منفی و اختلالات تفکر در بیماران می شود. از سوی دیگر چنان چه تحقیقات نشان داده اند فعال شدن گیرنده های mGLUR2 به مقدار زیادی آزاد سازی سروتونین در پتانسیل های تحریکی خود به خودی پس سیناپسی را در سیناپس های تالاموکورتیکال کاهش می دهد. بنابراین واکنش های متقابل عملی بین گیرنده های 5HT2A و mGLUR2 ممکن است در فعالیت ضدروان پریشی آگونیست های گروه ۲ این گیرنده ها قابل اهمیت باشد (گونزالس-مائسو و همکاران، ۲۰۰۸).

با توجه به علائم ناشی از سندروم کمبود نوراپی نفرین که نه تنها به اختلال توجه و حافظه فعال منجر می شود علائمی نظیر کندی روانی حرکتی، خستگی و بی انگیزگی نیز مشاهده می شود. از سوی دیگر، انقطاع<sup>۱</sup> در مسیرهای سیناپسی شبکه ارتباطی ناحیه قشری پیشانی-آهیانه ای به بی ارادگی و بی احساسی که یکی از علائم منفی اسکیزوفرنی است می انجامد. احتمالاً مکانیسم اثر تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای در این مسیرها از طریق فرایند LTP قابل تبیین باشد (خیر و همکاران، ۲۰۱۸). تحریک آندال می تواند با تسریع و افزایش فعالیت پیش سیناپسی همراه با دپولاریزه کرده پس سیناپسی موجب LTP شود و به این ترتیب فعالیت و اثرگذاری طبیعی انتقال دهنده های عصبی مجدداً احیا

شود. جریان های خفیف مماس<sup>۲</sup> در شبکه قشری پیشانی-آهیانه ای، ارتباط و پیوند عملکردی در مدارهای نام برده را دوباره فعال می کند و این پیامد نشان دهنده اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجمه‌ای بر علائم بی ارادگی-بی احساسی بیماران است.

از سوی دیگر ناحیه مغزی مرتبط با لذت و پاداش مسیر دوپامینی مزولیمبیک است به این ترتیب که دوپامین بیشتر از آن که در تجربه مستقیم لذت نقش داشته باشد با جنبه پاداش بخشی فعالیت ها مرتبط است (اسمیت و همکاران، ۲۰۱۵). تبیین احتمالی در این زمینه می تواند بر مبنای مکانیسم LTP باشد به این صورت که افزایش اثرگذاری بلندمدت دوپامین فرد را به سمت فعالیت های لذت بخش و پاداش دهنده هدایت می کند با این وجود شاید تبیین روانشناختی فقدان لذت-بی تفاوتی اجتماعی از طریق نظریه ذهن واضح تر باشد. تحریک الکتریکی ناحیه پیش پیشانی خلفی جانبی با تاثیر بر مکانیسم های سلولی و تغییرات نوروشیمیایی باعث افزایش انعطاف پذیری نورونی و سرانجام بهبود عملکرد لوب پیشانی می شود. همچنین تجارب اجتماعی به ویژه تعاملات والد-فرزند بر تحول نظریه ذهن تاثیر به سزایی دارند بنابراین می توان در این زمینه به خانواده درمانی و آموزش روانی خانواده ها پرداخت. گروه درمانی مبتنی بر آموزش مهارت های اجتماعی یکی از روش های بهبود مهارت های اجتماعی بیماران اسکیزوفرنی است.

از سویی دیگر لوب پیشانی با عملکردهای اجرایی مغز و فرایندهای عالی شناختی مرتبط است و مناطق مختلفی از لوب فرونتال در آزمایش های اختصاصی توجه فعال می شوند. بنابراین تبیین احتمالی در مورد اثربخشی تحریک

<sup>2</sup> Tangential<sup>1</sup> Disconnectivity

آینده، فرضیه های پژوهش حاضر در قالب یک طرح گروهی آزمایشی یا نیمه آزمایشی با گروه کنترل مورد بررسی قرار بگیرد و پروتکل درمانی تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجه ای برای هر بیمار بر اساس نتایج الکتروانسفالوگرام کمی تهیه و تنظیم شود و پیگیری بلند مدت چند مرحله ای به عمل آید. همچنین مداخله بکار رفته در این پژوهش با جمعیت های دیگر به ویژه با در نظر گرفتن متغیرهای جمعیت شناختی مانند جنسیت به عنوان متغیر تعدیل کننده بررسی گردد.

بر اساس نتایج بدست آمده پیشنهاد می شود که در پژوهش های آینده، فرضیه های پژوهش حاضر در قالب یک طرح گروهی آزمایشی یا نیمه آزمایشی با گروه کنترل مورد بررسی قرار بگیرد. همچنین مداخله بکار رفته در این پژوهش با جمعیت های دیگر به ویژه با در نظر گرفتن متغیرهای جمعیت شناختی مانند جنسیت به عنوان متغیر تعدیل کننده بررسی گردد.

### سپاسگزاری

در نهایت پژوهشگران بر خود لازم می دانند از تمام بیماران حاضر در پژوهش و کادر درمانی بیمارستان شهید مدرس به ویژه آقای دکتر حمید محمدیگی، که برای انجام پژوهش زحمات فراوانی را متقبل شدند قدردانی کنند.

### References

- Agarwal, S., Shivakumar, V., Narayanaswamy, J., Sreeraj, V., Bose, A., Nawani, H., Kalmady, S., Nitsche, M. and Venkatasubramanian, G.(2019). TDCS in schizophrenia: mechanistic basis for investigative and interventional applications. Brain Stimulation:

الکتریکی مستقیم تراجمجه ای بر توجه آزمودنی ها می تواند بر اساس تاثیر تحریک الکتریکی بر مسیر نورآدرنژیکی لوکوس سرولئوس که به سمت قشر پیش پیشانی می رود، باشد. نقص توجه در اسکیزوفرنی تا اندازه ای ناشی از کم کاری مسیرهای دوپامینرژیک و نورآدرنژیکی در کورتکس فرونتال است (هومان و همکاران، ۲۰۱۱). بنابراین روندی که بتواند تاثیرگذاری انتقال دهنده های عصبی مذکور در گیرنده های پس سیناپسی طولانی تر کند می تواند به بهبود توجه بیانجامد. تحریک آندال علاوه بر کمک به فرایند سیناپتوتونز با افزایش فعالیت پیش سیناپسی همراه با دپولاریزه کردن پس سیناپسی موجب LTP می شود که همه این فرایندهای پیچیده در بهبود توجه تاثیر گذار می باشند.

### نتیجه گیری

به طور خلاصه می توان گفت نتایج مطالعه موردی حاضر در این نمونه چهارنفری نشان می دهد که استفاده از روش تحریک الکتریکی مستقیم تراجمجه ای در ترکیب با دارودرمانی بر کاهش علائم منفی آنها موثر بوده است. اما از آن جا که این پژوهش تنها بر روی چهار نفر آزمودنی اجرا شد و فاقد گروه شم یا ساختگی برای کنترل متغیرهای مزاحم بود یقیناً تعمیم پذیری این یافته ها نیازمند انجام پژوهش های بیشتری می شود. از طرف دیگر در این پژوهش اثر بخشی مداخله با توجه به متغیرهای دیگر مانند آموزش روانی بیماران انجام شناختی تکالیف، سطح تحصیلات والدین و خانواده درمانی، مورد بررسی قرار نگرفت. در حالیکه این احتمال حین دریافت تحریک وجود دارد که بعضی از این متغیرها به عنوان متغیر تعدیل کننده بر نتایج تأثیر داشته باشند. بنابراین پیشنهاد می شود که در پژوهش های

- ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing. [link]
- Berkovitch, L., Del Cul, A., Maheu, M. and Dehaene, S., 2018. Impaired conscious access and abnormal attentional amplification in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 18, pp. 835-848. [link]
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, MF., Saoud, M., Mechri, A., Poulet, E.(2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 169(7), pp.719-24. [link]
- Cosmo, C., Baptista, A.F., de Araújo, A.N., do Rosário, R.S., Miranda, J.G., Montoya, P., de Sena, E.P.(2015). A randomized, double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *PloS one*, 10(8), pp. e0135371. [link]
- Davis, M.C., Horan, W.P., Marder, S.R. (2014). Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *European Neuropsychopharmacology*, 24(5), pp. 788-99. [link]
- Farahani, H.A., Kazemi, Z., Abedi, A., Agha Mohammadi, S.(2013). *Applied Fundamentals of Individual Designs*. Tehran: psychology and art publishing. [In Persian]
- Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M.A., Rigonatti, S.P., Pascual-Leone, A.(2006). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and anxiety*, 23(8), pp.482-4. [link]
- González-Maeso, J., Ang, R.L., Yuen, T., Chan, P., Weisstaub, N.V., López-Giménez, J.F., Zhou, M., Okawa, Y., Callado, L.F., Milligan, G., Gingrich, J.A.(2008). Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*, 452(7183), pp.93. [link]
- Haljin, R.P., Withbom, S.K.(2011). *Abnormal psychology*. 5th ed. Translated by Yahya Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 12(2), p.496. [link]
- Agarwal, S.M., Bose, A., Shivakumar, V., Narayanaswamy, J.C., Chhabra, H., Kalmady, S.V., Varambally, S., Nitsche, M.A., Venkatasubramanian, G., Gangadhar B.N. (2016). Impact of antipsychotic medication on transcranial direct current stimulation (tDCS) effects in schizophrenia patients. *Psychiatry research*, 235, PP. 97-103. [link]
- Akbari, F., Talebi, M., Fathi Ashtiani, A.(2015). The effectiveness of transcranial Direct Current Stimulation of the brain (tDCS) on reducing depressive symptoms among people with Depressive Disorder. *Behavioral science*, 9(1), pp. 95-101.[In Persian]. [link]
- Aleman, A., Lincoln, T.M., Bruggeman, R., Melle, I., Arends, J., Arango, C., Kneegting, H.(2017). Treatment of negative symptoms: where do we stand, and where do we go?. *Schizophrenia research*, 186, pp. 55-62. [link]
- Alizadeh Goradel, J., Pouresmali, A., Mowlaie, M., Sadeghi Movahed, F.(2016). The effects of transcranial direct current stimulation on obsession-compulsion, anxiety, and depression of a patient suffering from Obsessive-compulsive Disorder. *Practice in Clinical Psychology*, 4(2), pp.75-80. [link]
- American Psychiatric Association.(2013).*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th SeyedMohammadi, Tehran: Ravan publishing. [In Persian].
- Hasani, J & Hadianfar, H.( 2004). The Relationship between Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia with Attention. *Iricss*, 5(3): 24-33. [ In Persian].
- Homan, P., Kindler, J., Federspiel, A., Flury, R., Hubl, D., Hauf, M., Dierks, T.(2011). Muting the voice: a case of arterial spin labeling-monitored transcranial direct current stimulation treatment of auditory verbal hallucinations. *American journal of psychiatry*, 168(8), pp. 853-4. [link]
- Hoy, K.E., Bailey, N.W., Arnold, S.L., Fitzgerald, P.B.(2015). The effect of transcranial direct current stimulation on gamma activity and

- working memory in schizophrenia. *Psychiatry research*, 228(2), pp.191-6. [link]
- Javadi, A.H., Walsh, V.(2012). Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 5(3), pp.231-41. [link]
- Kaplan, B.J.(2016). Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 58(1), pp. 78-9. [link]
- Khayyer Z, Ngaosuvan L, Sikström S, Ghaderi AH.(2018). Transcranial direct current stimulation based on quantitative electroencephalogram combining positive psychotherapy for major depression. *J Integr Neurosci*;17(2), pp. 89-96. [link]
- Kreyenbuhl, J., Buchanan, R.W., Dickerson, F.B., Dixon, L.B. ( 2009). The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophrenia bulletin*, 36(1), pp. 94-103. [link]
- Lindenmayer, J.P., Nasrallah, H., Pucci, M., James, S., Citrome, L.(2013). A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophrenia research*, 147(2), pp. 241-52. [link]
- Millan, M.J., Fone, K., Steckler, T., Horan, W.P.(2014). Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuro psychopharmacology*, 24(5), pp. 645-92. [link]
- Miranda, P.C., Lomarev, M., Hallett, M.(2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology*, 117(7), pp.1623-9. [link]
- Moradi Kelardeh, S., Yaryari, F., Abdollahi, H.(2016). Effectiveness of Transcranial direct current stimulation on Dorsolateral prefrontal cortex in cigarette craving and Stress. *Rph*, 10 (3), pp.30-37. [In Persian]. [link]
- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W.(2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. In *Supplements to Clinical neurophysiology*, 1 (56), pp. 255-276. Elsevier. [link]
- Nitsche, M.A., Paulus, W.(2011). Transcranial direct current stimulation—update 2011. *Restorative neurology and neuroscience*, 29(6), pp.463-92. [link]
- Nitsche, MA., Paulus, W.(2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), pp.1899-901. [link]
- Nitsche, MA., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C.C., Rochford, C., Nitsche, M.S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W.(2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 568(1), pp. 291-303. [link]
- Palm, U., Keiser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Reisinger, E., Baghai, T.C., Mulert, C., Padberg, F.(2009). Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4-2), pp.632-5. [link]
- Pontillo M, Costanzo F, Menghini D, Avena R, Santonastaso O, Tata MC, Vicari S.(2018). Use of transcranial direct stimulation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Clinical EEG and neuroscience*, 49(1), pp. 18-26. [link]
- Rassovsky, Y., Dunn, W., Wynn, J.K., Wu, A.D., Iacoboni, M., Hellemann, G. and Green, M.F.(2018). Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: Randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. *PloS one*, 13(5), p.e0197023. [link]
- Shiozawa, P., da Silva, M.E., Cordeiro, Q., Fregni, F., Brunoni, A.R.(2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of persistent visual and auditory hallucinations in

- schizophrenia: a case study. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 6(5), pp. 831-3. [link]
- Simas, A.(2002). *Symptoms in the mind: an introduction to descriptive sychopathology*. Philadelphia: W. B. Saunders. [link]
- Smith, R.C., Boules, S., Mattiuz, S., Youssef, M., Tobe, R.H., Sershen, H., et al.(2015). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 168, pp. 260–266. [link]
- Sundaram, A., Stock, V., Cruciani, R.A., Knotkova, H.(2009). Safety of transcranial direct current stimulation (tDCS) in protocols involving human subjects. *J Pain Manag*, 2(3), pp.285-93. [link]
- Wolkenstein, L., Plewnia, C.(2013). Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. *Biological psychiatry*, 73(7), pp.646-51. [link]