

Research Paper

Effects of tDCS on Positive, Negative, and Depressive Symptoms in Schizophrenic Patients With Predominant Negative Symptoms: A Sham-controlled Clinical Trial



Parya Jalili Khiavi¹ , Amirhossein Rasouli² , Fateme Ghafari³ , Mina Shabani¹ , *Omid Saed³

1. Department of Psychiatry, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

2. Department of Clinical Psychology, Student Research Committee, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Clinical Psychology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Jalili Khiavi P, Rasouli A, Ghafari F, Shabani M, Saed O. [Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Positive, Negative, and Depressive Symptoms in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Randomized Clinical Trial (Persian)]. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2025; 31:E5451.1. <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.31.5451.1>

<http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.31.5451.1>

Received: 18 Mar 2025

Accepted: 23 Sep 2025

Available Online: 28 Oct 2025

ABSTRACT

Objectives Negative symptoms of schizophrenia respond poorly to conventional pharmacological treatments despite their profound impact on functioning and quality of life. This study aimed to investigate the efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) over dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in improving positive, negative, and depressive symptoms in patients with schizophrenia exhibiting predominant negative symptoms.

Methods In this double-blind, sham-controlled randomized clinical trial, 40 patients (aged 18-65) with schizophrenia and predominant negative symptoms were randomly assigned to active tDCS (n=20) or sham (n=20) groups. The active group received 15 daily sessions of tDCS (2mA, 20 min) with the anode over left DLPFC (F3) and cathode over right orbitofrontal region (Fp3). Assessments using the positive and negative syndrome scale (PANSS), scale for the assessment of negative symptoms (SANS), and the Calgary depression Scale for Schizophrenia (CDSS) were conducted at baseline, post-intervention, and one-month follow-up.

Results The active tDCS group showed significant reductions in positive ($F=6.59$, $P=0.004$, $\eta^2=0.207$), negative ($F=5.22$, $P=0.028$, $\eta^2=0.124$), and depressive symptoms ($F=17.71$, $P<0.001$, $\eta^2=0.324$) at post-intervention compared to sham. Effects for positive ($F=7.85$, $P=0.008$, $\eta^2=0.175$) and negative symptoms ($F=16.80$, $P<0.001$, $\eta^2=0.312$) persisted at one-month follow-up, but no significant difference in depression was observed ($F=0.15$, $P=0.700$, $\eta^2=0.004$).

Conclusion The tDCS is an effective method for improving positive, and negative, and depressive symptoms in schizophrenia patients with predominant negative symptoms. The therapeutic effects on positive and negative symptoms persisted for one month, suggesting that tDCS has potential as an adjunctive treatment along with antipsychotic medications.

Key words:

Schizophrenia,
Transcranial direct
current stimulation
(tDCS), Dorsolateral
prefrontal cortex
(DLPFC), Depression

* Corresponding Author:

Omid Saed, PhD.

Address: Department of Clinical Psychology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Tel: +98 (912) 8425270

E-mail: o.saed@zums.ac.ir,



Copyright © 2025 The Author(s); Publisher by Iran University Medical Sciences
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Introduction

Schizophrenia affects approximately 0.5-1% of the global population, with a prevalence increased from 14.2 million cases in 1990 to 23.6 million in 2019, highlighting its growing public health concern. While positive symptoms (hallucinations, delusions) generally respond to antipsychotic medications, negative symptoms (blunted affect, anhedonia, alogia, asociality, avolition) remain largely treatment-resistant despite their profound impact on functional outcomes and quality of life. Evidence indicates that approximately 30-40% of patients experience persistent negative symptoms despite appropriate pharmacological treatment.

Neurobiological research has consistently demonstrated functional abnormalities in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in schizophrenia patients. The phenomenon of hypofrontality (reduced activity in the frontal brain regions) correlates significantly with negative symptom severity, with greater activity reduction associated with more severe symptoms. Given the key role of DLPFC in negative symptom pathophysiology, non-invasive brain stimulation techniques have emerged as potential therapeutic approaches. One of these methods is transcranial direct current stimulation (tDCS), which uses weak electrical current to modulate cortical excitability and may address the interhemispheric imbalance and hypofrontality observed in schizophrenia.

While international evidence shows tDCS efficacy for negative symptoms, research in Iranian populations remains limited. This study aimed to investigate the effects of tDCS on positive, negative, and depressive symptoms in schizophrenia patients with predominant negative symptoms. We hypothesized that anodal stimulation of the left DLPFC and cathodal stimulation of the right orbitofrontal cortex significantly improve negative symptoms compared to sham tDCS, with effects persisting for one month.

Method

This double-blind, sham-controlled randomized clinical trial was conducted on 40 patients aged 18-65 years diagnosed with schizophrenia having predominant negative symptoms. Sample size was calculated using G*Power software, version 3.1.9.7 and based on previous studies, considering an effect size of 0.9, test power of 0.80, and significance level of 0.05. Accounting for a potential 10% dropout rate, the final sample size was determined to be

40 (20 per group). Participants were recruited via convenience sampling from among inpatients and outpatients of Shahid Beheshti Hospital in Zanjan, Iran.

Inclusion criteria were age 18-65 years, diagnosis of schizophrenia with predominant negative symptoms according to the DSM-5 criteria, and stable antipsychotic medication uptake for at least four months. Exclusion criteria were substance dependence, comorbid psychiatric disorders, neurological diseases, pregnancy, severe physical illnesses, having implants, and scalp skin diseases.

The patients were randomly assigned to either active tDCS (n=20) or sham tDCS (n=20) using the block randomization method. The intervention consisted of 15 daily sessions of tDCS. In the active group, the anode was placed over the left DLPFC (F3) and the cathode over the right orbitofrontal region (Fp2) and a 2mA current was applied for 20 minutes. In the sham group, electrode placement was identical, but the device automatically turned off after 30 seconds. Assessments were done using the positive and negative syndrome scale (PANSS), scale for the assessment of negative symptoms (SANS), and Calgary depression scale (CDSS) at baseline, post-intervention, and one-month follow-up by a blinded clinical psychologist.

Results

There was an equal gender distribution in both groups (50% male, 50% female). The mean age in the active tDCS group was 40.40 ± 8.00 years and in the sham group 44.70 ± 8.42 years. Statistical tests showed no significant differences between groups in demographic variables ($P > 0.05$), indicating homogeneous groups at baseline. Independent t-tests confirmed no significant differences between groups in pretest scores for positive symptoms ($t = 0.05$, $P = 0.962$), negative symptoms ($t = -0.41$, $P = 0.683$), and depression ($t = 1.73$, $P = 0.92$), demonstrating balanced symptom severity at baseline.

Repeated measures ANOVA showed significant changes in dependent variables across the three time points in both groups ($P < 0.05$). However, the effect size was substantially larger in the active tDCS group compared to the sham group. In the active tDCS group, 78.5% of the variance in positive symptoms ($F = 69.40$, $P < 0.001$, $\eta^2 = 0.785$), 68.1% of the variance in negative symptoms ($F = 40.59$, $P < 0.001$, $\eta^2 = 0.681$), and 33.6% of the variance in depression ($F = 9.62$, $P < 0.001$, $\eta^2 = 0.336$) was explained by the intervention (Table 1). ANCOVA results showed that after controlling for baseline scores, the active tDCS group demonstrated significant reductions in positive

Table 1. Results of the within-group comparison

Group	Variables	Mean Square	F	P	Partial Eta Squared
Active tDCS	Positive symptoms	280.27	69.40***	<0.001	0.782
	Negative symptoms	4300.83	40.59***	<0.001	0.681
	Depression	84.70	9.62***	<0.001	0.336
Sham tDCS	Positive symptoms	253.13	31.27***	<0.001	0.622
	Negative symptoms	1313.63	25.53***	<0.001	0.573
	Depression	28.43	3.36*	0.045	0.150

*P<0.05, ***P<0.001

Table 2. Results of the between-group comparison

Time	Variables	Mean±SD		df	Mean Square	F	P	Partial Eta Squared
		Adjusted Means						
		Active tDCS	Sham tDCS					
Post-test	Positive symptoms	13.58±0.66	16.47±0.66	1	83.44	6.59**	0.004	0.207
	Negative symptoms	78.21±1.66	83.59±1.66	1	287.40	5.22*	0.028	0.124
	Depression	10.51±0.35	8.39±0.35	1	41.60	17.71***	<0.001	0.324
Follow-up	Positive symptoms	13.39±0.50	14.36±0.50	1	39.15	7.85**	0.008	0.175
	Negative symptoms	73.00±1.84	83.70±1.84	1	1140.04	16.80***	<0.001	0.312
	Depression	8.37±0.44	8.13±0.44	1	0.57	0.15	0.700	0.004

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

symptoms ($F=6.59$, $P=0.004$, $\eta^2=0.207$) and negative symptoms ($F=5.22$, $P=0.028$, $\eta^2=0.124$) in the post-test phase compared to the sham group (Table 2). These therapeutic effects persisted for one month only on positive and negative symptoms.

Conclusions

This study demonstrated that tDCS significantly improved negative and positive symptoms and depression in patients with schizophrenia, with therapeutic effects persisting for one month only on negative and positive symptoms. Despite promising findings, limitations of this study included a relatively small sample size, short follow-up period, and lack of assessment of cognitive function and quality of life. In conclusion, tDCS is an effective, safe, and non-invasive method for improving negative and positive symptoms in schizophrenia, suggesting its potential as an adjunctive treatment along with antipsychotic medications.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The study received approval from the Ethics Committee of [Zanjan University of Medical Sciences](#) (Code: IR.ZUMS.REC.1398.102) and was registered by the [Iranian Registry of Clinical Trials](#) (ID: IRCT20200203046366N1).

Funding

This study was funded by [Zanjan University of Medical Sciences](#), Zanjan, Iran.

Authors contributions

Conceptualization, Paria Jalili Khiavi, Mina Shabani, Omid Saed; Methodology, Omid Saed; Formal Analysis, Amirhossein Rasouli; Investigation, Fatemeh Ghaffari;

Writing – Original Draft Preparation, Paria Jalili Khiavi, Amirhossein Rasouli; Writing – Review & Editing, all author; Supervision, Mina Shabani, Omid Saed; Validation, All Authors.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

"We would like to thank all participants for their participation in this research.

This Page Intentionally Left Blank

مقاله پژوهشی

اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم فراجمجمه‌ای (tDCS) بر علائم مثبت، منفی و افسردگی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی با علائم غالب منفی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با گروه کنترل شم

پریا جلیلی خیای^۱، امیرحسین رسولی^۲، فاطمه غفاری^۳، مینا شعبانی^۱، امید ساعد^۴

۱. گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۲. گروه روانشناسی بالینی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. گروه روانشناسی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Jalili Khiavi P, Rasouli A, Ghafari F, Shabani M, Saed O. [Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Positive, Negative, and Depressive Symptoms in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Randomized Clinical Trial (Persian)]. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2025; 31:E5451.1. <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.31.5451.1>

doi <http://dx.doi.org/10.32598/ijpcp.31.5451.1>



تاریخ دریافت: ۲۸ اسفند ۱۴۰۳

تاریخ پذیرش: ۰۱ مهر ۱۴۰۴

تاریخ انتشار: ۰۶ آبان ۱۴۰۴

اهداف: علائم منفی اسکیزوفرنی به درمان‌های دارویی معمول پاسخ ضعیفی می‌دهند، درحالی‌که تأثیر عمیقی بر عملکرد اجتماعی و کیفیت زندگی بیماران دارند. این مطالعه اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم فراجمجمه‌ای (tDCS) را با هدف تعدیل فعالیت قشر پیش‌پیشانی خلفی جانبی (DLPFC) در درمان علائم مثبت، منفی و افسردگی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی با علائم غالب منفی بررسی کرده است.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با گروه کنترل شم، روی ۴۰ بیمار ۱۸ تا ۶۵ سال با تشخیص اسکیزوفرنی با علائم غالب منفی انجام شد. بیماران با استفاده از روش تخصیص تصادفی بلوکی به دو گروه مداخله (tDCS فعال، $n=20$) و کنترل (tDCS شم، $n=20$) تقسیم شدند. گروه مداخله ۱۵ جلسه tDCS با قرارگیری آند روی DLPFC چپ (F3) و کاتد روی ناحیه اوربیتوفرونتال راست (Fp2) با شدت جریان ۲ میلی‌آمپر به مدت ۲۰ دقیقه دریافت کردند. ارزیابی‌ها با استفاده از مقیاس‌های علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی (PANSS)، مقیاس علائم منفی اسکیزوفرنی (SANS) و مقیاس افسردگی کالگری در سه مقطع زمانی (پیش‌آزمون، پس‌آزمون و پیگیری ۱ ماهه) انجام شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر و تحلیل کوواریانس تحلیل شدند.

یافته‌ها: گروه tDCS فعال نسبت به شم در پس‌آزمون در علائم مثبت ($F=6/59$, $P=0/004$, $\eta^2=0/207$)، منفی ($F=5/22$, $P=0/028$)، افسردگی ($F=17/71$, $P=0/001$, $\eta^2=0/324$) کاهش معنی‌داری نشان داد. اثرات درمانی برای علائم مثبت ($F=7/85$, $P=0/008$)، منفی ($F=16/80$, $P=0/001$, $\eta^2=0/312$) و پیگیری ۱ ماهه پایدار بود، اما برای علائم افسردگی در مرحله پیگیری تفاوت معنی‌داری دیده نشد ($F=0/15$, $P=0/700$, $\eta^2=0/004$).

نتیجه‌گیری: تحریک الکتریکی مستقیم فراجمجمه‌ای می‌تواند روشی مؤثر برای بهبود علائم مثبت و منفی و مثبت در بیماران اسکیزوفرنیک با علائم غالب منفی باشد. اثرات درمانی تا ۱ ماه پس از اتمام درمان پایدار می‌ماند که نشان‌دهنده پتانسیل این روش به‌عنوان درمان مکمل در کنار داروهای آنتی‌سایکوتیک است.

کلیدواژه‌ها:

اسکیزوفرنی، تحریک الکتریکی مستقیم فراجمجمه‌ای، قشر پیش‌پیشانی خلفی جانبی، افسردگی

* نویسنده مسئول:

دکتر امید ساعد

نشانی: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، دانشکده پزشکی، گروه روانشناسی بالینی.

تلفن: ۸۴۲۵۲۷۰ (۹۱۲) ۹۸+

پست الکترونیکی: o.saed@zums.ac.ir



Copyright © 2024 The Author(s); Publisher by Iran University Medical Sciences

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مقدمه

مطالعات نوروبیولوژیک متعدد ناهنجاری‌های عملکردی در قشر پیش‌پیشانی خلفی جانبی^۱ (DLPFC) را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نشان داده‌اند [۱۶]. پدیده هیپوفرونتالیتی یا کاهش فعالیت در ناحیه پیشانی مغز، یکی از یافته‌های مکرر در مطالعات تصویربرداری عصبی این بیماران است که ارتباط معنی‌داری با شدت علائم منفی دارد [۹]. برای علائم مثبت، عدم تعادل بین‌نیمکره‌ای در فعالیت DLPFC و نواحی پیشانی راست، مانند قشر اوربیتوفرونتال گزارش شده است [۱۷]. علائم افسردگی نیز با کاهش فعالیت DLPFC و ارتباطات ناکارآمد با نواحی لیمبیک، مانند آمیگدال، مرتبط هستند [۶].

مطالعات اخیر در این زمینه گزارش کرده‌اند کاهش فعالیت در DLPFC با شدت علائم منفی ارتباط دارد، به‌طوری‌که کاهش بیشتر فعالیت با علائم منفی شدیدتر مرتبط است [۱۸، ۶]. مطالعه‌ای که لی و هوانگ انجام دادند، نشان داد ناهنجاری‌های عملکردی در DLPFC در مراحل اولیه اسکیزوفرنی مشاهده می‌شود که این یافته‌ها با استفاده از fMRI تأیید شده است [۱۹]. این داده‌ها نشان می‌دهد DLPFC ممکن است در بروز اولیه این اختلال نقش داشته باشد، اما برای تعیین علیت این رابطه، تحقیقات طولی بیشتری مورد نیاز است [۲۰]. باتوجه به نقش محوری DLPFC در پاتوفیزیولوژی علائم منفی، مثبت و افسردگی، تکنیک‌های تعدیل فعالیت این ناحیه به‌عنوان رویکردی درمانی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲۱، ۶].

در این راستا، روش‌های تحریک مغزی غیرتهاجمی^۲ (NIBS) همچون تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای تکراری^۳ (rTMS) و تحریک الکتریکی مستقیم فراجمجمه‌ای^۴ (tDCS) به‌عنوان گزینه‌های درمانی مکمل ظهور کرده‌اند [۲۱]. درحالی‌که rTMS از میدان‌های مغناطیسی برای تحریک نورون‌ها بهره می‌برد، tDCS از جریان مستقیم ضعیف الکتریکی برای تأثیرگذاری بر نواحی خاص مغزی استفاده می‌کند [۲۱]. درمقابل روش‌های تهاجمی شامل تحریک عمقی مغز^۵ (DBS) و جراحی اعصاب کranial یا بافت مغز هستند که مستقیماً بر ساختارهای عمقی مغز اثر می‌گذارند [۹].

مطالعات نشان داده‌اند روش‌های تحریک مغزی غیرتهاجمی، مانند tDCS و rTMS می‌توانند علائم شناختی و بالینی اسکیزوفرنی را بهبود بخشند [۲۲]. به‌ویژه برخی شواهد حاکی از آن است که tDCS در بهبود علائم منفی، مثبت و افسردگی اسکیزوفرنی می‌تواند تأثیرگذار باشد [۲۳، ۸]. پالم و همکاران در یک مطالعه دوسوکور با گروه کنترل شش نشان دادند تحریک

اسکیزوفرنی یکی از اختلالات مهم روان‌پزشکی با تأثیرات گسترده بر سلامت فردی و کیفیت زندگی است و همچنین از شیوع قابل‌توجهی نیز برخوردار می‌باشد [۱]. بررسی‌های اپیدمیولوژیک در سال ۲۰۲۲ نشان می‌دهد روند ابتلا به این اختلال از ۱۴/۲ میلیون مورد در سال ۱۹۹۰ به ۲۳/۶ میلیون مورد در سال ۲۰۱۹ افزایش یافته است که نشان‌دهنده اهمیت روزافزون این اختلال در عرصه بهداشت جهانی است [۲]. شیوع این اختلال در جمعیت عمومی حدود ۰/۵ تا ۱ درصد تخمین زده می‌شود و هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم قابل‌توجهی را بر سیستم‌های مراقبت بهداشتی تحمیل می‌کند [۳]. ابعاد اصلی علائم اسکیزوفرنی شامل علائم مثبت (توهم و هذیان)، علائم منفی (عاطفه سطحی، آنهدونیا، فقر کلام، انزوای اجتماعی و بی‌انگیزگی) و اختلالات شناختی است [۴]. در میان این طیف علائم، علائم منفی نقش تعیین‌کننده‌ای در پیش‌آگهی ضعیف، ناتوانی عملکردی و کاهش کیفیت زندگی بیماران دارند [۵]. علائم مثبت، مانند توهمات و هذیان‌ها، با بیش‌فعالی مسیرهای دوپامینرژیک در نواحی زیرقشری مرتبط هستند و اگرچه اغلب به داروهای آنتی‌سایکوتیک پاسخ می‌دهند، در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران مقاوم باقی می‌مانند [۴]. علائم افسردگی نیز در ۵۰ درصد از بیماران اسکیزوفرنی دیده می‌شوند و با کاهش کیفیت زندگی و افزایش خطر خودکشی همراه‌اند [۶]. این علائم شیوع بالایی دارند، در طول زمان پایداری قابل‌توجهی نشان می‌دهند و به‌طور مستقیم با اختلالات شناختی مرتبط هستند [۷]. عدم شناسایی و درمان علائم منفی موجب افزایش فشار اقتصادی، کاهش کیفیت زندگی و آسیب به عملکرد اجتماعی و بین فردی بیمار می‌شود و در نتایج درمانی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نیز تأثیر قابل‌توجهی می‌گذارند [۸].

در همین راستا مطالعات نشان می‌دهند علائم منفی به روش‌های درمانی ضدروانپزشی مرسوم پاسخ ضعیفی نشان می‌دهند و در طی گذر زمان روند افزایشی پیدا می‌کنند [۸، ۹]. مطالعاتی که اثربخشی داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول و دوم را بر علائم منفی بررسی کرده‌اند، نشان داده‌اند این داروها عمدتاً بر علائم مثبت مؤثر هستند، اما تأثیر محدودی بر کاهش علائم منفی و افسردگی دارند [۱۰-۱۲]. شواهد نشان می‌دهد درصد قابل‌توجهی از بیماران (حدود ۳۰ الی ۴۰ درصد) علی‌رغم دریافت درمان دارویی مناسب، همچنان علائم منفی پایداری را تجربه می‌کنند [۱۳، ۱۴]. با وجود پیشرفت‌های علمی، درمان‌های موجود برای علائم منفی اسکیزوفرنی اثربخشی محدودی نشان داده‌اند و نیاز به روش‌های درمانی جدید همچنان حس می‌شود [۱۵].

1. Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC)

2. Noninvasive Brain Stimulation (NIBS)

3. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

4. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

5. Deep Brain Stimulation (DBS)

کارآزمایی‌های بالینی و باتوجه به استانداردهای بین‌المللی برای مداخلات تحریک مغزی غیرتهاجمی صورت گرفت.

شرکت‌کنندگان

جامعه آماری این پژوهش شامل بیماران ۱۸ تا ۶۵ ساله با تشخیص اسکیزوفرنی با علائم غالب منفی بود که به بیمارستان شهید بهشتی زنجان (بخش‌های سرپایی و بستری) مراجعه کرده بودند. انتخاب بازه سنی ۱۸ تا ۶۵ سال براساس مطالعات پیشین tDCS در اسکیزوفرنی انجام شد که این بازه را برای اطمینان از ثبات علائم و ایمنی مداخله مناسب دانسته‌اند [۲۴]. حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار جی‌پاور^۷ نسخه ۳،۱،۹،۷ و براساس مطالعات قبلی [۱]، با در نظر گرفتن اندازه اثر ۰/۹، توان آماری ۰/۸۰ و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ محاسبه شد. با احتساب احتمال ریزش ۱۰ درصدی، حجم نمونه نهایی ۴۰ نفر (۲۰ نفر در هر گروه) تعیین گردید. نمونه‌گیری به روش در دسترس و با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج انجام شد.

معیارهای ورود شامل سن ۱۸ تا ۶۵ سال، تشخیص اسکیزوفرنی طبق معیارهای راهنمای تشخیص اختلالات آماری و روانی-ویرایش ۵^ا (DSM-5) با علائم غالب منفی (تأیید شده توسط روانپزشک با استفاده از مصاحبه بالینی ساختاریافته^۸ (SCID-5) و دریافت داروهای آنتی‌سایکوتیک با دُر ثابت برای حداقل ۴ ماه بود.

معیارهای خروج شامل وابستگی به مواد (غربالگری با بررسی پرونده بیمار و مصاحبه بالینی)، اختلالات روانپزشکی هم‌زمان (ارزیابی با SCID-5)، بیماری‌های عصبی مانند تشنج، سکتة مغزی یا بیماری عروق مغزی (بررسی سوابق پزشکی و معاینه عصبی)، بارداری (بررسی پرونده)، بیماری‌های جسمی شدید مانند بدخیمی، عفونت فعال یا نارسایی قلبی (ارزیابی سوابق پزشکی و معاینه بالینی)، وجود ایمپلنت‌های فلزی در بدن (بررسی با پرسش‌نامه ایمنی tDCS) و بیماری‌های پوستی سر (معاینه فیزیکی محل الکترودها) بودند.

روند اجرای پژوهش

در مجموع ۵۳ بیمار برای شرکت در مطالعه مورد ارزیابی اولیه قرار گرفتند. غربالگری با استفاده از مصاحبه بالینی ساختاریافته (SCID-5) برای تشخیص اسکیزوفرنی و اختلالات هم‌زمان، بررسی سوابق پزشکی، معاینه بالینی و عصبی، تست بارداری (برای زنان در سن باروری) و پرسش‌نامه ایمنی tDCS انجام شد.

آندی DLPFC چپ به بهبود معنادار علائم منفی در بیماران اسکیزوفرنی منجر می‌شود [۹]. برونلین و همکاران در یک مطالعه دوسوکور و کنترل‌شده نشان دادند تحریک آندی قشر پیش‌پیشانی خلفی جانبی چپ (DLPFC) با کاتد روی ناحیه اوربیتوفرونتال راست (Fp2) به کاهش معنادار علائم منفی (مانند بی‌انگیزگی و آنهدونیا)، علائم مثبت (مانند توهمات شنیداری) و علائم افسردگی منجر شد و این بهبودی تا ۱ ماه پایدار بود [۲۴]. همچنین موندینو و همکاران نیز گزارش کردند tDCS با پروتکل مشابه باعث کاهش علائم منفی (مانند عاطفه سطحی و کناره‌گیری اجتماعی) و بهبود علائم افسردگی شد [۲۵].

با وجود شواهد بین‌المللی در مورد تأثیر tDCS بر علائم منفی، مثبت، و افسردگی اسکیزوفرنی، در ایران تحقیقات محدودی در این زمینه انجام شده است. تاکنون تنها یک مطالعه آزمایشی بر روی چهار بیمار با پروتکل متفاوتی از تحریک tDCS (آند روی DLPFC چپ) انجام شده که بهبود نسبی علائم منفی را نشان داده است [۲۶]. باین‌حال، این پژوهش به دلیل حجم نمونه بسیار کم، فاقد قدرت آماری کافی برای نتیجه‌گیری قطعی است. پروتکل‌های درمانی مختلف با پارامترهای متفاوت (شدت جریان، مدت تحریک و تعداد جلسات) در مطالعات مختلف استفاده شده و نتایج متناقضی گزارش شده است [۲۷]. این تفاوت‌ها ضرورت انجام مطالعات بیشتر با طراحی دقیق را برجسته می‌سازد.

باتوجه به شکاف پژوهشی موجود و نیاز به بررسی اثربخشی tDCS در جمعیت ایرانی، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثربخشی تحریک فراجمجمه‌ای مغز با استفاده از جریان مستقیم الکتریکی (tDCS) بر علائم مثبت، منفی و افسردگی در بیماران اسکیزوفرنیک با علائم غالب منفی طراحی شده است. فرضیه اصلی این تحقیق آن است که تحریک آندی DLPFC چپ و کاتدی ناحیه اوربیتوفرونتال راست، به بهبود معنادار علائم منفی، مثبت و افسردگی در مقایسه با تحریک ساختگی (شم) منجر خواهد شد.

روش اجرای پژوهش

طرح پژوهش

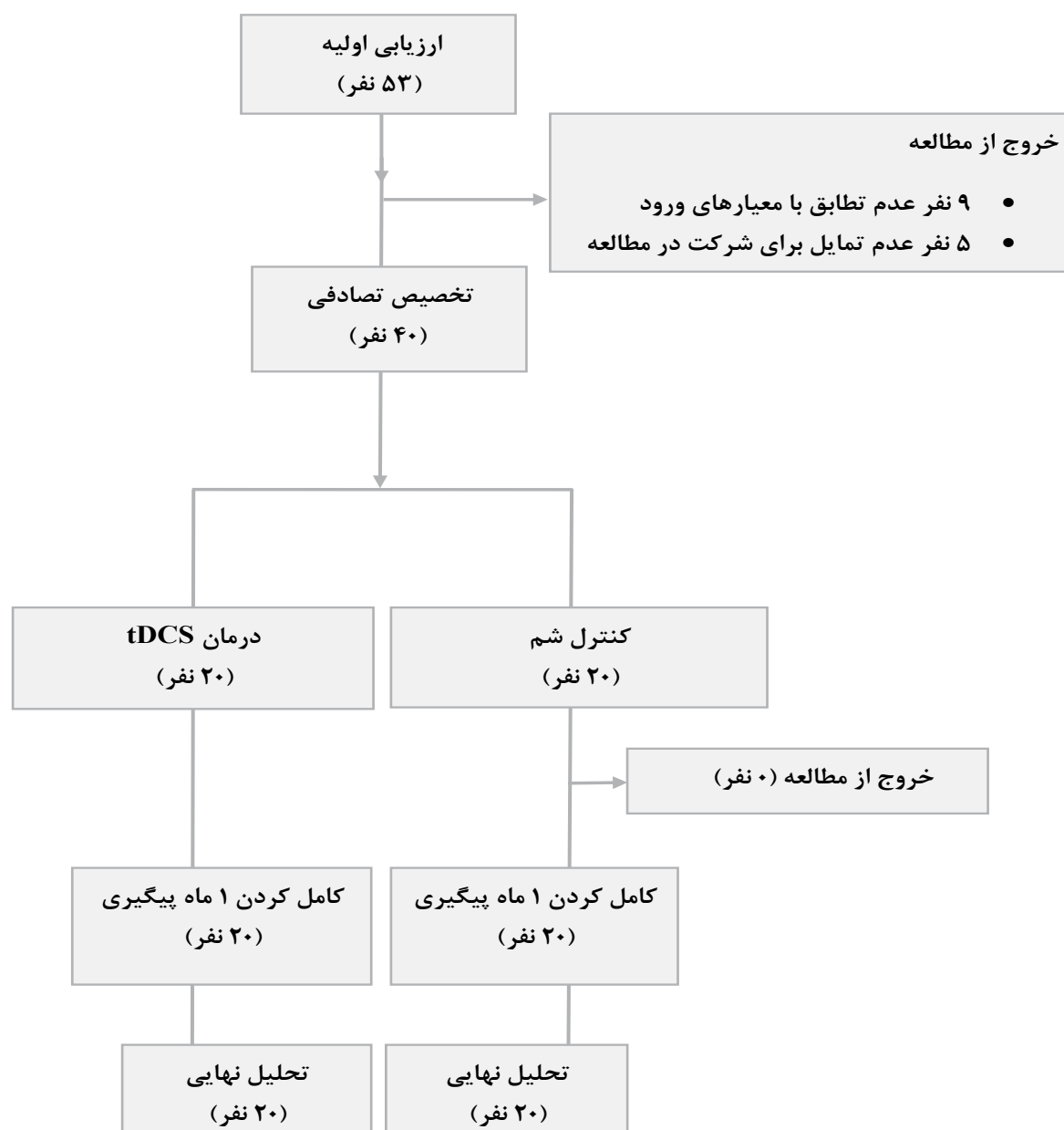
این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با گروه کنترل شم (ساختگی) است که با هدف بررسی اثربخشی تحریک فراجمجمه‌ای مغز با استفاده از جریان مستقیم الکتریکی (tDCS) بر علائم مثبت، منفی و افسردگی بیماران اسکیزوفرنیک با علائم غالب منفی طراحی شده است. این پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی و پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان و ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران انجام گردید. طراحی مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های کانسورت^۹ برای

7. G-Power

8. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)

9. Structured Clinical Interview for DSM-5

6. CONSORT



تصویر ۱. فلوچارت کانسورت مطالعه

استفاده شد. فرایند تصادفی‌سازی توسط فردی مستقل از تیم درمانی انجام شد تا کورسازی حفظ گردد.

مداخله درمانی شامل ۱۵ جلسه tDCS روزانه (۲۰ دقیقه، ۲ میلی آمپر) بود که توسط متخصص آموزش دیده با دستگاه tDCS استاندارد (NeuroConn DC-Stimulator) انجام شد. در گروه فعال، الکترود آند (۷×۵ سانتی متر) روی DLPFC چپ (F3) و کاتد روی اوربیتوفرونتال راست (Fp2) قرار گرفت. در گروه شم، الکترودها مشابه قرار گرفتند، اما دستگاه پس از ۳۰ ثانیه خاموش شد. تمامی بیماران درمان دارویی ثابت خود را ادامه دادند.

از این تعداد، ۸ نفر به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود (۵ نفر به دلیل اختلالات روان‌پزشکی هم‌زمان، ۲ نفر به دلیل بیماری عصبی، ۱ نفر به دلیل بیماری جسمی شدید) و ۵ نفر به دلیل عدم تمایل به شرکت در مطالعه خارج شدند. در نهایت، ۴۰ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند و به روش تصادفی‌سازی بلوکی با استفاده از نرم‌افزار تخصیص تصادفی (Random Allocation Software) به دو گروه آزمایش (tDCS فعال، $n=20$) و کنترل (tDCS شم، $n=20$) تقسیم شدند. بلوک‌های تصادفی چهارتایی با نسبت تخصیص ۱:۱ برای اطمینان از توزیع متعادل بیماران

مقیاس علائم منفی اسکیزوفرنی (SANS)

این مقیاس برای ارزیابی دقیق‌تر و تخصصی‌تر علائم منفی طراحی شده و شامل ۳۰ گویه در ۵ خرده‌مقیاس است: سطحی شدن عاطفه، آلوژی (فقر کلام)، بی‌ارادگی، بی‌لذتی و نقص توجه. هر گویه براساس مقیاس ۶ درجه‌ای (۰ تا ۵) نمره‌گذاری می‌شود. دامنه نمرات کل بین صفر تا ۱۵۰ است. نمرات بالاتر نشان‌دهنده شدت بیشتر علائم منفی است [۳۰]. همسانی درونی نسخه فارسی آن ۰/۹۴، پایایی آزمون-باز آزمون ۰/۹۲ و پایایی ارزیابی‌های آن ۰/۸۹ گزارش شده است [۳۱].

مقیاس افسردگی کالگری (CDSS)

این مقیاس اختصاصاً برای ارزیابی علائم افسردگی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی طراحی شده و قادر به تمایز بین علائم افسردگی و علائم منفی است. شامل ۹ گویه است که هر گویه براساس مقیاس ۴ درجه‌ای (۰ تا ۳) نمره‌گذاری می‌شود. دامنه نمرات کل بین صفر تا ۲۷ است و نمره ۶ یا بالاتر نشان‌دهنده افسردگی قابل توجه بالینی است. این مقیاس دارای روایی و پایایی مناسب (آلفای کرونباخ ۰/۸۲) است [۳۲].

روش‌های آماری

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. ابتدا برای بررسی همگنی گروه‌ها در متغیرهای جمعیت‌شناختی و نمرات پایه، از آزمون‌های کای‌اسکوئر^{۱۳} و تی مستقل^{۱۴} استفاده شد. برای بررسی تغییرات درون‌گروهی در طول زمان از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. برای مقایسه اثربخشی مداخله بین دو گروه، از تحلیل کوواریانس^{۱۵} با کنترل نمرات پیش‌آزمون استفاده شد. اندازه اثر با استفاده از مجذور اتا (η^2) محاسبه گردید. سطح معنی‌داری در تمامی تحلیل‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی انجام شده است. تمامی شرکت‌کنندگان فرم رضایت آگاهانه را مطالعه و امضا کردند. به بیماران اطمینان داده شد اطلاعات آن‌ها محرمانه باقی خواهد ماند و می‌توانند در هر مرحله از پژوهش، بدون هیچ پیامد منفی برای درمان معمول خود، از مطالعه خارج شوند. روش tDCS یک روش غیرتهاجمی و با عوارض جانبی حداقلی است که در مطالعات متعدد ایمنی آن تأیید شده است. پس از اتمام مطالعه، به بیماران گروه کنترل نیز فرصت دریافت درمان فعال داده شد.

ارزیابی‌ها توسط روانشناس بالینی کور با استفاده از مقیاس‌های علائم منفی اسکیزوفرنی^{۱۰} (SANS)، افسردگی کالگری^{۱۱} (CDSS)، علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی^{۱۲} (PANSS) و در سه مقطع (پیش‌آزمون، پس‌آزمون، پیگیری ۱ ماهه) انجام شد. تمامی ۴۰ بیمار مداخله و ارزیابی‌ها را تکمیل کردند (تصویر شماره ۱).

روش مداخله درمانی

مداخله درمانی شامل ۱۵ جلسه تحریک فراجمجمه‌ای مغز با استفاده از جریان مستقیم الکتریکی (tDCS) بود که به صورت روزانه و به مدت ۱۵ روز متوالی انجام شد. هر جلسه درمانی ۲۰ دقیقه طول می‌کشید و توسط متخصص آموزش‌دیده انجام شد.

در گروه آزمایش (tDCS فعال)، الکترود آند (مثبت) روی ناحیه DLPFC چپ (F3 براساس سیستم بین‌المللی ۱۰-۲۰) و الکترود کاتد (منفی) روی ناحیه اوربیتوفرونتال راست (Fp2) قرار گرفت. شدت جریان ۲ میلی‌آمپر و مدت تحریک ۲۰ دقیقه بود. الکترودها از جنس کربن-سیلیکون با ابعاد ۵×۷ سانتی‌متر (۳۵ سانتی‌متر مربع) بودند که با استفاده از محلول نمکی مرطوب می‌شدند. در گروه کنترل (tDCS شام) محل قرارگیری الکترودها مشابه گروه فعال بود، اما دستگاه پس از ۳۰ ثانیه تحریک اولیه (برای ایجاد احساس مشابه با تحریک واقعی) به طور خودکار خاموش می‌شد، بدون اینکه بیمار یا درمانگر متوجه شوند. این روش برای حفظ کورسازی مؤثر است و در مطالعات قبلی نیز استفاده شده است [۲۸]. در طول مدت مطالعه، تمامی بیماران به درمان دارویی معمول خود ادامه دادند و هیچ تغییری در رژیم دارویی آن‌ها داده نشد. این موضوع برای اطمینان از اینکه تغییرات مشاهده شده ناشی از مداخله tDCS است و نه تغییرات دارویی، ضروری بود.

ابزارها

مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی (PANSS)

این مقیاس استاندارد شامل ۳۰ گویه در سه خرده‌مقیاس است: ۷ گویه برای سنجش علائم مثبت (مانند هذیان و توهم)، ۷ گویه برای سنجش علائم منفی (مانند عاطفه سطحی و انزوای اجتماعی) و ۱۶ گویه برای سنجش آسیب‌شناسی روانی عمومی. هر گویه براساس مقیاس لیکرت ۷ درجه‌ای (۱ تا ۷) نمره‌گذاری می‌شود. دامنه نمرات برای خرده‌مقیاس‌های علائم مثبت و منفی بین ۷ تا ۴۹ و برای خرده‌مقیاس آسیب‌شناسی روانی عمومی بین ۱۶ تا ۱۱۲ است. نسخه فارسی این مقیاس دارای روایی و پایایی مطلوب برای استفاده بالینی و پژوهشی است [۲۹].

13. Chi-squared test

14. Independent-Samples T Test

15. ANCOVA

10. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)

11. Calgary Depression Scale (CDSS)

12. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آزمودنی‌های پژوهش در دو گروه Sham و tDCS

متغیر	گروه	تعداد (درصد) / میانگین $\pm$ انحراف معیار		χ^2	P
		Sham	TDCS		
جنسیت	مرد	۱۰ (۵۰)	۱۰ (۵۰)	۰/۰۰	۱/۰۰۰
	زن	۱۰ (۵۰)	۱۰ (۵۰)		
سن	کمتر از ۴۰ سال	۶ (۳۰)	۱۲ (۶۰)	۳/۶۴	۰/۰۵۷
	۴۰ سال و بیشتر	۱۴ (۷۰)	۸ (۴۰)		
دارو	تیپیک	۱ (۵)	۳ (۱۵)	۱/۵۳	۰/۴۶۵
	آتیپیک	۸ (۴۰)	۹ (۴۵)		
	تیپیک و آتیپیک	۱۱ (۵۵)	۸ (۴۰)		
	کل	۲۰ (۱۰۰)	۲۰ (۱۰۰)		
سابقه بستری		۴/۶۰ $\pm$ ۳/۶۲	۲/۸۵ $\pm$ ۳/۰۶	t=-۱/۶۶	۰/۱۰۷

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

یافته‌ها

از ۴۰ سال و ۷۰ درصد ۴۰ سال یا بیشتر بودند. میانگین (و انحراف معیار) سابقه بستری در گروه tDCS $۳/۰۶ \pm ۲/۸۵$ دفعه و در گروه Sham $۳/۶۲ \pm ۴/۶۰$ دفعه بود.

ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان

از نظر رژیم دارویی، در گروه tDCS، ۱۵ درصد داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک، ۴۵ درصد داروهای آتیپیک و ۴۰ درصد ترکیبی از هر دو نوع دارو دریافت می‌کردند. در گروه شم، ۵ درصد داروهای تیپیک، ۴۰ درصد داروهای آتیپیک و ۵۵ درصد ترکیبی از هر دو نوع دارو دریافت می‌کردند. آزمون‌های آماری (کای اسکور و تی مستقل) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در متغیرهای جمعیت‌شناختی نشان نداد ($P > ۰/۰۵$) که نشان‌دهنده همگن بودن گروه‌ها در ابتدای مطالعه است (جدول

در این کارآزمایی بالینی، ۴۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی با علائم غالب منفی (۲۰ نفر در گروه tDCS فعال و ۲۰ نفر در گروه شم) مورد بررسی قرار گرفتند. توزیع جنسیتی در هر دو گروه یکسان بود (۵۰ درصد مرد و ۵۰ درصد زن در هر گروه). میانگین سنی در گروه tDCS فعال $۴۰/۴۰$ سال با انحراف معیار ۸/۰۰ و در گروه شم $۴۴/۷۰$ سال با انحراف معیار ۸/۴۲ بود. در گروه tDCS، ۶۰ درصد از شرکت‌کنندگان کمتر از ۴۰ سال و ۴۰ درصد ۴۰ سال یا بیشتر داشتند، در حالی که در گروه شم، ۳۰ درصد کمتر

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار نمرات متغیرهای وابسته در دو گروه Sham و tDCS

متغیر وابسته	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار		
		پیش آزمون	پس آزمون	پیگیری
علائم مثبت اسکیزوفرنی	TDCS	۱۹/۴۰ $\pm$ ۴/۰۰	۱۳/۶۰ $\pm$ ۴/۰۸	۱۲/۴۰ $\pm$ ۳/۰۳
	Sham	۱۹/۳۵ $\pm$ ۲/۳۹	۱۶/۴۵ $\pm$ ۲/۶۳	۱۴/۳۵ $\pm$ ۲/۷۴
علائم منفی اسکیزوفرنی	TDCS	۹۲/۶۰ $\pm$ ۱۲/۷۲	۷۷/۸۵ $\pm$ ۸/۸۶	۷۲/۶۰ $\pm$ ۱۱/۶۳
	Sham	۹۳/۹۵ $\pm$ ۷/۳۱	۸۳/۹۵ $\pm$ ۹/۵۵	۸۴/۱۰ $\pm$ ۸/۵۰
افسردگی	TDCS	۱۱/۲۵ $\pm$ ۲/۹۸	۱۰/۷۰ $\pm$ ۱/۸۴	۸/۵۰ $\pm$ ۲/۰۹
	Sham	۹/۵۵ $\pm$ ۳/۲۲	۸/۲۰ $\pm$ ۱/۴۷	۸/۰۰ $\pm$ ۱/۸۳

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

Note. M=Mean, SD=Std. Deviation

جدول ۳. نتایج آزمون تی مستقل برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه در پیش‌آزمون متغیرهای وابسته

متغیر وابسته	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار		نتایج آزمون t مستقل		
		TDCS	Sham	آماره t	df	P
پیش‌آزمون علائم مثبت اسکیزوفرنی		۱۹/۴۰ $\pm$ ۴/۰۰	۱۹/۳۵ $\pm$ ۲/۳۹	-۰/۰۵	۳۸	۰/۹۶۲
پیش‌آزمون علائم منفی اسکیزوفرنی		۹۲/۶۰ $\pm$ ۱۲/۷۲	۹۳/۹۵ $\pm$ ۷/۳۱	-۰/۴۱	۳۸	۰/۶۸۳
پیش‌آزمون افسردگی		۱۱/۲۵ $\pm$ ۲/۹۸	۹/۵۵ $\pm$ ۳/۲۲	۱/۷۳	۳۱/۰۱	۰/۰۹۲

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

. M=Mean, SD=Std. Deviation

طی سه مرحله ارزیابی (پیش‌آزمون، پس‌آزمون و پیگیری) رخ داده است ($P < ۰/۰۵$). بالین حال، اندازه اثر این تغییرات در گروه tDCS فعال بسیار بزرگ‌تر از گروه شم بود (جدول شماره ۴).

در گروه tDCS فعال، ۷۸/۵ درصد از تغییرات در علائم مثبت ($\eta^2 = ۰/۷۸۵$ ، $P = ۰/۰۰۱$ ، $F = ۶۹/۴۰$)، ۶۸/۱ درصد از تغییرات در علائم منفی ($\eta^2 = ۰/۶۸۱$ ، $P = ۰/۰۰۱$ ، $F = ۴۰/۵۹$) و ۳۳/۶ درصد از تغییرات در افسردگی ($\eta^2 = ۰/۳۳۶$ ، $P = ۰/۰۰۱$ ، $F = ۹/۶۲$) توسط مداخله تبیین شد. در مقایسه، در گروه شم، ۶۲/۲ درصد از تغییرات در علائم مثبت ($\eta^2 = ۰/۶۲۲$ ، $P = ۰/۰۰۱$ ، $F = ۳۱/۲۷$)، ۵۷/۳ درصد از تغییرات در علائم منفی ($\eta^2 = ۰/۵۷۳$ ، $P = ۰/۰۰۱$ ، $F = ۲۵/۵۳$) و تنها ۱۵/۰ درصد از تغییرات در افسردگی ($\eta^2 = ۰/۱۵۰$ ، $P = ۰/۰۴۵$ ، $F = ۳/۳۶$) قابل تبیین بود.

مقایسه اثربخشی بین گروهی

برای مقایسه اثربخشی مداخله بین دو گروه، از تحلیل کوواریانس با کنترل نمرات پیش‌آزمون استفاده شد (جدول شماره ۵). نتایج نشان داد پس از کنترل اثر پیش‌آزمون، در مرحله پس‌آزمون، گروه tDCS فعال در مقایسه با گروه شم

شماره ۱). میانگین و انحراف معیار متغیرهای وابسته (علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی و افسردگی) در دو گروه tDCS و Sham به تفکیک نمرات به‌دست‌آمده در پیش‌آزمون، پس‌آزمون و پیگیری در جدول شماره ۲ گزارش شده است.

همگنی گروه‌ها در پیش‌آزمون

برای اطمینان از همگنی گروه‌ها در شروع مطالعه، نمرات پیش‌آزمون متغیرهای وابسته (علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی و افسردگی) با استفاده از آزمون تی مستقل مقایسه شد. نتایج نشان داد بین دو گروه tDCS فعال و شم در نمرات پیش‌آزمون علائم مثبت ($t = -۰/۴۱$ ، $P = ۰/۹۶۲$)، علائم منفی ($t = ۰/۰۵$ ، $P = ۰/۶۸۳$) و افسردگی ($t = ۱/۷۳$ ، $P = ۰/۰۹۲$) تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (جدول شماره ۳). این یافته‌ها نشان‌دهنده توزیع متعادل شدت علائم بین دو گروه در ابتدای مطالعه است.

تغییرات درون گروهی در طول زمان

تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان داد در هر دو گروه tDCS فعال و شم، تغییرات معنی‌داری در متغیرهای وابسته

جدول ۴. بررسی اثر درون آزمودنی‌ها در سه مرحله اندازه‌گیری متغیرهای وابسته

متغیر	گروه	SS	df	MS	F	P	Eta
پیش‌آزمون علائم مثبت اسکیزوفرنی	TDCS	۵۶۰/۵۳	۲	۲۸۰/۲۷	۶۹/۴۰***	۰/۰۰۱	۰/۷۸۵
پیش‌آزمون علائم منفی اسکیزوفرنی		۴۳۰۰/۸۳	۲	۲۱۵۰/۴۲	۴۰/۵۹***	۰/۰۰۱	۰/۶۸۱
پیش‌آزمون افسردگی		۸۴/۷۰	۲	۴۲/۳۵	۹/۶۲***	۰/۰۰۱	۰/۳۳۶
پیش‌آزمون علائم مثبت اسکیزوفرنی	Sham	۲۵۲/۱۳	۲	۱۲۶/۰۷	۳۱/۲۷***	۰/۰۰۱	۰/۶۲۲
پیش‌آزمون علائم منفی اسکیزوفرنی		۱۳۱۳/۶۳	۲	۶۵۶/۸۲	۲۵/۵۳***	۰/۰۰۱	۰/۵۷۳
پیش‌آزمون افسردگی		۲۸/۴۳	۲	۱۴/۲۲	۳/۳۶*	۰/۰۴۵	۰/۱۵۰

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

SS= Sum of Squares, MS=Mean Square, Eta=Partial Eta Squared

** $P < ۰/۰۰۱$ ، * $P < ۰/۰۵$

جدول ۵. میانگین‌های تعدیل شده و نتایج تحلیل کوواریانس برای مقایسه گروه‌های tDCS و Sham در متغیرهای وابسته

مرحله	متغیر	گروه	میانگین±انحراف معیار		df	MS	F	P	Eta
			میانگین های تعدیل شده						
			Sham	TDCS					
پس آزمون	علائم مثبت اسکیزوفرنی		۱۳/۵۸±۰/۶۶	۱۶/۴۷±۰/۶۶	۱	۸۳/۴۴	۶/۵۹**	۰/۰۰۴	۰/۲۰۷
	علائم منفی اسکیزوفرنی		۷۸/۲۱±۱/۶۶	۸۳/۵۹±۱/۶۶	۱	۲۸۷/۴۰	۵/۲۲*	۰/۰۲۸	۰/۱۲۴
	افسردگی		۱۰/۵۱±۰/۳۵	۸/۳۹±۰/۳۵	۱	۴۱/۶۰	۱۷/۷۱***	<۰/۰۰۱	۰/۳۲۴
پیگیری	علائم مثبت اسکیزوفرنی		۱۲/۳۹±۰/۵۰	۱۴/۳۶±۰/۵۰	۱	۳۹/۱۴	۷/۸۵**	۰/۰۰۸	۰/۱۷۵
	علائم منفی اسکیزوفرنی		۷۳/۰۰±۱/۸۴	۸۳/۷۰±۱/۸۴	۱	۱۱۴۰/۰۴	۱۶/۸۰***	<۰/۰۰۱	۰/۳۱۲
	افسردگی		۸/۳۷±۰/۴۴	۸/۱۳±۰/۴۴	۱	۰/۵۷	۰/۱۵	۰/۷۰۰	۰/۰۰۴

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

MS: Mean Square, Eta: Partial Eta Squared

$P < 0.05^*$, $P < 0.01^{**}$, $P < 0.001^{***}$

گروه شم به‌طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود ($F=11/25$ ، $P=0/004$ ، $\eta^2=0/398$)، این یافته‌ها نشان می‌دهد در گروه شم، مردان نسبت به زنان علائم منفی و افسردگی پایدارتری را نشان می‌دهند (جدول شماره ۶).

بحث

این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی تحریک الکتریکی مستقیم فراجمله‌ای (tDCS) بر علائم مثبت، منفی و افسردگی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی با علائم غالب منفی انجام شد. نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان داد در هر سه متغیر پیامدی، تفاوت میانگین تغییرات در گروه tDCS بسیار بزرگتر از گروه شم بوده، به‌طوری‌که اثرات درمان در گروه tDCS تقریباً ۲ برابر گروه شم است. در متغیر علائم منفی به‌خصوص از پیش‌آزمون به پیگیری، اثرات درمان با tDCS در مقایسه با شم بیشتر از ۲ برابر است. در متغیر افسردگی نیز تفاوت میانگین‌ها همین نسبت را نشان می‌دهد؛ با این تفاوت که شم اثرات بالینی معنی‌داری در سه مقطع زمانی نداشته است. هر دو مداخله در علائم مثبت اثراتی معنی‌داری اعمال کردند و روند تغییرات در مقاطع زمانی، روندی رو به کاهش دارد. هرچند بزرگی اندازه تغییرات به نفع tDCS است. tDCS در علائم منفی روند کاهشی سریع‌تری دارد. در نهایت در متغیر افسردگی نیز tDCS روند کاهشی را در دوره پیگیری به‌خوبی حفظ کرده است. اما گروه شم اثرات درمانی خود را به مرور از دست داده است. در هر سه متغیر روند تغییرات درمانی در طول زمان در گروه tDCS روندی کاهشی دارد و در این اثرات در دوره پیگیری نیز بدون وقفه ادامه داشته است.

کاهش معنی‌داری در شدت علائم مثبت ($F=6/59$ ، $P=0/004$ ، $\eta^2=0/207$) و علائم منفی ($F=5/22$ ، $P=0/028$ ، $\eta^2=0/124$) نشان داد. در مرحله پس‌آزمون، میانگین نمرات افسردگی در گروه شم به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه tDCS بود ($F=17/71$ ، $P=0/045$ ، $\eta^2=0/324$).

در مرحله پیگیری ۱ ماهه، گروه tDCS فعال همچنان کاهش معنی‌داری در علائم مثبت ($F=7/85$ ، $P=0/008$ ، $\eta^2=0/175$) و علائم منفی ($F=16/80$ ، $P=0/001$ ، $\eta^2=0/312$) نسبت به گروه شم نشان داد. این یافته‌ها نشان‌دهنده پایداری اثرات درمانی tDCS در طول زمان است. در مرحله پیگیری، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در نمرات افسردگی مشاهده نشد ($F=0/15$ ، $P=0/700$ ، $\eta^2=0/004$)، که نشان می‌دهد اثرات مثبت مشاهده شده در گروه شم در مرحله پس‌آزمون، در طول زمان پایدار نبوده است.

تفاوت‌های جنسیتی در پاسخ به درمان

تحلیل زیرگروهی براساس جنسیت نشان داد در گروه tDCS فعال، در مرحله پس‌آزمون، میانگین نمرات افسردگی در زنان به‌طور معنی‌داری بیشتر از مردان بود ($F=6/54$ ، $P=0/020$ ، $\eta^2=0/278$). این یافته نشان می‌دهد ۲۷/۸ درصد از واریانس نمرات افسردگی در گروه tDCS فعال توسط عامل جنسیت تبیین می‌شود. در گروه شم، هم در مرحله پس‌آزمون و هم در مرحله پیگیری، میانگین نمرات علائم منفی در مردان به‌طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود (پس‌آزمون: $F=11/03$ ، $P=0/004$ ، $\eta^2=0/394$)، پس‌آزمون: $F=5/47$ ، $P=0/032$ ، $\eta^2=0/243$). همچنین در مرحله پیگیری، میانگین نمرات افسردگی در مردان

جدول ۶. میانگین‌های تعدیل‌شده و نتایج تحلیل کوواریانس برای مقایسه اثر tDCS و اثر Sham در متغیرهای وابسته برحسب جنسیت

گروه	مرحله	متغیر	میانگین ± انحراف معیار						
			میانگین‌های تعدیل شده						
			مرد	زن	df	MS	F	p	Eta
TDCS	پس‌آزمون	علائم مثبت اسکیزوفرنی	۱۲/۹۶ ± ۰/۹۳	۱۴/۲۴ ± ۰/۹۳	۱	۷/۸۱	۰/۹۲	۰/۳۵۱	۰/۰۵۱
		علائم منفی اسکیزوفرنی	۷۹/۰۳ ± ۲/۲۵	۷۶/۶۷ ± ۲/۲۵	۱	۲۷/۴۳	۰/۵۴	۰/۴۷۱	۰/۰۳۱
		افسردگی	۹/۹۲ ± ۰/۴۳	۱۱/۴۸ ± ۰/۴۳	۱	۱۱/۸۵	۶/۵۴*	۰/۰۲۰	۰/۲۷۸
	پیگیری	علائم مثبت اسکیزوفرنی	۱۲/۸۸ ± ۰/۶۶	۱۱/۹۲ ± ۰/۶۶	۱	۴/۳۴	۱/۰۳	۰/۳۳۳	۰/۰۵۷
		علائم منفی اسکیزوفرنی	۷۵/۰۰ ± ۳/۰۴	۷۰/۲۰ ± ۳/۰۴	۱	۱۱۲/۶۲	۱/۲۴	۰/۲۸۱	۰/۰۶۸
		افسردگی	۸/۹۷ ± ۰/۶۸	۸/۰۳ ± ۰/۶۸	۱	۴/۳۶	۰/۹۶	۰/۳۴۱	۰/۰۵۳
Sham	پس‌آزمون	علائم مثبت اسکیزوفرنی	۱۷/۶۹ ± ۰/۹۹	۱۵/۲۱ ± ۰/۹۹	۱	۲۳/۰۹	۱/۷۴	۰/۱۱۶	۰/۱۳۹
		علائم منفی اسکیزوفرنی	۸۸/۵۰ ± ۱/۹۳	۷۹/۴۰ ± ۱/۹۳	۱	۴۱۱/۰۶	۱۱/۰۳***	۰/۰۰۴	۰/۳۹۴
		افسردگی	۸/۰۷ ± ۰/۴۸	۸/۳۳ ± ۰/۴۸	۱	۰/۳۴	۰/۱۵	۰/۷۰۲	۰/۰۰۹
	پیگیری	علائم مثبت اسکیزوفرنی	۱۳/۷۰ ± ۰/۸۴	۱۵/۰۰ ± ۱۳/۸۴	۱	۶/۳۹	۱/۰۶	۰/۳۱۸	۰/۰۵۹
		علائم منفی اسکیزوفرنی	۸۷/۲۴ ± ۱/۸۹	۸۰/۹۶ ± ۱/۸۹	۱	۱۹۵/۳۹	۵/۴۷*	۰/۰۳۲	۰/۲۴۳
		افسردگی	۹/۰۸ ± ۰/۴۵	۶/۹۲ ± ۰/۴۵	۱	۲۲/۲۶	۱۱/۲۵**	۰/۰۰۴	۰/۳۹۸

مجله روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی ایران

M=Mean, SD=Std. Deviation; MS=Mean Square, Eta=Partial Eta Squared

*P<۰/۰۵، **P<۰/۰۰۱

در منطقه‌ای از مغز شود و اثرات نوروپلاستیستی اعمال کند [۳۵]. کرتکس پیش‌پیشانی ناحیه مهم درگیر در هماهنگی و یکپارچه‌سازی فعالیت‌های شناختی، رفتار برنامه‌ریزی‌شده و برانگیخته‌اند و نیز نشانه‌های منفی است. به نظر می‌رسد تحریک این منطقه از مغز از طریق روش‌های تحریکی، منطق اساسی زیربنای بهبود تظاهرات و علائم اسکیزوفرنی است. پروتکل درمانی این مطالعه بر این منطق استوار است که تحریک DLPFC چپ و بازداري منطقه Contralateral راست، کاهش فعالیت در منطقه پره فرونتال - پدیده hypofrontality - را توجیه می‌کند [۳۶]. شواهد نشان می‌دهند این پدیده با آسیب در تقارن نیمکره‌های در اسکیزوفرنی [۱۷] و ارتباط این نابهنجاری‌ها با آسیب‌های شناختی و علائم منفی در اسکیزوفرنی مرتبط است [۳۷].

یافته بسیار مهم در تفاوت‌های جنسیتی در اثر دو مداخله در متغیرهای پیامد به تفاوت مردان و زنان در گروه tDCS مربوط است. این تفاوت جنسیتی در گروه شم هم دیده می‌شود اما فقط از پیش‌آزمون به پس‌آزمون و با ادامه پیگیری ۱ ماهه این اثر نه‌تنها متوقف می‌شود بلکه اندکی نیز بازگشت می‌کند. این یافته نشان می‌دهد اثرات tDCS در گروه زنان بیشتر از مردان

نتایج پژوهش حاضر با نتایج مطالعات کیم و همکاران [۲۳]، چانگ و همکاران [۲۸]، والینگو و همکاران [۳۳] و پالم و همکاران [۹] همخوان است. این مطالعات نشان داده‌اند اجرای tDCS می‌تواند بهبود قابل توجهی در علائم منفی بیماران اسکیزوفرنیک به دنبال داشته باشد. مطالعات نشان داده‌اند ۱۰ جلسه (۲ بار در روز و به مدت ۵ روز) تحریک آندی DLPFC چپ همراه با تحریک کاتدی منطقه هیجگاهی-آهیانه‌ای تأثیرات قابل توجهی در کاهش توهّمات شنیداری و نیز بهبود علائم منفی دارد [۳۴]. به نظر می‌رسد اثرات درمانی پروتکل انتخابی در این مطالعه با تغییر در افزایش پیوند نورونی در DLPFC با دیگر شبکه‌های نورونی در مناطق تالامیک و هیجگاهی-آهیانه‌ای و نیز ایجاد تغییرات ساختاری در مغز در ارتباط است.

بهبود معنادار نمرات آسیب‌شناسی روانی به‌ویژه علائم منفی نشان می‌دهد tDCS به‌عنوان یک مداخله بالقوه مؤثر در درمان علائم باثبات می‌تواند بر عملکرد و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی تأثیر بگذارد. فرض پایه این مداخله درمانی بر این است که تحریک مستقیم فراجمعه می‌تواند باعث افزایش فعالیت الکتریکی نورون و بالطبع افزایش یا بازداري تحریک

فراجمجمه‌ای (tDCS) با قرار دادن آند روی DLPFC چپ و کاتد روی ناحیه اوربیتوفرونتال راست، یک روش درمانی مؤثر، ایمن و غیرتهاجمی برای بهبود علائم منفی و مثبت در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی با علائم غالب منفی است. اثرات درمانی tDCS تا ۱ ماه پس از اتمام درمان پایدار می‌ماند که نشان‌دهنده پتانسیل این روش برای درمان طولانی‌مدت است.

با توجه به محدودیت‌های درمان‌های دارویی موجود در بهبود علائم منفی اسکیزوفرنی و اهمیت این علائم در پیش‌آگهی و کیفیت زندگی بیماران، tDCS می‌تواند به‌عنوان یک روش درمانی مکمل در کنار داروهای آنتی‌سایکوتیک مورد استفاده قرار گیرد. بالین حال، برای تعیین پروتکل بهینه، پایداری اثرات درمانی در طولانی‌مدت و مکانیسم‌های زیربنایی اثربخشی tDCS، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش توسط کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی زنجان با شناسه اخلاق (IR.ZUMS.REC.1398.102) و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران شناسه (IRCT20200203046366N1) تأیید شده است. تمامی شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه کتبی آگاهانه ارائه کردند.

حامی مالی

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی زنجان انجام شده است.

مشارکت‌نویسندگان

نگارش پیش‌نویس اولیه، مفهوم‌سازی، پریا جلیلی خیایو؛ نگارش پیش‌نویس اولیه، تحلیل آماری، بازبینی و اصلاح؛ امیرحسین رسولی؛ پژوهش و بررسی؛ فاطمه غفاری؛ نظارت، بازبینی و ویرایش نوشته؛ مینا شعبانی؛ مفهوم‌سازی، نظارت، روش‌شناسی، بازبینی و ویرایش نوشته؛ امید ساعد؛ خوانش و تأیید نسخه نهایی؛ همه نویسندگان.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نگارندگان از حضور مؤثر و همکاری صمیمانه و بی‌دریغ کلیه شرکت‌کنندگان در به ثمر رساندن این پژوهش تشکر و قدردانی می‌کنند.

است و این روند کاهشی در دوره پیگیری نیز ادامه پیدا می‌کند. این یافته‌ها با داده‌های مطالعات قبلی همخوانی دارند که نشان دادند اثربخشی درمان با tDCS با جنسیت مرد ارتباط معنی‌داری ندارد [۳۸]. در متغیر افسردگی نیز بهبود در گروه زنان در هر دو مداخله بیشتر از مردان است اما اندازه اثر این تغییرات بخاطر میانگین پایین نمرات هر دو گروه باید با احتیاط تفسیر شود. در متغیر علائم مثبت بین مردان و زنان و گروه‌های مداخله تفاوت معنی‌داری به دست نیامد.

بررسی تفاوت‌های سنی نیز فقط در متغیر علائم منفی بین دو مداخله tDCS و شَم معنادار بود؛ به این معنا که در گروه tDCS بیماران ۴۰ به بالا کاهش بیشتری در علائم منفی داشتند اما در گروه شَم بیماران زیر ۴۰ سال کاهش بیشتری گزارش کردند. یافته‌های دیگر مطالعات نشان می‌دهند بین بزرگی تفاوت میانگین اثر درمانی و سن رابطه معکوسی وجود دارد؛ به این معنا که با افزایش سن اثربخشی درمان tDCS در مورد علائم مثبت، منفی و افسردگی بیماران اسکیزوفرنیک کاهش پیدا می‌کند [۲۵]. به نظر می‌رسد دلیل اصلی این تفاوت به پراکندگی گروه‌های سنی در مطالعات قبلی در این زمینه برمی‌گردد. در این مطالعه دامنه سنی پراکندگی زیادی نداشت، بنابراین گروه‌بندی کردن نمونه به پایین‌تر و بالاتر از ۴۰ سال نمی‌تواند معرف دقیقی از گروه‌های سنی باشد.

این مطالعه با وجود یافته‌های امیدوارکننده، محدودیت‌هایی نیز داشت. اول، حجم نمونه نسبتاً کوچک بود که می‌تواند تعمیم‌پذیری نتایج را محدود کند. دوم، دوره پیگیری ۱ ماهه نسبتاً کوتاه بود و اطلاعاتی در مورد پایداری اثرات درمانی در طولانی‌مدت ارائه نمی‌دهد. سوم، عدم ارزیابی عملکرد شناختی و کیفیت زندگی بیماران که می‌توانست اطلاعات ارزشمندی در مورد اثربخشی جامع tDCS ارائه دهد.

برای مطالعات آینده، پیشنهاد می‌شود حجم نمونه بزرگتر، دوره پیگیری طولانی‌تر و ارزیابی جامع‌تر پیامدها از جمله عملکرد شناختی، عملکرد اجتماعی، و کیفیت زندگی در نظر گرفته شود. همچنین، بررسی پروتکل‌های مختلف tDCS (از نظر محل قرارگیری الکترودها، شدت جریان، مدت و تعداد جلسات) می‌تواند به بهینه‌سازی این روش درمانی کمک کند.

علاوه بر این، مطالعات آینده می‌توانند با استفاده از روش‌های تصویربرداری عصبی، مکانیسم‌های زیربنایی اثربخشی tDCS در اسکیزوفرنی را بررسی کنند. همچنین، بررسی اثربخشی tDCS در ترکیب با سایر مداخلات درمانی مانند توانبخشی شناختی یا درمان‌های روانشناختی می‌تواند دیدگاه‌های جدیدی ارائه دهد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد تحریک الکتریکی مستقیم

References

- [1] Cheng PWC, Louie LLC, Wong YL, Wong SMC, Leung WY, Nitsche MA, et al. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on clinical symptoms in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020; 53:102392. [DOI:10.1016/j.aip.2020.102392] [PMID]
- [2] Collaborators GMD. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *The Lancet Psychiatry*. 2022; 9(2):137-50. [DOI:10.1016/S2215-0366(21)00395-3] [PMID]
- [3] Pontillo M, Costanzo F, Menghini D, Averna R, Santonastaso O, Tata MC, et al. Use of transcranial direct stimulation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2018; 49(1):18-26. [DOI:10.1177/1550059417746531] [PMID]
- [4] McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia- An overview. *JAMA Psychiatry*. 2020; 77(2):201-10. [DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.3360] [PMID]
- [5] Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 2006; 32(2):214-9. [DOI:10.1093/schbul/sbj053] [PMID]
- [6] Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegtering H, Dlabac-de Lange JJ. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018; 89:111-8. [DOI:10.1016/j.neubiorev.2018.02.009] [PMID]
- [7] Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2000.
- [8] Osoegawa C, Gomes JS, Grigolon RB, Brietzke E, Gadelha A, Lacerda AL, et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2018; 197:34-44. [DOI:10.1016/j.schres.2018.01.010] [PMID]
- [9] Palm U, Keeser D, Hasan A, Kupka MJ, Blautzik J, Sarubin N, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: A double-blind, sham-controlled proof-of-concept study. *Schizophrenia Bulletin*. 2016; 42(5):1253-61. [DOI:10.1093/schbul/sbw041] [PMID]
- [10] Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, Melle I, Arends J, Arango C, et al. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? *Schizophrenia Research*. 2017; 186:55-62. [DOI:10.1016/j.schres.2016.05.015] [PMID]
- [11] Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: A systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2018; 268(7):625-39. [DOI:10.1007/s00406-018-0869-3] [PMID]
- [12] Farnia S, Mahtiyani E, Zarghami M, Eslami Parkoobi P, Emadian A, Hendouei N. Evaluation of the efficacy and safety of adding pregabalin to antipsychotic treatment in patients with chronic schizophrenia: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2022; 27(4):428-39. [DOI:10.32598/ijpcp.27.3.2167.3]
- [13] Gomes JS, Shiozawa P, Dias ÁM, Ducos DV, Akiba H, Trevizol AP, et al. Left dorsolateral prefrontal cortex anodal tDCS effects on negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2015; 8(5):989-91. [DOI:10.1016/j.brs.2015.07.033] [PMID]
- [14] Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020; 16:519. [DOI:10.2147/NDT.S225643] [PMID]
- [15] Zhuo K, Tang Y, Song Z, Wang Y, Wang J, Qian Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunctive treatment for negative symptoms and cognitive impairment in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019; 15:1141. [DOI:10.2147/NDT.S196086] [PMID]
- [16] McTeague LM, Huemer J, Carreon DM, Jiang Y, Eickhoff SB, Etkin A. Identification of common neural circuit disruptions in cognitive control across psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2017; 174(7):676-85. [DOI:10.1176/appi.ajp.2017.16040400] [PMID]
- [17] Núñez C, Paipa N, Senior C, Coromina M, Siddi S, Ochoa S, et al. Global brain asymmetry is increased in schizophrenia and related to avolition. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017; 135(5):448-59. [DOI:10.1111/acps.12723] [PMID]
- [18] Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1992; 49(12):959-65. [DOI:10.1001/archpsyc.1992.01820120047007] [PMID]
- [19] Huang ML, Khoh TT, Lu SJ, Pan F, Chen JK, Hu JB, et al. Relationships between dorsolateral prefrontal cortex metabolic change and cognitive impairment in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients. *Medicine*. 2017; 96(25):e7228. [DOI:10.1097/MD.0000000000007228] [PMID]
- [20] Chechko N, Cieslik EC, Müller VI, Nickl-Jockschat T, Derntl B, Kogler L, et al. Differential resting-state connectivity patterns of the right anterior and posterior dorsolateral prefrontal cortices (DLPFC) in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 9:211. [DOI:10.3389/fpsyt.2018.00211] [PMID]
- [21] Fröhlich F, Jarskog LF. 1136non-invasive brain stimulation in schizophrenia. In: Wassermann EM, Peterchev AV, Ziemann U, Lisanby SH, Siebner HR, Walsh V, editors. *The Oxford handbook of transcranial stimulation: Second edition*. Oxford: Oxford University Press; 2024. [DOI:10.1093/oxfordhb/9780198832256.013.43]
- [22] Xiu MH, Guan HY, Zhao JM, Wang KQ, Pan YF, Su XR, et al. Cognitive enhancing effect of high-frequency neuronavigated rTMS in chronic schizophrenia patients with predominant negative symptoms: A double-blind controlled 32-week follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*. 2020; 46(5):1219-30. [DOI:10.1093/schbul/sbaa035] [PMID]
- [23] Kim J, Iwata Y, Plitman E, Caravaggio F, Chung JK, Shah P, et al. A meta-analysis of transcranial direct current stimulation for schizophrenia: "Is more better?" *Journal of Psychiatric Research*. 2019; 110:117-26. [DOI:10.1016/j.jpsychires.2018.12.009] [PMID]
- [24] 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. *American Journal of Psychiatry*. 2012; 169(7):719-24. [DOI:10.1176/appi.ajp.2012.11071091]

- [25] Mondino M, Brunelin J, Palm U, R. Brunoni A, Poulet E, Fecteau S. Transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory symptoms of schizophrenia. Current evidence and future directions. *Current Pharmaceutical Design*. 2015; 21(23):3373-83. [DOI:10.2174/1381612821666150619093648] [PMID]
- [26] 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. [DOI:10.29252/shenakht.6.2.38]
- [27] Pondé PH, de Sena EP, Camprodon JA, de Araújo AN, Neto MF, DiBiasi M, et al. Use of transcranial direct current stimulation for the treatment of auditory hallucinations of schizophrenia - a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;13:347-55. [DOI:10.2147/NDT.S122016] [PMID]
- [28] Chang CC, Kao YC, Chao CY, Tzeng NS, Chang HA. Examining bi-anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over bilateral dorsolateral prefrontal cortex coupled with bilateral extracephalic references as a treatment for negative symptoms in non-acute schizophrenia patients: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020; 96:109715. [DOI:10.1016/j.pnpbp.2019.109715] [PMID]
- [29] Ghamari Givi H, Moulavi P, Heshmati R. [Exploration of the factor structure of positive and negative syndrome scale in schizophrenia spectrum disorder (Persian)]. *Journal of Clinical Psychology*. 2010; 2(2):1-10. [DOI:10.22075/jcp.2017.2018]
- [30] Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS): Conceptual and theoretical foundations. *The British Journal of Psychiatry*. 1989; 155(S7):49-52. [DOI:10.1192/S0007125000291496]
- [31] Javanmard G. [Comparison of social judgment ability in schizophrenic patients with negative and positive symptoms and a healthy group (Persian)]. *Journal of Modern Psychological Researches*. 2019; 14(54):57-74. [Link]
- [32] Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*. 1990; 3(4):247-51. [DOI:10.1016/0920-9964(90)90005-R] [PMID]
- [33] Valiengo L, Gordon PC, de Carvalho JB, Rios RM, Koebe S, Serpa MH, et al. Schizophrenia treatment with electric transcranial stimulation (STARTS): Design, rationale and objectives of a randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. 2019; 41(2):104-11. [DOI:10.1590/2237-6089-2018-0047] [PMID]
- [34] Lindenmayer J, Kulsa MKC, Sultana T, Kaur A, Yang R, Ljuri I, et al. Transcranial direct-current stimulation in ultra-treatment-resistant schizophrenia. *Brain Stimulation*. 2019; 12(1):54-61. [DOI:10.1016/j.brs.2018.10.002] [PMID]
- [35] He W, Fong PY, Leung TWH, Huang YZ. Protocols of non-invasive brain stimulation for neuroplasticity induction. *Neuroscience Letters*. 2020; 719:133437. [DOI:10.1016/j.neulet.2018.02.045] [PMID]
- [36] Hill K, Mann L, Laws K, Stephenson C, Nimmo-Smith I, McKenna P. Hypofrontality in schizophrenia: A meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004; 110(4):243-56. [DOI:10.1111/j.1600-0447.2004.00376.x] [PMID]
- [37] Shaffer JJ, Peterson MJ, McMahon MA, Bizzell J, Calhoun V, van Erp TG, et al. Neural correlates of schizophrenia negative symptoms: Distinct subtypes impact dissociable brain circuits. *Molecular Neuropsychiatry*. 2015; 1(4):191-200. [DOI:10.1159/000440979] [PMID]
- [38] Lee TY, Lee J, Kim M, Kwon JS. The effect of transcranial direct current stimulation on auditory hallucination in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2018; 192:489-490. [DOI:10.1016/j.schres.2017.06.012] [PMID]