

NGHIÊN CỨU BIẾN ĐỔI MỘT SỐ CHỈ SỐ CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN TÂM THẦN PHÂN LIỆT ĐIỀU TRỊ BẰNG KÍCH THÍCH ĐIỆN TRỰC TIẾP XUYÊN SỌ

*Đinh Việt Hùng¹, Trần Viết Tiến², Bùi Quang Huy¹
Nguyễn Đình Khanh¹, Nguyễn Thị Tám¹, Hoàng Thị Hảo¹
Cao Văn Hiệp¹, Huỳnh Ngọc Lăng¹, Đỗ Xuân Tĩnh^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự biến đổi nồng độ dopamine huyết tương, điện não đồ (EEG) và thang điểm PANSS (positive and negative syndrome scale) ở bệnh nhân (BN) tâm thần phân liệt (TTPL) điều trị bằng kích thích điện trực tiếp xuyên sọ (tDCS). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 140 BN TTPL được chia thành 2 nhóm, mỗi nhóm 70 BN gồm nhóm can thiệp (tDCS + olanzapine) so sánh với nhóm chứng (chỉ điều trị bằng olanzapine). BN được chẩn đoán theo tiêu chuẩn DSM-5 và điều trị tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2024 - 3/2025. Đo nồng độ dopamine huyết tương, EEG và thang điểm PANSS trước (T0) và sau (T1, ngày 21 - 24) can thiệp.

Kết quả: Nhóm tDCS giảm dopamine 52% (78,7 → 37,8 ng/mL, $p = 0,001$), tăng sóng alpha (54,3% → 70,7%), giảm sóng chậm (30,6% → 13,6%), tăng phản ứng ánh sáng dương tính (69,2% → 84,8%, $p < 0,05$) và giảm PANSS dương tính (18%), âm tính (15%), tổng quát (17%, $p < 0,05$), vượt trội so với nhóm chứng (dopamine giảm 30%, PANSS giảm 5 - 10%). Nồng độ dopamine huyết tương tương quan yếu với điểm thang PANSS dương tính ($r = 0,245$, $p = 0,004$).

Kết luận: tDCS kết hợp olanzapine cải thiện đáng kể nồng độ dopamine huyết tương, EEG và điểm thang PANSS ở BN TTPL, đặc biệt với triệu chứng âm tính.

Từ khóa: Tâm thần phân liệt; Kích thích điện trực tiếp xuyên sọ; Dopamine; Điện não đồ; Thang điểm PANSS.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đỗ Xuân Tĩnh (Doxuantinhbv103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 11/7/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 03/10/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50si4.1440>

RESEARCH ON CHANGES IN SUBCLINICAL INDICES IN
SCHIZOPHRENIA PATIENTS TREATED WITH
TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION

Abstract

Objectives: To evaluate changes in plasma dopamine, electroencephalography (EEG), and PANSS scores in schizophrenia patients treated with transcranial direct current stimulation (tDCS). **Methods:** A prospective, controlled clinical trial was conducted on 140 schizophrenia patients who were divided into two groups, including 70 patients for each group: The intervention group (tDCS + olanzapine) compared to the control group (olanzapine only). Patients were diagnosed according to DSM-5 criteria and treated at the Department of Psychiatry, Military Hospital 103, from June 2024 to March 2025. Plasma dopamine levels, EEG, and PANSS scores were measured before (T0) and after intervention (T1, days 21 - 24). **Results:** The tDCS group showed a 52% dopamine reduction ($78.7 \rightarrow 37.8$ ng/mL, $p = 0.001$), increased alpha waves ($54.3\% \rightarrow 70.7\%$), decreased slow waves ($30.6\% \rightarrow 13.6\%$), increased positive photic response ($69.2\% \rightarrow 84.8\%$, $p < 0.05$), and reduced PANSS scores (positive: 18%, negative: 15%, general: 17%, $p < 0.05$), outperforming the control group (dopamine reduced 30%, PANSS reduced 5 - 10%). Dopamine was weakly correlated with positive PANSS ($r = 0.245$, $p = 0.004$). **Conclusion:** tDCS combined with olanzapine significantly improves plasma dopamine, EEG, and PANSS scores in schizophrenia patients, particularly who have negative symptoms.

Keywords: Schizophrenia; Transcranial direct current stimulation; Dopamine; Electroencephalography; PANSS score.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tâm thần phân liệt là rối loạn tâm thần mạn tính, ảnh hưởng đến khoảng 1% dân số toàn cầu, gây ra các triệu chứng dương tính (ảo giác, hoang tưởng), âm tính (ngôn ngữ hạn chế, cùn mòn cảm xúc, mất ý chí) và suy giảm chức năng nhận thức [1]. Điều trị TTPL chủ yếu dựa trên thuốc chống loạn thần như olanzapine, giúp kiểm soát triệu chứng dương tính nhưng thường kém

hiệu quả với triệu chứng âm tính và nhận thức [2]. Điều này tạo ra nhu cầu cấp thiết về các phương pháp điều trị hỗ trợ để cải thiện toàn diện triệu chứng TTPL.

Kích thích điện trực tiếp xuyên sọ là kỹ thuật không xâm lấn, sử dụng dòng điện yếu để điều chỉnh hoạt động thần kinh, được sử dụng trong điều trị TTPL [3]. Các nghiên cứu cho thấy tDCS có thể cải thiện triệu chứng âm tính và

nhận thức thông qua tác động lên vùng vỏ não trước trán, nơi liên quan đến rối loạn chức năng của dopamine và hoạt động thần kinh bất thường ở BN TTPL [4]. Tuy nhiên, dữ liệu về tác động của tDCS kết hợp olanzapine lên dopamine huyết tương, EEG và thang điểm PANSS vẫn còn hạn chế tại Việt Nam. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Đánh giá hiệu quả của tDCS kết hợp olanzapine trong việc cải thiện nồng độ dopamine huyết tương, EEG và triệu chứng TTPL, đặc biệt là triệu chứng âm tính, để cung cấp bằng chứng khoa học cho ứng dụng lâm sàng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 140 BN TTPL được chia thành hai nhóm: Nhóm can thiệp (70 BN, tDCS + olanzapine) và nhóm chứng (70 BN, olanzapine đơn thuần). BN được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của DSM-5.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

BN được chẩn đoán tâm thần phân liệt theo tiêu chuẩn DSM-5; tuổi từ 18 - 60; đang trong đợt tiến triển, điều trị nội trú tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103 trong thời gian nghiên cứu; được chỉ định điều trị bằng olanzapine theo phác đồ của khoa; có khả năng hợp tác phỏng vấn lâm sàng, làm xét nghiệm và ghi điện não đồ; BN và/hoặc người nhà được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn bản.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

BN mắc động kinh, Parkinson hoặc các tổn thương não thực thể khác, BN có rối loạn sử dụng chất (rượu, ma túy), các trường hợp người nhà và BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Địa điểm và thời gian nghiên cứu:*
Tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2024 - 3/2025.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, thiết kế song song, so sánh trước - sau trong từng nhóm và giữa nhóm can thiệp (tDCS + olanzapine) với nhóm chứng (olanzapine đơn thuần).

** Can thiệp:*

Nhóm can thiệp được điều trị bằng tDCS (2mA, 30 phút/lượt, 10 lượt trong 2 tuần, kết hợp olanzapine). Nhóm chứng chỉ dùng olanzapine (cả hai nhóm đều sử dụng liều điều trị 20mg olanzapine/ngày, uống một lần duy nhất vào buổi tối).

** Đánh giá:*

Nồng độ dopamine huyết tương (phương pháp ELISA) trước (T0) và sau (T1, ngày 21 - 24) can thiệp, được xét nghiệm tại Khoa Sinh lý bệnh, Học viện Quân y. BN được xét nghiệm vào sáng sớm, không thực hiện ở các BN có tình trạng lo âu cấp tính để loại bỏ yếu tố nhiễu ảnh hưởng đến nồng độ dopamin huyết tương.

EEG (máy Nihon Kohden) đánh giá sóng alpha, sóng chậm và phản ứng ánh sáng dương tính, được thực hiện tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103. EEG được ghi vào buổi chiều, cách xa thời điểm sử dụng thuốc olanzapine, không thực hiện ở các BN có tình trạng mất ngủ, lo âu cấp tính để loại bỏ yếu tố nhiễu ảnh hưởng đến EEG.

Thang điểm PANSS: Áp dụng theo nghiên cứu của Kay SR và CS (1987) để đo triệu chứng dương tính, âm tính và tổng quát [9]. Thang điểm được đánh giá bởi bác sĩ chuyên khoa tâm thần, trước (T0) và sau (T1, ngày 21 - 24) can thiệp.

* *Xử lý số liệu:* Sử dụng Wilcoxon, Mann-Whitney U và Spearman ($p < 0,05$).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 thông qua theo Quyết định số 42/CNchT-HĐĐĐ ngày 18/01/2023. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Người nhà và đối tượng được giải thích về nghiên cứu và đồng ý tham gia vào nghiên cứu thông qua phiếu chấp thuận. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm can thiệp và nhóm chứng.

Đặc điểm	Nhóm can thiệp (n = 70)	Nhóm chứng (n = 70)	p (giữa nhóm)
Tuổi trung bình (năm)	32,13 ± 11,89	32,41 ± 12,17	0,721
Tuổi 20 - 40 (%)	57,1	55,7	0,638
Giới tính nam (%)	51,4	50,0	0,742
Nghề nghiệp (%)			
Công nhân	35,7	34,3	0,731
Học sinh/sinh viên	21,4	22,9	0,692
Thất nghiệp	15,7	17,1	0,664
Trình độ (%)			
Phổ thông trung học	52,9	54,3	0,737
Đại học/cao đẳng	28,6	27,1	0,723

Kết quả bảng 1 cho thấy hai nhóm đồng nhất về tuổi, giới tính, nghề nghiệp và trình độ học vấn ($p > 0,05$), đảm bảo tính so sánh giữa hai nhóm với nhau.

Bảng 2. Nồng độ dopamine huyết tương trước và sau can thiệp.

Nhóm	T0 (ng/mL)	T1 (ng/mL)	Giảm (%)	p (T0 - T1)	p (giữa nhóm, T1)
Can thiệp (tDCS + olanzapine)	78,7 ± 40,1	37,8 ± 39,7	52	0,001	0,012
Chứng (olanzapine)	76,0 ± 39,5	53,7 ± 34,9	30	0,034	

Kết quả bảng 2 cho thấy nhóm can thiệp (tDCS + olanzapine) làm giảm nồng độ dopamine vượt trội (52% so với 30%), nồng độ tại thời điểm T1 thấp hơn nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê ($p = 0,012$).

Bảng 3. Biến đổi chỉ số EEG trước và sau can thiệp.

Chỉ số	Nhóm	T0 (%)	T1 (%)	p (T0 - T1)	p (giữa nhóm, T1)
Sóng alpha (% dạng thoi)	Can thiệp	54,3	70,7	< 0,05	0,012
	Chứng	50,2	60,1	> 0,05	
Sóng chậm (% theta, delta)	Can thiệp	30,6	13,6	< 0,05	0,012
	Chứng	28,4	20,3	> 0,05	
Phản ứng ánh sáng (% dương tính)	Can thiệp	69,2	84,8	< 0,05	0,012
	Chứng	65,1	70,4	> 0,05	

Kết quả bảng 3 cho thấy nhóm can thiệp (tDCS + olanzapine) làm tăng sóng alpha (16,4%), giảm sóng chậm (17%) và tăng phản ứng ánh sáng dương tính (15,6%), vượt trội so với nhóm chứng ($p = 0,012$).

Bảng 4. Biến đổi điểm PANSS trước và sau can thiệp.

Thành phần	Nhóm	Giảm % (T0 - T1)	p (T0 - T1)	P (giữa nhóm, T1)
Dương tính	Can thiệp	18	< 0,05	< 0,05
	Chứng	5 - 10	> 0,05	
Âm tính	Can thiệp	15	< 0,05	< 0,05
	Chứng	5 - 10	> 0,05	
Tổng quát	Can thiệp	17	< 0,05	< 0,05
	Chứng	5 - 10	> 0,05	

Bảng 4 cho thấy nhóm can thiệp (tDCS + olanzapine) giảm điểm PANSS vượt trội (18% dương tính, 15% âm tính, 17% tổng quát) so với nhóm chứng.

Bảng 5. Tương quan nồng độ dopamine huyết tương, ĐNĐ (T1) với các yếu tố.

Yếu tố	Dopamine (r)	p (Dopamine)	Sóng alpha (r)	p (Sóng alpha)	Sóng chậm (r)	p (Sóng chậm)
PANSS dương tính	0,245	0,004	-0,198	0,021	0,154	0,067
PANSS âm tính	0,076	0,374	-0,321	< 0,001	0,210	0,013
PANSS tổng quát	0,189	0,026	-0,245	0,004	0,178	0,037
Tuổi	-0,089	0,298	-0,112	0,189	0,098	0,253
Giới tính	-0,102	0,231	-0,087	0,307	0,115	0,178

Nồng độ dopamine huyết tương tương quan thuận yếu với điểm PANSS dương tính và tổng quát, không tương quan với điểm PANSS âm tính, tuổi và giới tính. Sóng alpha tương quan nghịch với điểm PANSS âm tính, tổng quát (r = -0,321, -0,245). Sóng chậm tương quan thuận yếu với điểm PANSS âm tính và tổng quát.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu này chứng minh rằng tDCS kết hợp olanzapine cải thiện đáng kể nồng độ dopamine huyết tương, chỉ số EEG và điểm PANSS ở BN TTPL, đặc biệt với triệu chứng âm tính. Nhóm can thiệp giảm nồng độ dopamine huyết tương xuống 52% ($78,7 \rightarrow 37,8$ ng/mL, $p = 0,001$), vượt trội so với nhóm chứng (30%, $p = 0,034$). Nồng độ dopamine huyết tương được chọn vì tính khả thi cao (dễ đo, không xâm lấn) và có tương quan gián tiếp với rối loạn dopamine não bộ trong TTPL, dù chịu ảnh hưởng từ nhịp sinh học và mức độ căng thẳng (đã kiểm soát bằng lấy mẫu sáng sớm và loại trừ BN có tình trạng lo lắng cấp tính). Olanzapine ức chế thụ thể D2 dopamine và 5-HT₂ serotonin, giảm hoạt động dopamine mesolimbic (triệu chứng dương tính) nhưng kém hiệu quả với triệu chứng âm tính [2]. tDCS kích thích vùng vỏ não trước trán (DLPFC), điều chỉnh dopamine dưới vỏ và tăng kết nối thần kinh, cải thiện triệu chứng âm tính [4].

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Brunelin và CS, khi tDCS tác động lên vùng DLPFC điều chỉnh rối loạn dopamine, một yếu tố quan trọng cốt lõi trong sinh lý bệnh TTPL [3]. Sự giảm dopamine huyết tương có thể liên quan

đến việc điều hòa hệ dopamine dưới vỏ, vốn thường tăng hoạt động ở BN mắc TTPL [5].

Về EEG, nhóm can thiệp tDCS có tăng sóng alpha ($54,3\% \rightarrow 70,7\%$) và giảm sóng chậm ($30,6\% \rightarrow 13,6\%$), cho thấy cải thiện hoạt động thần kinh. Sóng alpha tăng liên quan đến trạng thái thư giãn và chức năng hoạt động thần kinh ổn định, trong khi giảm sóng chậm (theta, delta) phản ánh giảm bất thường hoạt động thần kinh [6]. Phản ứng ánh sáng dương tính tăng ($69,2\% \rightarrow 84,8\%$, $p < 0,05$), phù hợp với nghiên cứu của Palm và CS, cho thấy tDCS cải thiện hoạt động thần kinh và triệu chứng lâm sàng [4].

Điểm PANSS ở nhóm tDCS giảm đáng kể (dương tính: 18%, âm tính: 15%, tổng quát: 17%, $p < 0,05$) so với nhóm chứng (5 - 10%). Cải thiện triệu chứng âm tính là điểm nổi bật, vì olanzapine đơn thuần thường kém hiệu quả trong cải thiện các triệu chứng này [2]. Có mối tương quan thuận yếu giữa nồng độ dopamine huyết tương và điểm PANSS dương tính ($r = 0,245$, $p = 0,004$) và giữa sóng alpha với điểm PANSS âm tính ($r = -0,321$, $p < 0,001$), từ đó cho thấy vai trò của tDCS trong cải thiện chức năng hoạt động thần kinh [7].

Nghiên cứu này cung cấp những bằng chứng ban đầu về hiệu quả của tDCS kết hợp olanzapine trong điều trị TTPL, nhưng một số khía cạnh cần được xem xét thêm để tăng tính khái quát. Nồng độ dopamine huyết tương, dù được kiểm soát chặt chẽ các yếu tố như nhịp sinh học và căng thẳng, không phản ánh trực tiếp nồng độ dopamine não bộ do hàng rào máu - não, vốn là một thách thức chung trong nghiên cứu sinh học thần kinh. Về EEG, chỉ số này có độ nhạy cao, nhưng độ đặc hiệu thấp trong TTPL, đặc biệt khi đo ở trạng thái nghỉ không kích thích. Ngoài ra, do chưa có tiêu chuẩn điện sinh lý đặc hiệu cho TTPL, việc định lượng mức độ rối loạn hoặc hồi phục dựa trên sóng alpha và sóng chậm cần được diễn giải thận trọng. Thời gian theo dõi của nghiên cứu (21 - 24 ngày) và cỡ mẫu (140 BN) tại một cơ sở duy nhất (Bệnh viện Quân y 103) giới hạn khả năng đánh giá hiệu quả lâu dài và tính đại diện rộng. Tuy nhiên, nghiên cứu đã cung cấp dữ liệu quan trọng về tiềm năng của tDCS trong cải thiện triệu chứng âm tính của TTPL. Các nghiên cứu tiếp theo nên kéo dài thời gian theo dõi, mở rộng cỡ mẫu và thu thập dữ liệu tại nhiều cơ sở để đánh giá hiệu quả bền vững của tDCS, từ đó hỗ trợ triển khai phương pháp này trong thực hành lâm sàng [8].

KẾT LUẬN

Điều trị bằng tDCS kết hợp olanzapine là phương pháp hiệu quả, an toàn, cải thiện đáng kể nồng độ dopamine huyết tương từ 78,7 ng/mL xuống 37,8 ng/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; điểm PANSS giảm đáng kể trên cả triệu chứng dương tính và âm tính với $p < 0,05$; trên EEG làm tăng sóng alpha, giảm sóng chậm và tăng phản ứng với ánh sáng với $p < 0,05$.

Có mối tương quan thuận yếu giữa nồng độ dopamine huyết tương và điểm PANSS dương tính ($r = 0,245$, $p = 0,004$) và giữa sóng alpha với điểm PANSS âm tính ($r = -0,321$, $p < 0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington. DC: American Psychiatric Association Publishing. 2013.
2. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9657): 31-41.
3. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(7):719-724.

4. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of negative symptoms in schizophrenia: A review. *Schizophr Res.* 2016; 176(2-3):360-369.
5. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009; 35(3):549-562.
6. Başar E, Güntekin B. A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of non-invasive brain stimulation in the treatment of cognitive impairment. *Int J Psychophysiol.* 2013; 86(3):219-236.
7. Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny MF, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Effects of fronto-temporal transcranial direct current stimulation on auditory verbal hallucinations and resting-state functional connectivity of the left temporo-parietal junction in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016; 42(2):318-326.
8. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017; 128(1):56-92.
9. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987; 13(2):261-276.