

## Effects of Occupational Therapy Interventions and Brain Stimulation on Visuospatial Memory in Adult Male Patients with Schizophrenia

Fathi Azar E<sup>1</sup>, Haghgoo H<sup>2</sup>, Nosratabadi M<sup>3</sup>, Sayadnasiri M<sup>4</sup>, Hosseinzadeh S<sup>5</sup>

### Abstract

**Purpose:** Schizophrenia is one of the most debilitating psychological disorders and one of the most common psychoses. The level of performance of these patients can be affected by cognitive disorders and especially visual-spatial memory. Cognitive rehabilitation can help improve cognitive functions. It also seems that electrical brain stimulation via transcranial direct current stimulation (TDCS) can increase the working memory of these patients. In this study, we intend to investigate the effect of occupational therapy with TDCS on visual-spatial memory function and visual learning in this group of patients.

**Methods:** The present study is an interventional study in the form of a clinical trial with a double blind, pretest-posttest design. 24 people were selected by convenient non probability sampling method and randomly assigned into the control/intervention group. The intervention was conducted in 12 sessions of 20 minutes. The anode electrode was placed on the left F3 or left Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC) region and the cathode electrode was placed in the supraorbital region on the opposite side. All participants performed 3 cognitive tasks related to visual-spatial memory in each session and also received psychosocial occupational therapy services for 30 minutes. Participants' visual-spatial memory and learning were assessed by Spatial Recognition Memory (SRM) and Paired Associate Learning (PAL).

**Results:** The results of the study showed that the application of electrical brain stimulation along with cognitive tasks and occupational therapy services can significantly increase ( $p < 0.05$ ) visual-spatial memory as well as visual learning. The results of SRM ( $P = 0.004$ ) test after the intervention were significantly different between the two groups. The results of PAL test ( $p = 0.01$ ) were also significant after the intervention.

**Conclusion:** The present study has found that if electrical stimulation is accompanied by cognitive tasks and occupational therapy, the function of visual-spatial memory and visual learning can be strengthened in a short time.

**Keywords:** Schizophrenia, Visuospatial memory, Occupational Therapy, Cognitive dysfunctions, Rehabilitation, Brain electrical stimulation

Received: 2021.01.10 Accepted: 2021.10.25

تأثیر مداخلات کاردرمانی و تحریک الکتریکی مغز بر عملکرد حافظه دیداری- فضایی در مردان بزرگسال دارای اسکیزوفرنی

الهه فتحی آذر<sup>۱</sup>، حجت اله حقگو<sup>۲</sup>، مسعود نصرت آبادی<sup>۳</sup>، محمد صیاد نصیری<sup>۴</sup>، سمانه حسین زاده<sup>۵</sup>

**هدف:** اسکیزوفرنی یکی از ناتوان کننده ترین اختلالات روان شناختی و یکی از شایع ترین سایکوزها (Psychosis) می باشد. سطح عملکرد این بیماران می تواند تحت تاثیر اختلالات شناختی و به خصوص حافظه دیداری- فضایی قرار گیرد. توانبخشی شناختی

می تواند به بهبود عملکردهای شناختی کمک کند. همچنین به نظر می رسد تحریک الکتریکی مغز (Transcranial Direct Current Stimulation; TDCS) نیز می تواند حافظه فعال این بیماران را افزایش دهد. در این مطالعه قصد داریم به بررسی اثر کاردرمانی به همراه TDCS بر عملکرد حافظه دیداری- فضایی و یادگیری دیداری در این گروه از بیماران بپردازیم.

**روش بررسی:** پژوهش حاضر از نوع مطالعه مداخله ای به صورت کارآزمایی بالینی با طرح پیش آزمون- پس آزمون دو گروهی و دو سو کور می باشد. در این پژوهش ۲۴ نفر به روش نمونه گیری غیر احتمالی در دسترس انتخاب شدند و به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. مداخله به صورت ۱۲ جلسه ۲۰ دقیقه ای برگزار شد. الکتروود آند در منطقه F3 یا همان DLPFC چپ و الکتروود کاتد روی منطقه سوپرا اوربیتال (Supra Orbital) سمت مقابل قرار داده شد. تمام شرکت کنندگان هر جلسه ۳ تمرین شناختی مربوط به حافظه دیداری - فضایی انجام دادند و همچنین به مدت ۳۰ دقیقه خدمات کاردرمانی روانی- اجتماعی دریافت کردند. عملکرد حافظه دیداری - فضایی بیماران به وسیله دو آزمون حافظه شناسایی فضایی (Spatial Recognition Memory; SRM) و یادگیری وابسته زوجی (Paired Associate Learning; PAL) مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته ها:** نتایج مطالعه نشان داد که استفاده از تحریک الکتریکی مغز به همراه تمرینات شناختی و خدمات کاردرمانی می تواند باعث افزایش معنادار ( $p < 0.05$ ) عملکرد حافظه دیداری- فضایی و همچنین یادگیری دیداری شود. نتایج SRM ( $p = 0.04$ ) بعد از مداخله بین دو گروه تفاوت معنادار داشت. نتایج تست PAL ( $p = 0.01$ ) نیز بعد از مداخله معنادار شد.

**نتیجه گیری:** در این مطالعه مشخص شد که در صورت همراهی تحریک الکتریکی با تمرینات شناختی و کاردرمانی، می توان در مدت کوتاهی عملکرد حافظه دیداری- فضایی و یادگیری دیداری را تقویت نمود.

**کلمات کلیدی:** اسکیزوفرنی، حافظه دیداری- فضایی، کاردرمانی، اختلالات شناختی، توانبخشی، تحریک الکتریکی مغز

**نویسنده مسئول:**، حجت اله حقگو، [h.haghgoo@yahoo.com](mailto:h.haghgoo@yahoo.com) ORCID: 0000-0001-6136-2417

آدرس: اوین، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، گروه کاردرمانی

۱- کارشناس ارشد گروه کاردرمانی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، تهران، ایران

۲- استادیار گروه کاردرمانی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، تهران، ایران

۳- استادیار گروه روانشناسی سلامت، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، تهران، ایران

۴- استادیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، تهران، ایران

۵- استادیار گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، تهران، ایران

## مقدمه

اسکیزوفرنیا از ناتوان کننده ترین اختلالات سایکوتیک (Psychotic) است که با علت نامعلوم و تظاهرات گوناگون در تفکر، احساسات، رفتار، عملکرد اجتماعی و شغلی فرد شناخته می شود. این بیماری معمولاً مزمن می باشد و سیر آن شامل مراحل مقدماتی، فعال و باقیمانده است. علائم بیمار در مرحله فعال معمولاً شامل توهم، هذیان و اغتشاش تفکر است؛ مراحل مقدماتی و باقی مانده با اشکال تخفیف یافته ی علائم مرحله فعال مشخص می شوند، از قبیل باورهای غیر عادی، تفکر سحرآمیز و همچنین نقائصی در مراقبت از خود و روابط بین فردی (۱).

علائم بیماری در کنار اختلالات شناختی باعث ایجاد ناتوانی جدی می شود. در واقع اختلالات شناختی از نشانه های اولیه بیماری و به خصوص پیش بینی کننده نتیجه درمان هستند (۲، ۳). اختلالات شناختی در اسکیزوفرنی بسیار رایج می باشند طوری که در مراحل اولیه و حتی قبل

از آغاز درمان دارویی، قابل تشخیص هستند و در طول دوره بیماری نیز باقی می ماند (۴، ۵). اختلالات شناختی از جمله حافظه، توجه و عملکرد اجرایی همراه با سیر بیماری اسکیزوفرنی از حاد به مزمن احتمالاً شدت بیشتری پیدا می کند (۴). شایع ترین و شدیدترین نقص شناختی که در این بیماران مشاهده می شود اختلال در حافظه می باشد. آنها در به خاطر آوردن اطلاعات، به یادآوردن و رعایت کردن مقررات مشکل دارند و یا نمی توانند اطلاعات حاصل از تجارب گذشته را به درستی به خاطر بیاورند و از آن ها تجربه کسب کنند (۶، ۷). به نظر می رسد حافظه دیداری - فضایی (Visuospatial Memory) نسبت به حافظه شنیداری، تاثیر بیشتری بر ظرفیت عملکردی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در محیط های شغلی، مدرسه و موقعیت های اجتماعی دارد (۸). حافظه دیداری - فضایی معمولاً به عنوان مجموعه ای از فرآیندهای پردازشی برای نگهداری و دستکاری اطلاعات بینایی و فضایی تعریف می شود که

تحریک پذیری مغز بر روی پلاستیسیته سیناپس اثر می‌گذارد.

نتایج مطالعاتی که در رابطه با تاثیر تحریک الکتریکی مغز بر علائم (به خصوص توهمات شنوایی) بیماری اسکیزوفرنی انجام شده است حاکی از کاهش علائم مثبت و منفی بعد از دریافت TDCS می‌باشد (۲۱،۲۲). Brunelin و همکاران (۲۱) در مطالعه ای دو سو کور و موازی به بررسی تاثیر ۵ جلسه تحریک الکتریکی آنودال (Anodal TDCS) بر شدت توهمات شنوایی و علائم عمومی ۳۰ فرد مبتلا به اسکیزوفرنی پرداختند. در گروه کنترل، علی‌رغم قرار دادن الکترودها بر روی سر، تحریک الکتریکی اعمال نمی‌شود. در هر جلسه درمانی، ۲ بار تحریک الکتریکی با شدت جریان ۲ میلی‌آمپر به مدت ۲۰ دقیقه و با فاصله زمانی حداقل ۳ ساعت، اعمال شد. نتایج حاکی از آن بود که توهمات شنوایی گروه مداخله نسبت به گروه کنترل ۳۱ درصد کاهش پیدا کرده و علائم مثبت و منفی نیز در گروه مداخله بهبود یافته بود اما در حیطه های خودبزرگ بینی و بی‌نظمی تغییری ایجاد نشده بود (۲۱). در مطالعه ای دیگر Bose و همکاران (۲۲) به بررسی تاثیر ۵ جلسه TDCS بر بینش افراد از بیماری خود و شدت توهمات، در ۲۱ فرد مبتلا به اسکیزوفرنی پرداختند. در هر جلسه ۲ مرتبه تحریک الکتریکی با شدت جریان ۲ میلی‌آمپر به مدت ۲۰ دقیقه اعمال شد. نتایج حاکی از آن بود که بینش افراد به طور قابل توجهی افزایش یافته بود و توهمات نیز به طور چشمگیری کاهش پیدا کرده بودند و همچنین افزایش بینش ارتباط مستقیمی با کاهش شدت توهمات داشت (۲۲). با توجه به نتایج این مطالعات به نظر می‌رسد که استفاده از تحریک الکتریکی مغز در این گروه از بیماران ایمن است و منجر به تشدید علائم نمی‌گردد بلکه در واقع می‌تواند به کاهش علائم مثبت و منفی نیز کمک کند.

در سال‌های اخیر بررسی تغییرات شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پس از دریافت تحریک الکتریکی مورد توجه محققین قرار گرفته است. علی‌رغم اهمیت حافظه دیداری-فضایی بر عملکرد این گروه از بیماران، تا به حال مطالعات محدودی به بررسی اثر تحریک الکتریکی مغز بر این نوع از حافظه پرداخته است. همچنین نتایج این تحقیقات نیز در تضاد با هم هستند و در جلسات محدود و حجم نمونه کوچک انجام شده است و از اعتبار بالایی

طیف وسیعی از عملکردهای شناختی مانند جهت‌گیری و حرکت در محیط، به یاد آوردن محل اشیاء و رویدادها را پایه‌ریزی می‌کند (۹). به طور کلی این حافظه با نگهداری و پردازش اطلاعاتی که دیگر در محیط اطراف وجود ندارد به ایجاد یک نمای بصری یکپارچه از جهان کمک می‌کند (۱۰). به دلیل تاثیر نقایص حافظه دیداری - فضایی بر تمامی ابعاد زندگی، ارتقای سطح این عملکردها به کسب استقلال نیز کمک می‌کند (۱۱) که هدف نهایی کاردرمانی است.

در حالی که مکانیسم اصلی اختلالات شناختی اسکیزوفرنی نامعلوم است، عدم ارتباط شبکه‌های عصبی به عنوان مدلی جهت توجیه اختلالات شناختی در حال گسترش است (۱۲). اعتقاد بر این است که نوروپلاستی سیتی (Neuroplasticity) غیرعادی دلیل این عدم ارتباط است و بنابراین نقشی کلیدی در نقائص شناختی بیماری اسکیزوفرنی دارد (۱۳). تحقیقات نشان می‌دهند که تحریک الکتریکی مغز باعث ایجاد تغییراتی واقعی و قابل اندازه‌گیری در عملکرد مدارهای عصبی و نوروپلاستی سیتی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی می‌گردد (۱۴-۱۶). یک تکنیک غیرتهاجمی رایج، تحریک الکتریکی فرا جمجمه‌ای مغز (Transcranial Direct Current Stimulation; TDCS) می‌باشد. استفاده از TDCS بسیار ساده می‌باشد و حس ایجاد شده در فرد گذرا و ملایم می‌باشد به طوری که علی‌رغم استفاده گسترده آن تا به امروز هیچ اثر منفی، یا عوارض جانبی از آن ثبت نشده است. TDCS یک مداخله تعدیل‌کننده نورونی است که از طریق الکترودها جریان الکتریکی مثبت (آنودال) یا منفی (کاتودال) به پوست سر اعمال می‌کند. الکترودها باعث افزایش تحریک پذیری قشری و الکترودها کاتد منجر به کاهش تحریک پذیری قشر مغز می‌گردد. جریان تولید شده زیر آستانه است و نمی‌تواند در یک نرون پتانسیل عمل ایجاد کند بلکه الگوی فعالیت نرون‌های فعال را با نزدیک کردن آن‌ها به آستانه پتانسیل عمل تغییر می‌دهد (۱۷،۱۸). مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از TDCS می‌تواند منجر به افزایش جریان خون مغزی و ارتباط بیشتر نواحی مختلف مغز شود (۲۰، ۱۹). Nitsche و همکاران (۱۸) در مطالعه خود نشان دادند که با قرار دادن الکترودهای سطحی TDCS در نواحی مختلف سر می‌توان تحریک پذیری مغز را تغییر داد، تغییر

معیارهای ورود شرکت کنندگان به مطالعه عبارتند از: تشخیص اسکیزوفرنی توسط روانپزشک بر اساس معیارهای ویرایش پنجم راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی، محدوده سنی ۲۵ تا ۵۵ سال، گذشت حداقل یک سال از بستری شدن، داشتن نمره ی Z بین +۱ تا -۱ در زیر آزمون غربالگری حرکتی (The Motor Screening Test; MOT) از آزمون CANTAB و داشتن نمره ی بالاتر از ۲۲ در آزمون بررسی وضعیت شناختی (Mini-Mental State Examination; MMSE) (۲۶).

برای اطمینان از همکاری کامل شرکت کنندگان، افراد دارای هذیان از مطالعه حذف شدند. سایر معیارهای خروج از مطالعه شامل این موارد بود: تغییر رژیم دارویی طی یک ماه گذشته و یا در مدت انجام مداخله، بیماری که سابقه الکتروشوک داشته باشند، بیماری که مشکلات پوستی اعم از ساییدگی، خراش های پوستی بر ناحیه ی مورد نظر در سر داشته باشند (چون باعث اختلال در تحریک الکتریکی بر ناحیه ی مورد نظر می شود)، بیماری که بر اساس اطلاعات پرونده، سابقه بیماری های مزمن نورولوژیک به خصوص سکنه مغزی، ضربه مغزی، صرع، پارکینسون، آلزایمر و رادیکولوپاتی یا اختلال اسکلتی عضلانی به خصوص اختلال حرکتی در اندام فوقانی داشته باشند و مصرف داروهایی که عملکرد TDCS را تحت تاثیر قرار می دهند (طبق پیوست ۱) (۲۷).

مداخله به صورت ۱۲ جلسه ۲۰ دقیقه ای انجام شد (یک روز در میان - هر روز ۲ مرتبه با فاصله زمانی ۳ ساعت) (۲۱، ۲۲). در این مطالعه برای ایجاد تحریکات الکتریکی مغزی از دستگاه TDCS دو کاناله NeuroStim 2 از شرکت ایرانی مدینا طب استفاده شد. الکتروود آند بر اساس سیستم بین المللی EEG 10-20 در منطقه F3 یا همان Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC) چپ و الکتروود کاتد روی منطقه سوپرا اوربیتال سمت مقابل قرار داده شد. تحریک الکتریکی با شدت ۲ میلی آمپر جریان مستقیم از طریق الکتروودهای آنودال اسفنجی آغشته به محلول سرم فیزیولوژی، به ابعاد ۳۵ سانتی متر مربع بر روی قشر F3 اعمال شد. در گروه کنترل (شم) افراد تنها در ۳۰ ثانیه اول تحریک الکتریکی دریافت کردند و پس از آن جریان قطع شد. این کار برای از بین بردن تفاوت در حس آغاز تحریک الکتریکی بین گروه مداخله و کنترل انجام گرفت (۱۸). افراد هر جلسه از لحاظ ظاهری همچون

برخوردار نیستند. با توجه به تاثیر این نوع حافظه بر زندگی روزمره و طولانی بودن پروسه توانبخشی شناختی (۲۵-۲۳)، یافتن یک درمان کمکی جهت سرعت بخشیدن به درمان های رایج امری ضروری به نظر می رسد. در این تحقیق به بررسی تاثیر ۱۲ جلسه TDCS آنودال به همراه تمرینات توانبخشی بر عملکرد حافظه دیداری - فضایی افراد مبتلا به اسکیزوفرنی پرداختیم.

### روش بررسی

عملکرد حافظه دیداری - فضایی بیماران به وسیله ی مجموعه تست های شناختی CANTAB (The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)، قبل و بعد از مداخله مورد ارزیابی قرار گرفت. فرضیه مطالعه حاضر اثربخشی تحریک الکتریکی مغز بر بهبود حافظه دیداری- فضایی و یادگیری دیداری در افراد دارای اسکیزوفرنی می باشد.

این مطالعه از نوع مداخله ای به صورت کارآزمایی بالینی با طرح پیش آزمون- پس آزمون دو گروهی با گمارش تصادفی و دو سو کور می باشد. شرکت کنندگان و درمانگر ارزیابی کننده نسبت به گروه های مطالعه کور بودند. پس از آشنایی افراد با اهداف و ویژگی های تحقیق، در صورت موافقت، فرم رضایت نامه را امضا کردند. به داوطلب اطمینان داده شد که این تحقیق هیچ گونه مشکل جسمی یا روانی برای فرد ایجاد نخواهد کرد و در عین حال در هر مرحله از تحقیق می تواند از ادامه همکاری خودداری نماید و تمام اطلاعات فردی و پزشکی وی محرمانه باقی خواهد ماند. بر اساس اطلاعات کسب شده از مطالعات پیشین و با در نظر گرفتن سطح معناداری ۰.۹۵٪ و توان ۰.۸۰٪، با استفاده از فرمول  $n = \frac{[2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2]S^2}{d^2}$  حجم نمونه در هر گروه با توجه به جاگذاری اعداد ۱۵  $\approx 14/81$  =  $\frac{[2(2+1.8)^2]1.66^2}{2^2}$ ، ۱۵ نفر تعیین شد. اما در نهایت با توجه به معیارهای ورود و خروج و همچنین محدودیت فعالیت در بخش های آموزشی بیمارستان، ۲۴ نفر از بین مردان دارای اسکیزوفرنی بستری در بیمارستان روانپزشکی رازی تهران که در مرحله باقی مانده بیماری بودند به روش نمونه گیری غیر احتمالی در دسترس قضاوتی انتخاب شدند و به صورت تصادفی از طریق وب سایت Random.org به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند.

پایایی داخلی کل آن ۰/۸۱ گزارش شده است. آزمون بررسی مختصر وضعیت شناختی فارسی با نقطه برش (Cut Off Point) ۲۲ قابلیت و پایایی مناسبی جهت افتراق افراد مبتلا به دمانس در ایران دارد (۲۶). از این آزمون جهت ورود بیماران به مطالعه استفاده شد.

### زیر آزمون غربالگری حرکتی (MOT)

ارزیابی ادراکی حرکتی یا غربالگری حرکتی، بخشی از مجموعه تست شناختی CANTAB می باشد که برای آرام کردن آزمودنی و آشنایی وی با کامپیوتر و صفحه لمسی به صورت بازی به فرد آموزش داده می شود. ابتدا به فرد آموزش داده می شود که با انگشت سبابه روی یک ضربدر که در صفحه ظاهر می شود، اشاره کند (آن را لمس کند). در صورتی که نمره ی Z فرد بین +۱ تا -۱ باشد فرد ملاک ورود به آزمون کانتب را دارد و در غیر این صورت نشان دهنده ی این است که فرد مشکلات درک دیداری یا شنیداری دارد (۲۹). مانند MMSE از این مقیاس نیز جهت ورود شرکت کنندگان به مطالعه استفاده شد.

### تست CANTAB

آزمون CANTAB مجموعه ای از آزمون های عصب روان شناختی کامپیوتری است که در دانشگاه کمبریج ساخته شده است و برای ارزیابی مؤلفه های شناخت به ویژه آن هایی که با مناطق پیشانی و گیجگاهی میانی مرتبط هستند، بکارگرفته می شود. این مجموعه متشکل از ۲۲ آزمون عصب روان شناختی در حوزه شناختی، نظیر مهارت حرکتی، توجه دیداری، حافظه دیداری/ فضایی و حافظه کاری، تصمیم گیری، کنترل پاسخ، کارکرد اجرایی و توجه می باشد (۲۹). از زیر آزمون MOT این تست جهت ارزیابی ادراکی حرکتی بیماران قبل از ورود به مطالعه استفاده شد. قبل و بعد از مداخله، دو زیر آزمون حافظه شناسایی فضایی (Spatial Recognition Memory; SRM) و یادگیری وابسته زوجی (Paired Associate Learning; PAL) به ترتیب جهت ارزیابی حافظه دیداری- فضایی و یادگیری دیداری استفاده شدند. در پژوهش حاضر از نسخه اورجینال این تست ها استفاده شد و دستورالعمل های هر تست توسط محقق بصورت شفاهی به شرکت کنندگان توضیح داده شد و پس از آن هر تست یک بار به صورت آزمایشی تمرین شد.

مشکلات پوستی اعم از ساییدگی، خراش های پوستی و قرمزی بررسی می شدند.

شرکت کنندگان هر دو گروه هر روز از خدمات کاردرمانی، روان شناسی و هم چنین کارگاه های توانبخشی (حرفه آموزی) استفاده می کردند. بعد از ورود به مطالعه، فقط کاردرمانی روزانه شرکت کنندگان متوقف شد و تمام افراد حاضر در پژوهش طبق پروتکل مطالعه از خدمات کاردرمانی استفاده کردند. تمام بیماران همزمان با دریافت اولین دوره تحریک الکتریکی، ۳ تمرین شناختی مربوط به حافظه دیداری - فضایی انجام دادند. هر تمرین ۵ مرحله داشت و هر مرحله ۲ بار تکرار می شد. تمرین اول به خاطر سپردن ترتیب کارت های دیدآموز و سپس پیدا کردن کارت هایی بود که محل قرارگیریشان تغییر کرده بود. تمرین دوم به خاطر سپردن کارت ها و سپس نام بردن کارت های حذف شده بود و تمرین سوم به خاطر سپردن کارت ها و سپس نام بردن کامل آن ها بود. تعداد کارت ها از ۴ عدد آغاز شد و با پیشرفت به مرحله بعد یک کارت اضافه می گردید طوری که در مرحله ۵ تمرینات با ۹ کارت انجام شد. همچنین شرکت کنندگان در هر جلسه پس از دریافت دومین دوره تحریک الکتریکی، خدمات رایج کاردرمانی انفرادی شامل بازی های رومیزی، بازی های حافظه با کارت، ساخت اورینگامی و ۱ جلسه گروه درمانی جهت بهبود توجه و حافظه دریافت کردند. ارائه تحریک الکتریکی، انجام تمرینات شناختی و خدمات کاردرمانی توسط یک کاردرمانگر دوره دیده و با تجربه در زمینه TDCS انجام شد. یک روز پس از اتمام دوره درمان، شرکت کنندگان مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفتند. آنالیز های این مطالعه در نرم افزار SPSS Statics IMB نسخه ۲۳ انجام شد. جهت آنالیز داده های پارامتریک از آزمون های t مستقل، زوجی و واریانس با طرح ترکیبی استفاده شد. همچنین داده های غیر پارامتریک، با آزمون های من ویتنی، ویلکاکسون و کروسکال والیس بررسی شدند.

### ابزارهای اندازه گیری

#### بررسی مختصر وضعیت شناختی (MMSE)

این پرسشنامه به ارزیابی عملکرد های شناختی چون جهت یابی، زبان، توجه و تمرکز، محاسبه، یادآوری، ساخت و ادراک می پردازد (۲۸). این آزمون قادر به تمایز افراد دچار دمانس و سالم در جامعه ی ایرانی می باشد و

### زیر آزمون حافظه شناسایی فضایی (SRM)

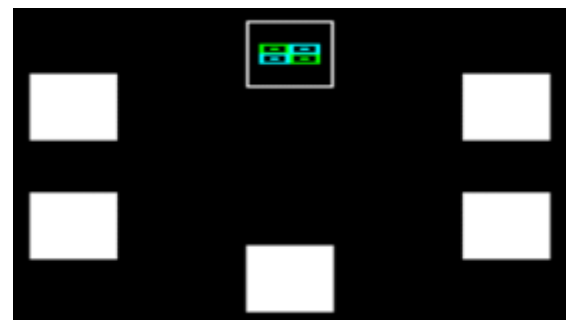
این تست جهت ارزیابی حافظه فضایی می باشد و الگوی گزینه ای دارد. این تست به اختلال عملکرد لوب فرونتال (Frontal Lobe) حساس می باشد. در مرحله نمایش، یک مربع سفید در ۵ محل متفاوت بر روی صفحه نمایش نشان داده می شود. در هر بار، مربع در یک قسمت از صفحه ظاهر می شود که فرد باید آن محل را به خاطر سپرده و در مرحله تشخیص به یاد بیاورد. در مرحله تشخیص، مربع با ترتیب معکوس در همان ۵ محل قبلی ظاهر می شود اما این بار، یک مربع مشابه نیز همراه با مربع اصلی ظاهر خواهد شد. فرد باید مربعی را انتخاب کند که قبلا در مرحله نمایش دیده بود و مربع نادرست را نادیده بگیرد (شکل ۱) (۲۹). در این مطالعه تعداد پاسخ های صحیح به عنوان معیار تغییر انتخاب شد. هر چه تعداد پاسخ های صحیح فرد در آزمون بیشتر باشد، نمره بالاتری به دست می آورد. نمره بالاتر، نشانگر عملکرد بهتر است.



شکل ۱: مرحله تشخیص در تست SRM

### زیر آزمون یادگیری وابسته زوجی (PAL)

تست PAL جهت ارزیابی حافظه دیداری و یادگیری دیداری می باشد. به تغییرات عملکردی لوب تمپورال (Temporal Lobe) حساس است. جعبه ها روی صفحه نشان داده می شوند و به صورت تصادفی باز می شوند. داخل آن ها یک الگو قرار دارد. (شکل ۲).



شکل ۲: تست PAL در حال نشان دادن یک الگو

این شکل ها یکی پس از دیگری وسط صفحه نمایش ظاهر می شوند فرد باید جعبه ای را که شکل درون آن قرار داشت، لمس کند. در این مطالعه میانگین تلاش ها تا پاسخ صحیح به عنوان معیار تغییر انتخاب شد. این معیار با تقسیم تعداد کل تلاش ها بر مراحل تکمیل شده به دست می آید. هر چه نمره این معیار پایین تر باشد نشان دهنده عملکرد بهتر فرد در آزمون است (۲۹).

### یافته ها

اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان در جدول ۱ آمده است. با توجه به نتایج آزمون شاپیرو-ویلک، حافظه شناسایی فضایی یک متغیر با توزیع نرمال (۰/۰۲) و یادگیری وابسته زوجی یک متغیر با توزیع غیرنرمال (۰/۰۵۵) می باشد. جهت بررسی نتایج حافظه شناسایی فضایی از آزمون های t زوجی، t مستقل و آزمون واریانس با طرح ترکیبی استفاده شد. نتایج یادگیری وابسته زوجی با آزمون های من ویتنی، ویلکاکسون و کروسکال والیس بررسی گردید.

همه شرکت کنندگان در مطالعه حاضر مرد بودند. گروه-ها از نظر سن، نمره MOT و مدت زمان پذیرش همسان بودند. در رابطه با آزمون SRM، نتیجه آنالیز واریانس با طرح ترکیبی نشان می دهد که تعامل گروه و زمان ( $F=9/216$  و  $df=1$  و  $p=0/006$ ) معنادار است بدین معنی که در کل، نتایج دو گروه مداخله و کنترل با هم تفاوت معنی داری داشتند و مداخله همراه با تحریک الکتریکی آنودال بر بهبود و افزایش حافظه دیداری- فضایی اثرگذار بوده است (جدول ۲). نتایج آزمون های تعقیبی حاکی از افزایش میانگین نمرات و عملکرد بهتر شرکت کنندگان هر دو گروه بعد از مداخلات است اما میزان این افزایش در گروه مداخله بسیار بیشتر است. تفاوت میانگین نمرات گروه مداخله در دو بازه زمانی قبل و بعد از مداخله، معنادار شده است ( $p=0/004$ ) در حالی که در گروه کنترل تغییرات ایجاد شده معنادار نبوده است. همچنین تفاوت میانگین نمرات دو گروه، بعد از مداخله معنادار است ( $p=0/016$ ) در حالی که قبل از مداخله، تفاوت معناداری نداشتند (جدول ۳). در رابطه با نتایج PAL، نتایج آنالیز کروسکال والیس ( $p=0/012$ ) حاکی از تفاوت معنادار بین دو گروه پس از مداخله می باشد. میانگین تعداد دفعات تلاش برای رسیدن به پاسخ صحیح، در هر دو گروه به خصوص گروه

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان

متغیر	گروه مداخله (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه کنترل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)
سن (سال)	۴۶/۶۷ $\pm$ ۵/۱۷	۴۵/۰۰ $\pm$ ۸/۱۰
مدت بستری (سال)	۵/۹۲ $\pm$ ۱/۶۲	۶/۵۸ $\pm$ ۲/۶۴
MMSE	۲۸/۹۲ $\pm$ ۱/۱۶	۲۶/۵۸ $\pm$ ۳/۳۱
MOT (نمره Z)	۰/۱۰ $\pm$ ۰/۷۱	-۰/۱۳ $\pm$ ۰/۶۰

بررسی مختصر وضعیت شناختی (Mini- Mental State Examination; MMSE)، غربالگری حرکتی (The Motor Screening Test; MOT)

جدول ۲: نتایج آنالیز واریانس با طرح ترکیبی نمرات آزمون SRM

متغیر	منبع	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	p- مقدار
حافظه شناسایی فضایی	زمان	۳۱/۶۸۷	۱	۳۱/۶۸۷	۱۴/۵۸۷	۰/۰۰۱*
	گروه	۲۵/۵۲۱	۱	۲۵/۵۲۱	۱/۹۵۴	۰/۱۷۶
	تعامل زمان و گروه	۲۰/۰۲۱	۱	۲۰/۰۲۱	۹/۲۱۶	۰/۰۰۶*

$p < 0.05$  سطح معناداری، حافظه شناسایی فضایی (Spatial Recognition Memory; SRM)

جدول ۳: مقایسه میانگین نمرات آزمون SRM

متغیر	قبل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	بعد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	p- مقدار
مداخله	۱۲/۵۸ $\pm$ ۳/۱۴	۱۵/۵۰ $\pm$ ۲/۲۷	۰/۰۰۴*
کنترل	۱۲/۴۲ $\pm$ ۲/۷۱	۱۲/۷۵ $\pm$ ۲/۸۳	۰/۲۶۶
p- مقدار	۰/۸۹۱	۰/۰۱۶*	

سطح معناداری  $p < 0.05$ ، حافظه شناسایی فضایی (Spatial Recognition Memory; SRM)

جدول ۴: مقایسه میانگین نمرات آزمون PAL

یادگیری وابسته زوجی	قبل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	بعد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	p- مقدار
مداخله	۳/۶۹ $\pm$ ۰/۸۷	۲/۷۳ $\pm$ ۱/۰۴	۰/۰۱۵
کنترل	۳/۹۹ $\pm$ ۰/۸۰	۳/۶۲ $\pm$ ۰/۷۰	۰/۰۵۶
p- مقدار	۰/۴۱۳	۰/۰۳۷	

سطح معناداری  $p < 0.05$ ، یادگیری وابسته زوجی (Paired Associate Learning; PAL)

الکتریکی آنودال بر عملکرد گروه مداخله در یادگیری وابسته زوجی می باشد.

#### بحث و نتیجه گیری

هدف این مطالعه بررسی اثربخشی کاردرمانی و تمرینات شناختی مربوط به حافظه دیداری- فضایی همراه با

مداخله کاهش یافته است. همچنین میانگین تعداد تلاش ها در دو گروه بعد از مداخله تفاوت معنادار دارد. میانگین تعداد تلاش ها در گروه مداخله، قبل و بعد از مداخله تفاوت معنادار ( $p = 0.015$ ) دارد در حالی که تفاوت میانگین گروه کنترل ( $p = 0.056$ ) معنادار نشده است (جدول ۴). این نتایج نشان دهنده تاثیر مثبت مداخلات همراه با تحریک

برای عدم معناداری باشد. در حالی که در گروه مداخله با بازه زمانی کوتاه همراه شدن مداخله کاردرمانی با TDCS اثرات آن را بر بهبود عملکرد حافظه معنادار کرده است.

تغییرات نمرات SRM و PAL در گروه مداخله معنادار بودند و این نتایج از فرضیه مطالعه پشتیبانی می کند. این بدان معنی است که TDCS همزمان با کاردرمانی در بهبود مهارت های دیداری - فضایی موفق بوده و زمان مورد نیاز برای افزایش این مهارت ها را کاهش داده است. نتایج تحقیق پیش رو از نظر بهبود عملکرد حافظه و یادگیری، با یافته های Hoy (۳۸)، Vercammen (۴۰) و Papazova (۴۱) همسو می باشد. Hoy و همکاران (۳۸) به بررسی تاثیر ۳ جلسه TDCS بر حافظه فعال پرداختند. طی هر جلسه سه مرتبه، ۱۳۰ بار تمرین حافظه دیداری N-Back با حروف الفبا انجام شد. نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که تحریک الکتریکی ۲ میلی آمپر باعث افزایش معنادار در عملکرد حافظه فعال و فعالیت گاما می شود (۳۸). در مطالعه Hoy و همکاران (۳۸) ملاک تغییر، عملکرد فرد در تمرین N-Back بود که طی ۳ جلسه تکرار شده بود. این موضوع می تواند روی نتایج ارزیابی نهایی تاثیر بگذارد به همین دلیل در مطالعه پیش رو جهت کاهش تاثیر تمرین در عملکرد نهایی شرکت کنندگان، ۳ تمرین مجزا با هدف تقویت حافظه دیداری - فضایی توسط محقق طراحی گردید و حین جلسات مداخله از ابزارهای ارزیابی (PAL و SRM) استفاده نشد.

Vercammen و همکاران (۴۰) در تحقیق خود به بررسی تاثیر یک جلسه TDCS آنودال بر روی یادگیری ارتباطی احتمالی پرداختند. نتایج نشان داد گروهی از افراد دارای اسکیزوفرنی که در ارزیابی های اولیه ظرفیت یادگیری خوبی داشتند، عملکرد بهتری در ارزیابی نهایی داشتند، هر چند این تغییرات معنادار نبود (۴۰). در مطالعه حاضر، نمرات PAL به طور معناداری افزایش پیدا کرده است. علت این تفاوت را می توان در تعداد بیشتر جلسات درمان با TDCS (۱۲ جلسه) و وجود خدمات کاردرمانی دانست. Papazova و همکاران (۴۱) به بررسی تاثیر یک جلسه تحریک الکتریکی شام و یک جلسه تحریک الکتریکی آنودال با ترتیب تصادفی بر عملکرد حافظه کاری افراد دارای اسکیزوفرنی پرداختند. شرکت کنندگان تحریک الکتریکی را در دو گروه با شدت جریان ۱ میلی آمپر و ۲ میلی آمپر دریافت کردند. نتایج بدون در نظر گرفتن شدت جریان

TDCS آنودال بر عملکرد حافظه دیداری - فضایی در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی بستری در بیمارستان روانپزشکی رازی در شهر تهران بود.

شناخت یک شبکه عصبی است و ارتباط بین سلول های عصبی (سیناپس) در این شبکه، نقش اساسی در عملکردهای شناختی دارد. تحقیقات نشان داده که تکنیک های درمانی، مانند درمان توانبخشی شناختی، با افزایش حجم ماده خاکستری و تغییر الگوی فعالیت مغز باعث تسهیل این ارتباطات می شوند (۳۲-۳۰) برای مثال Dale و همکاران (۳۳) نشان دادند که ۵۰ ساعت تمرین شناختی کامپیوتری در افراد دارای اسکیزوفرنی می تواند باعث افزایش فعالیت موج مغزی گاما در منطقه DLPFC چپ و بهبود عملکردهای اجرایی شود. همچنین Wexler و همکاران (۳۴) نشان دادند که تمرینات شناختی مربوط به حافظه کلامی در افراد دارای اسکیزوفرنی طی ۱۰ هفته باعث بهبود عملکرد حافظه و افزایش فعالیت منطقه IFC (Inferior Frontal Cortex) چپ شده است (۳۴). از طرفی TDCS نیز با اصلاح مکانیسم های عصبی که مسئول فعالیت یا بازداری سلول ها هستند، یادگیری و حافظه را تسهیل می کند (۳۵). قطب مثبت یا آند باعث فعالیت بیشتر در سلول های عصبی و قطب منفی یا کاتد باعث بازداری عملکرد سلول های عصبی زیر الکتروود می شود (۳۶، ۳۷). Hoy و همکاران (۳۸) در مطالعه خود نشان دادند که تحریک الکتریکی مغز می تواند فعالیت موج مغزی گاما و عملکرد شناختی را در افراد دارای اسکیزوفرنی افزایش دهد. بنابراین به نظر می رسد تحریک الکتریکی مغز و تمرینات شناختی هر دو موجب افزایش فعالیت قسمت هایی از مغز، تسهیل ارتباطات عصبی و در نهایت بهبود عملکردهای شناختی می شوند (۳۸).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که خدمات کاردرمانی و تمرینات شناختی به همراه TDCS آنودال می تواند عملکرد حافظه دیداری و یادگیری دیداری را در زمان کوتاهی بهبود بخشد. نتایج مطالعات Shimada (۳۹) و Wykes (۲۳) نشان داد که بعد از دریافت ۳ ماه خدمات کاردرمانی تغییرات معناداری در عملکرد شناختی افراد دارای اسکیزوفرنی رخ داده است. در مطالعه حاضر نیز بهبود در عملکرد حافظه مشاهده می شود اما میزان تغییر معنادار نیست. به نظر می رسد مدت زمان کوتاه تر ارائه مداخلات کاردرمانی بدون دریافت مداخله مکمل می تواند عاملی



جهت ارایه تحریک الکتریکی منطقه فرونتو تمپورال (Frontotemporal) می باشد که معمولا برای کاهش علائم منفی و توهمات شنیداری پیشنهاد می شود (۴۶). همچنین در مطالعاتی که بر روی افراد سالم و افراد مبتلا به آلزایمر انجام گرفته مشخص شد که TDCS می تواند حافظه بینایی این افراد را به طور چشمگیری افزایش دهد (۴۸، ۴۷). با این حال محل اعمال تحریک الکتریکی در هر دو مطالعه با محل الکتروگذاری پژوهش پیش رو متفاوت است.

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که TDCS، به عنوان یک درمان کمکی با پارامترهای استفاده شده در این مطالعه، می تواند حافظه دیداری - فضایی و یادگیری را در افراد دارای اسکیزوفرنی تقویت کند. در واقع TDCS می تواند یک بستر عصبی برای تسهیل تکنیک های توانبخشی فراهم کند. پیشنهاد میشود اثرگذاری این پروتکل در عملکردهای شناختی پیچیده تر و سطح بالاتر نیز بررسی شود. به دلیل حساسیت ها و محدودیت های موجود در بخش های آموزشی - درمانی بیمارستان، قادر به فعالیت در بخش بانوان نبودیم، همچنین محدود بودن تعداد بیماران بستری در بخش ها باعث کوچک شدن تعداد نمونه ها در هر گروه شد. محدودیت مهم دیگر مربوط به بررسی اثرات طولانی مدت پروتکل پیش رو می باشد که به دلیل تغییرات بخش های آموزشی امکان پذیر نبود. واضح است که تحقیقات بیشتر در این زمینه ضروری است. پیشنهاد میشود در مطالعات آینده تاثیر این درمان مکمل بر فعالیت های روزمره زندگی که نیازمند حافظه دیداری- فضایی هستند و یا عملکردهای شناختی سطح بالاتر مورد بررسی قرار گیرد.

#### سپاسگزاری

رعایت اصول اخلاقی در این پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی بررسی شد و با کد IR.USWR.REC.1396.404 مورد تایید قرار گرفت. این کارآزمایی با شناسه IRCT30313 در سامانه IRCT ثبت گردیده است. از تمامی شرکت کنندگان در این مطالعه تشکر و قدردانی می گردد.

نشان دهنده تاثیر مثبت تحریک الکتریکی آنودال نسبت به تحریکات شم بود همچنین بعد از بررسی های بیشتر مشخص شد گروه مداخله با شدت جریان ۱ میلی آمپر عملکرد بهتری نسبت به گروه مداخله با شدت جریان ۲ میلی آمپر داشته است (۴۱). دلیل مغایرت این یافته با نتایج مطالعه Hoy و همکاران (۳۸) که نشانگر تاثیر بیشتر شدت جریان ۲ میلی آمپر بر عملکرد حافظه بود را می توان در تعداد جلسات بیشتر تحریک آنودال در پروتکل مورد استفاده Hoy و همکاران دانست.

Gomes و همکاران (۴۲) بعد از ۱۰ جلسه TDCS آنودال تفاوت معناداری در حافظه و یادگیری دیداری افراد دارای اسکیزوفرنی پیدا نکردند ، در مطالعه Smith و همکاران (۴۳) نیز علی رغم تغییرات معنادار حافظه فعال و توجه بعد از ۵ جلسه، نمرات زیر آزمون حافظه و یادگیری دیداری تغییرات معنادار نداشت. Bulubas و همکاران (۴۴) در مطالعه خود به بررسی تاثیر ۵ روز (۲ مرتبه در روز) تحریک الکتریکی آنودال بر عملکردهای شناختی افراد دارای اسکیزوفرنی پرداختند. نتایج نشان داد که تحریک الکتریکی مغز باعث بهبود عملکردهای شناختی نمی شود (۴۴) در حالی که نتایج تحقیق ما نشان داد که ۱۲ جلسه TDCS آنودال می تواند حافظه و یادگیری دیداری را افزایش دهد. دلیل این تفاوت ها می تواند تعداد جلسات بیشتر، محل اعمال تحریک الکتریکی متفاوت و ابزارهای ارزیابی دقیق تر باشد. به علاوه ما در طول زمان تحریک از تمرینات حافظه دیداری - فضایی و کاردرمانی استفاده کردیم، که می تواند سرعت نوروپلاستیسیته مغز را افزایش دهد (۴۵). در مطالعات Gomes و همکاران (۴۲) و همچنین Smith و همکاران (۴۳) جهت ارزیابی های شناختی از MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) استفاده شده است که تست مربوط به حافظه و یادگیری آن با استفاده از کاغذ و مداد انجام می گیرد، همچنین نمره دهی این آزمون ها نیز توسط محقق صورت می گیرد. این موارد احتمال خطا در نتایج را افزایش می دهد در حالی که CANTAB یک تست کامپیوتری است و تمام زیر آزمون های آن با دقت بالا امتیاز دهی می شوند. در تحقیق Bulubas و همکاران (۴۵) مجموعه تست شناختی کامپیوتری Penn Computerized Neurocognitive Battery (CNB) استفاده شده است با این حال مورد نظر

## منابع

1. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, American Psychiatric Publishing, Washington, DC, 2013: 99-105.
2. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72(1): 21-28.
3. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153(3): 321.
4. Keefe RS, Easley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57(6): 688-691.
5. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia res* 2005; 78(1): 27-34.
6. Addington J AD. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia bull* 1999; 25(1): 173.
7. Rogers RD, Moeller FG, Swann AC, Clark L. Recent research on impulsivity in individuals with drug use and mental health disorders: implications for alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2010; 34(8): 1319-1333.
8. Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia?: A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(11): 1008-1014.
9. Baumann O, Skilleter AJ, Mattingley JB. Short-term memory maintenance of object locations during active navigation: which working memory subsystem is essential? *PloS one* 2011; 6(5): e19707.
10. Prime SL, Vesia M, Crawford JD. Cortical mechanisms for trans-saccadic memory and integration of multiple object features. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2011; 366(1564): 540-553.
11. Matza LS, Buchanan R, Purdon S, Brewster-Jordan J, et al. Measuring Changes in Functional Status Among Patients With Schizophrenia: The Link With Cognitive Impairment. *Schizophrenia Bull* 2006; 32(4): 666-678.
12. Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophrenia res* 1998; 30(2): 115-125.
13. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biological psychiatry* 2006; 59(10): 929-939.
14. Hasan A, Nitsche MA, Herrmann M, Schneider-Axmann T, et al. Impaired long-term depression in schizophrenia: a cathodal TDCS pilot study. *Brain Stimul* 2012; 5(4): 475-483.
15. Hasan A, Misewitsch K, Nitsche MA, Gruber O, et al. Impaired motor cortex responses in non-psychotic first-degree relatives of schizophrenia patients: a cathodal TDCS pilot study. *Brain Stimul* 2013; 6(5): 821-829.
16. Hasan A, Bergener T, Nitsche MA, Strube W, et al. Impairments of motor-cortex responses to unilateral and bilateral direct current stimulation in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2013; 4: 121.
17. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016 *Brain Stimul* 2016; 9(5): 641-661.
18. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; 527(Pt 3): 633.
19. Stagg CJ, Lin RL, Mezue M, Segerdahl A, et al. Widespread Modulation of Cerebral Perfusion Induced during and after Transcranial Direct Current Stimulation Applied to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *J Neurosci* 2013; 33(28): 11425-11431.
20. Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 2011; 31(43): 15284-15293.

21. Brunelin J MM, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (TDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169(7): 719-724.
22. Bose A, Shivakumar V, Agarwal SM, Kalmady SV, et al. Efficacy of fronto-temporal transcranial direct current stimulation for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Schizophrenia Res* 2018; 195: 475-480.
23. Wykes T, Reeder C, Corner J, Williams C, et al. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia bull* 1999; 25(2): 291-307.
24. Bell M, Bryson G, Greig T, Corcoran C, et al. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: effects on neuropsychological test performance. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(8): 763-768.
25. Krabbendam L, Aleman A. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology* 2003; 169(3-4): 376-382.
26. Seyedian M, Falah M, Nourozian M, Nejat S, et al. Validity of the Farsi version of mini-mental state examination. *Journal of Medical Council of IRI*. 2008;25(4): 408-414
27. McLaren ME, Nissim NR, Woods AJ. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. *Brain stimul* 2018; 11(1): 52-58.
28. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, et al. *Neuropsychological Assessment fifth ed.* New York: Oxford University Press; 2012.
29. eclipse™ C. *Test Administration Guide*. [Manual version 300: [Available from: Web: [www.cantab.com](http://www.cantab.com). 2006.
30. Galetto V, Sacco K. Neuroplastic changes induced by cognitive rehabilitation in traumatic brain injury: a review. *Neurorehabil Neural Repair* 2017; 31(9): 800-813.
31. Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, Prasad KMR, et al. Neuroprotective Effects of Cognitive Enhancement Therapy Against Gray Matter Loss in Early Schizophrenia: Results From a 2-Year Randomized Controlled Trial. *Archives of general psychiatry* 2010; 67(7): 674-682.
32. Subramaniam K, Luks Tracy L, Fisher M, Simpson Gregory V, et al. Computerized Cognitive Training Restores Neural Activity within the Reality Monitoring Network in Schizophrenia. *Neuron* 2012; 73(4): 842-853.
33. Dale CL, Brown EG, Fisher M, Herman AB, et al. Auditory Cortical Plasticity Drives Training-Induced Cognitive Changes in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 42(1): 220-228.
34. Bruce E. Wexler, Margot Anderson, Robert K, et al. Preliminary Evidence of Improved Verbal Working Memory Performance and Normalization of Task-Related Frontal Lobe Activation in Schizophrenia Following Cognitive Exercises. *Am J Psychiatry* 2000; 157(10): 1694-1707.
35. Samani MM, Agboada D, Jamil A, Kuo M, et al. Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation over the Primary Motor Cortex Induces Nonlinear Neuroplasticity with Modulations of Intensity and Duration. *Brain Stimul* 2019; 12(2): 405.
36. Arul-Anandam AP, Loo C, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation-what is the evidence for its efficacy and safety? *F1000 Med Rep* 2009; 1.
37. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimul* 2008; 1(3): 206-223.
38. Hoy, E Bailey NWA, Sara L Fitzgerald, Paul B. The effect of transcranial Direct Current Stimulation on gamma activity and working memory in schizophrenia. *Psychiatry res* 2015; 228(2): 191-196.
39. Shimada T, Ohori M, Inagaki Y, Shimooka Y, et al. A multicenter, randomized controlled trial of individualized occupational therapy for patients with schizophrenia in Japan. *PloS one* 2018; 13(4): e0193869.

40. Vercammen A, Rushby JA, Loo C, Short B, et al. Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophrenia res* 2011; 131(1): 198-205.
41. Papazova I, Strube W, Becker B, Henning B, et al. Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophr Res* 2018; 202: 203-209.
42. Gomes JS, Trevizol AP, Ducos DV, Gadelha A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory and negative symptoms in schizophrenia: a phase II randomized sham-controlled trial. *Schizophrenia res Cogn.* 2018; 12: 20-28.
43. Smith RC, Boules S, Mattiuz S, Youssef M, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (TDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: a randomized controlled study. *Schizophrenia res* 2015; 168(1): 260-266.
44. Bulubas L, Goerigk S, Gomes JS, Brem A-K, et al. Cognitive outcomes after TDCS in schizophrenia patients with prominent negative symptoms: Results from the placebo-controlled STARTS trial. *Schizophrenia Res* 2021; 235: 44-51.
45. Ballesteros S, Voelcker-Rehage, Claudia, Bherer, Louis. Editorial: Cognitive and Brain Plasticity Induced by Physical Exercise, Cognitive Training, Video Games, and Combined Interventions. *Front Hum Neurosci* 2018; 12: 169.
46. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (TDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169(7): 719-724.
47. Chi RP, Fregni F, Snyder AW. Visual memory improved by non-invasive brain stimulation. *Brain Res* 2010; 1353: 168-175.
48. Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, Martins D, et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2012; 5(3): 223-230.

### پیوست ۱

#### داروهای مختل کننده عملکرد TDCS

---

Amphetamine	D-cycloserine	Citalopram
Sulpiride	Pergolide	
Rivastigmine	Dextromethorpan	
Lorazepam	Flunarizine	

---