

## بررسی تغییرات متابولیت‌های کلیدی مغز در فرادرمانگرها تحت تاثیر میدان شعوری فرادرمانی با استفاده از طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی پروتون ( $^1\text{H-MRS}$ )

محمدعلی طاهری<sup>۱</sup>، سارا ترابی<sup>۲</sup>، فرید سمسارها<sup>۳\*</sup>

\* نویسنده مسئول: فرید سمسارها  
ایمیل: Semsarha@ut.ac.ir

DOI: <https://doi.org/10.61450/joci.FA.v5i20.232>

۱. بخش تحقیق و توسعه‌ی ساینسفکت، مرکز تحقیقات کازمواینتل، انتاریو، کانادا
۲. دپارتمان زیست‌شناسی گیاهی، دانشکده‌ی زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

### چکیده

میدان شعوری فرادرمانی ماهیتی غیرمادی دارد. اگرچه این میدان به‌طور کمی قابل اندازه‌گیری نیست اما می‌توان آثار آن را از طریق آزمایش‌های طراحی شده به‌خوبی مشاهده و بررسی کرد. در این مطالعه، تغییرات متابولیت‌های کلیدی مغز در جمعیتی از افراد آموزش‌دیده که به عنوان فرادرمانگر شناخته می‌شوند، مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه‌ی پیشین با استفاده از fMRI نشان داده شد نواحی خاصی از مغز تحت تاثیر این میدان فعال یا غیرفعال می‌شوند، در حالی که برخی نواحی بدون تغییر باقی می‌مانند. این نواحی خاص، تمرکز اصلی تحقیق حاضر بودند. برای این منظور، تغییرات غلظت متابولیت‌های کلیدی شامل NAA+NAAG، توتال کولین، توتال کراتین، مجموع اسیدهای آمینه‌ی گلوتامات (Glu) و گلوتامین (Gln) و مایواینوزیتول در سه ناحیه‌ی مغزی فعال، غیرفعال و بدون تغییر در دو وضعیت استراحت یا رست (بدون تاثیر میدان) و وظیفه یا تسک (تحت تاثیر میدان) مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد اغلب متابولیت‌های کلیدی در شکل تجمعی خود، در نواحی مغزی فعال و غیرفعال، تحت تاثیر میدان شعوری فرادرمانی، روند کاهش نشان دادند. علاوه بر این، هم‌بستگی تغییرات بین شرایط استراحت و وظیفه در ابتدا با استفاده از تحلیل هم‌بستگی پیرسون ارزیابی شد. در ادامه، جمعیت کلی مطالعه بر اساس روند تغییرات NAA به دو زیرجمعیت تقسیم شد: گروهی که در آنها NAA افزایش یافته و گروهی که کاهش یافته بود. سپس تحلیل هم‌بستگی پیرسون برای متابولیت‌های مذکور در هر یک از این زیرجمعیت‌ها به‌صورت جداگانه انجام گرفت. نتایج نشان داد در ناحیه‌ی فعال‌سازی، روند تغییرات توتال کولین و توتال کراتین به‌صورت غیرهم‌سو بوده است که نشان می‌دهد این دو متابولیت مسیرهای متفاوتی طی می‌کنند؛ الگویی که ممکن است نقش کلیدی در فعال‌سازی نواحی خاص مغز در فرادرمانگرها داشته باشد. کاهش توتال کراتین، شرایط انرژی‌ی متفاوتی را تحت تاثیر میدان شعوری پیشنهاد می‌کند. بررسی مستقیم حامل‌های انرژی با استفاده از MRS فسفر در دستور کار نویسندگان قرار دارد.

**کلیدواژه‌ها:** فرادرمانی، طیف MRS، توتال کولین، توتال کراتین، مایواینوزیتول، NAA، NAAG

شده و با گیرنده‌های پس‌سیناپسی اتصال می‌یابد تا فعال‌سازی نورونی را آغاز کند [12].

مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی فرضیه‌ی نوینی طراحی شده است که بر پایه‌ی چهارچوب نظری ارائه‌شده‌ی طاهری بنا شده است. بر اساس این دیدگاه، میدان‌های گوناگون شعوری (TCFs) که ماهیتی غیرفیزیکی دارند، زیرمجموعه‌هایی از شبکه‌ی شعور کیهانی هستند. اگرچه این میدان‌ها با ابزارهای کمی رایج قابل اندازه‌گیری نیستند اما می‌توان اثرات آن‌ها را از طریق تست‌های آزمایشگاهی بررسی کرد. تاثیر این میدان‌ها با توجه‌ی کوتاه و آنی از طریق ذهن انسان که صرفاً چند ثانیه طول می‌کشد، فعال می‌شود. در این مدل، مغز به عنوان منبع شعور در نظر گرفته نمی‌شود، بلکه نوعی «آشکارساز» تلقی می‌شود که اطلاعات را از ذهن دریافت و پردازش می‌کند [13]. این پردازش می‌تواند منجر به تغییرات قابل مشاهده در فعالیت مغز شود. مطالعات پیشین با استفاده از تکنیک‌های EEG و fMRI تغییراتی در عملکرد مغز پس از قرارگیری در معرض میدان شعوری فرادرمانی (یکی از انواع میدان‌های شعوری) گزارش کرده‌اند [14، 15].

اکنون این فرض مطرح است که زمانی که فرد استفاده از فرادرمانی را از طریق لحظه‌ای کوتاه از توجه آغاز می‌کند، ارتباطی برقرار می‌شود که امکان انتقال اطلاعات از میدان شعوری فرادرمانی (TCF1) را فراهم می‌کند [16]. پیشنهاد شده است ورودی اطلاعاتی که این‌گونه به مغز وارد می‌شود، می‌تواند بر عملکرد مغز تاثیر بگذارد و منجر به تغییرات قابل اندازه‌گیری در فعالیت مغزی شود. در این مطالعه، علاوه بر ارزیابی تغییرات در متابولیت‌های کلیدی مغز تحت تاثیر میدان شعوری فرادرمانی، تغییرات متابولیکی با استفاده از تحلیل هم‌بستگی پیرسون بر اساس روند افزایش یا کاهش NAA در سطح کل جمعیت و همچنین درون زیرگروه‌ها مورد تحلیل قرار گرفت.

## روش

MRI روی اسکنر بالینی 3.0-T (Magnetom Prisma, Siemens Medical Solutions, Erlangen, آلمان) با قدرت گرادیان میدان 40 mT/m انجام شد. سیم پیچ متصل به بدن امکان انتقال تحریک را فراهم می‌کند؛ طوری که سیم پیچ آرایه فازی IH (125 مگاهرتز) متصل به سر افراد برای تشخیص سیگنال استفاده شد (زیومدیکال سریع زمینس، آلمان).

پس از به دست آوردن تصاویر پیشاهنگی از نمونه‌ها دستورالعمل تصویربرداری با وزن T2 در سطوح محوری و کرونال برای ثبت داده‌ی مربوط به نواحی مورد نظر انجام شد. پروتکل‌های مربوط به MRI برای آزمایش‌های MRS نیز دنبال شدند. نحوه‌ی کسب داده‌های MRI به‌طور مشابه پیش از شروع تیمار تا 15 دقیقه (رست) و بلافاصله پس از شروع آن تا 15 دقیقه (تسک) انجام شد.

دستورالعمل تصویربرداری با وزن T2 بر اساس تصویربرداری اسپین-اکوی استاندارد TR/TE: 5000/77 میلی‌ثانیه، NEX: 2،

طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی (MRS) تکنیکی غیرتهاجمی است که از طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی هسته‌ای با وضوح بالا (NMR) مشتق شده است [1]. در حالی که NMR به‌طور سنتی برای تحلیل ساختار مولکولی ترکیبات شیمیایی به کار می‌رفته، این روش همچنین پایه‌ای برای کاربردهای آن در سیستم‌های زیستی فراهم کرده است [2]. بر اساس این پیش‌زمینه، طیف‌سنجی (MRS) *in vivo* در اواخر دهه‌ی ۱۹۷۰ توسعه یافت و امکان بررسی مستقیم متابولیسم بافت و ترکیب شیمیایی آن در موجودات زنده را فراهم کرد [3]. این پیشرفت به‌ویژه در علوم اعصاب بسیار ارزشمند بوده؛ طوری که MRS به‌طور گسترده‌ای برای ارزیابی متابولیت‌های مغزی در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی مورد استفاده قرار می‌گیرد [4].

در طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی پروتون (H-MRS) از مغز، متابولیت‌های N-استیل آسپاراتات (NAA)، کراتین (Cr) و کولین (Cho) به عنوان شاخص‌های کلیدی برای ارزیابی متابولیسم طبیعی مغز و شناسایی تغییرات پاتولوژیک شناخته می‌شوند. تغییر در نسبت‌های نسبی این متابولیت‌ها، مانند کاهش نسبت NAA به کراتین (NAA/Cr) یا افزایش نسبت کولین به NAA (Cho/NAA) می‌تواند نشان‌دهنده‌ی شرایط مختلف نوروپاتولوژیک باشد [5].

پیک کراتین (Cr) که حدود 3.0 قسمت در میلیون (ppm) ثبت می‌شود، اطلاعات ارزشمندی درباره‌ی متابولیسم انرژی سلولی ارائه می‌دهد [6]. کراتین و فسفوکراتین (PCr) که به‌طور عمده در نورون‌ها و سلول‌های گلیال قرار دارند، نقش کلیدی‌ای در حفظ سطح ATP ایفا می‌کنند. بنابراین، تغییرات در پیک Cr می‌تواند نشان‌دهنده‌ی اختلال در هم‌ایستایی انرژی در مغز باشد [7]. کولین برای چندین فرایند حیاتی بیولوژیکی از جمله حفظ یک-پارچگی غشای سلولی، تسهیل واکنش‌های متیلاسیون و حمایت از سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی کلیدی ضروری است. از این رو، پایش پیک‌های کولین در طیف‌سنجی MRS ابزاری ارزشمند برای تشخیص تومورهای مغزی به شمار می‌رود؛ زیرا تکثیر سریع سلول‌های سرطانی معمولاً با افزایش نیاز به کولین برای سنتز غشای سلولی همراه است [8]. در مقابل، کاهش سطح NAA اغلب نشان‌دهنده‌ی نفوذ تومور به بافت سالم مغز است که عملکرد عصبی مختل شده را منعکس می‌کند [9].

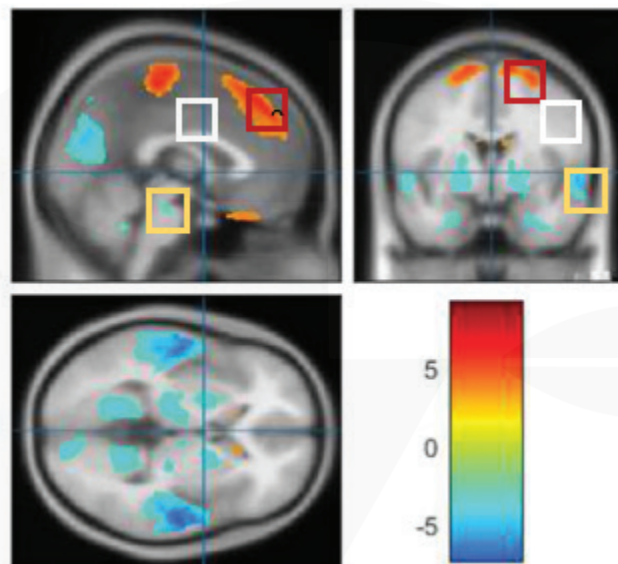
گلوتامات (Glu) و گلوتامین (Gln) از فراوان‌ترین اسیدهای آمینه در مغز انسان هستند که غلظت آن‌ها به‌ترتیب حدود ۶-۱۳ میلی‌مول در کیلوگرم و ۳-۶ میلی‌مول در کیلوگرم وزن بدن گزارش شده است [10]. این دو ترکیب به‌طور متابولیکی به هم مرتبط‌اند؛ طوری که در Glu در سلول‌های گلیال به‌صورت Gln ذخیره می‌شود. تعادل در چرخه‌ی بین نورون‌ها (Glu) و سلول‌های گلیال (Gln) برای عملکرد طبیعی مغز ضروری و بازتاب‌دهنده‌ی تعاملات متابولیکی حیاتی بین نورون و گلیا است [11]. همچنین، Glu به عنوان انتقال‌دهنده‌ی عصبی تحریکی اصلی در مغز عمل می‌کند و نقش مرکزی در فعالیت سیناپسی دارد؛ طوری که از نورون‌های پیش‌سیناپسی آزاد

## طراحی مطالعه

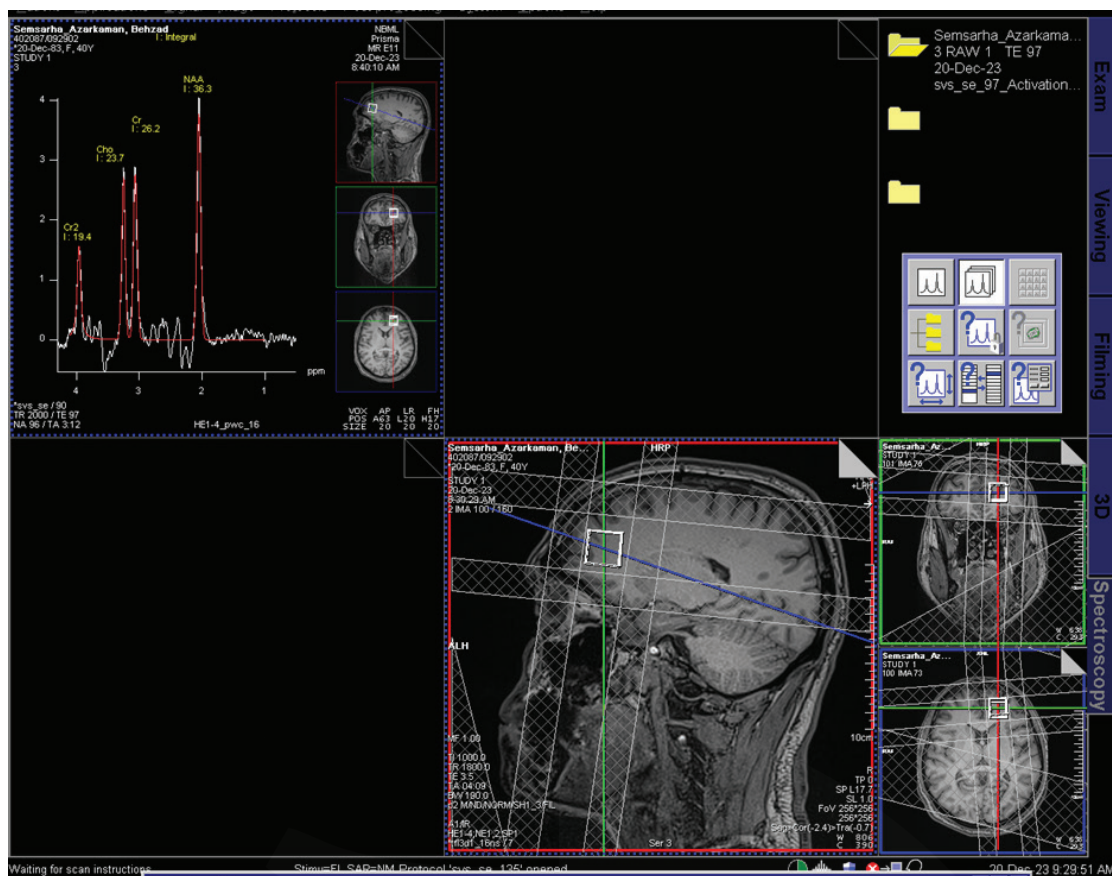
بر اساس داده‌ی حاصل شده از fMRI در مطالعات پیشین به منظور بررسی تغییرات متابولیک در نواحی فعال شده و غیرفعال شده مغز فرادمانگران، سه ناحیه حاوی منطقه‌ی فعال شده (Precentral Gyrus-right)، منطقه‌ی غیرفعال شده (Superior Temporal Gyrus-right) و منطقه‌ای با ابعاد مشابه مابین مناطق فعال و غیرفعال شده که بر اساس داده‌ی به دست آمده در نتیجه‌ی ارتباط با میدان شعوری فرادمانی نه فعال و نه غیرفعال می‌شود، انتخاب شده است (شکل ۱). علت انتخاب ناحیه‌ی سوم آن بوده است که به عنوان کنترل منفی، تغییرات احتمالی متابولیک آن در مقایسه با دو منطقه‌ی دیگر بررسی شود. تصاویر مربوط به نواحی منتخب و طیف به دست آمده‌ی MRS در حالت رست در شکل‌های ۲ تا ۴ آمده است.

$4 \times 4 \times 4$  FOV<sup>۲</sup> سانتی‌متر مربع، با اندازه‌ی ماتریس  $256 \times 256$  و ضخامت برش یک میلی‌متر بود. پیش از انجام MRS، وکسل  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$  در نواحی سه‌گانه‌ی موردنظر برای هر نمونه تعریف شد. به دنبال تنظیم دستی و تنظیم حذف آب، طیف‌های MR پروتون کوتاه مدت پژواک کاملاً آرام، 156 داده با تکنیک PRESS، TR/TE=6000/135 ms به دست آمد.

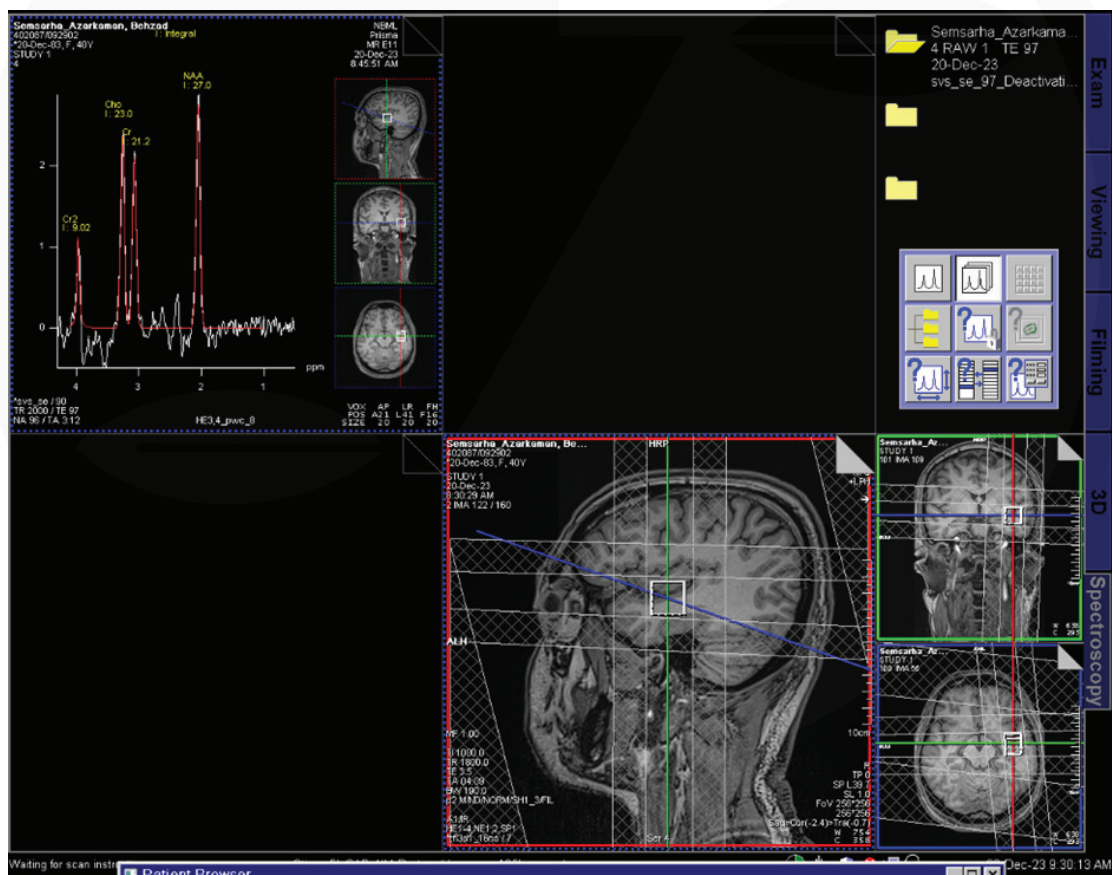
پیش از شروع تست MRS، مهار آب با استفاده از شیمینگ مرتبه‌ی دوم و پالس توالی انتخابی شیفت شیمیایی (CHESS) انجام شد. در پایان آزمایش MRS، سیگنال آب مرجع با خاموش کردن سرکوب آب به دست آمد تا کالیبراسیون غلظت متابولیت انجام شود. دستورالعمل‌های MRI و MRS توصیف شده به‌طور مشابه پیش از شروع فرایند تیمار و پس از آن انجام شد. تصویربرداری رست و تسک به‌طور متوالی بدون حرکت دادن نمونه‌ها و با چشمان کاملاً بسته‌ی آن‌ها در هر دو مرحله انجام شد.



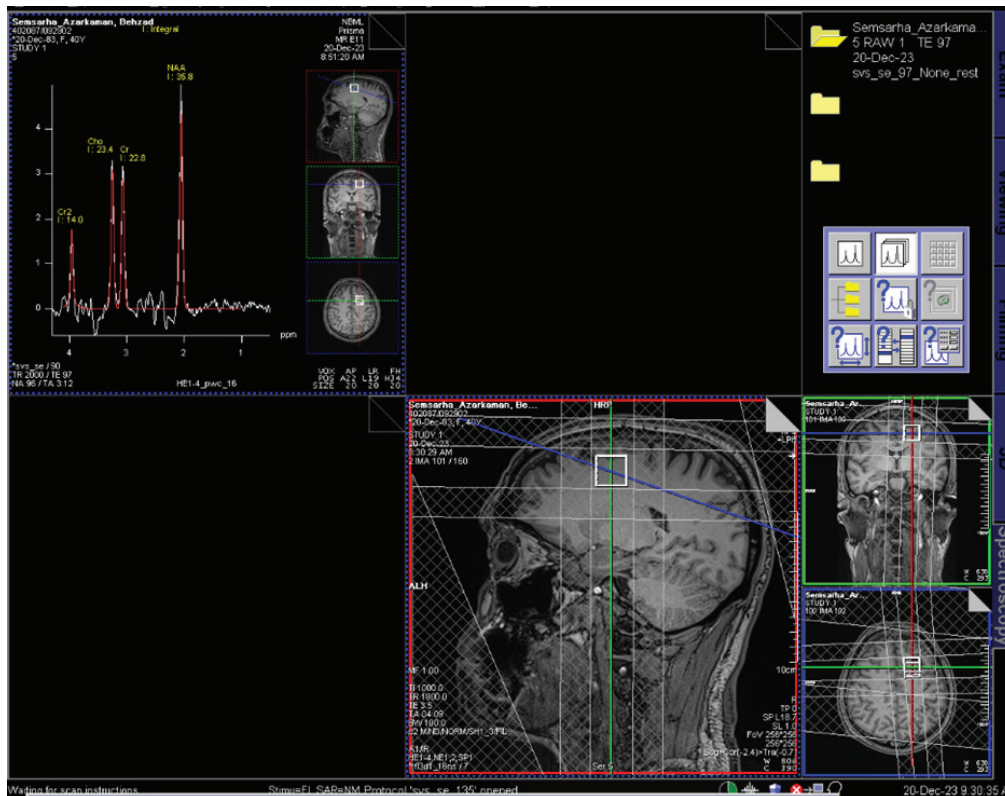
شکل ۱- نواحی سه‌گانه‌ی منتخب بر اساس داده‌ی fMRI کادر قرمز: ناحیه‌ی فعال شده. کادر زرد: ناحیه‌ی غیرفعال شده. کادر سفید: ناحیه‌ی هیچ‌کدام [۱۵].



شکل ۲- تصویر MR با وزن T2 یکی از نمونه‌های مورد مطالعه. قراردادن وکسل MRS بر ناحیه‌ی منتخب فعال تحت تیمار شعوری فرادمانی، همراه طیف پروتون به دست آمده در حالت رست.



شکل ۳- تصویر MR با وزن T2 یکی از نمونه‌های مورد مطالعه. قراردادن وکسل MRS بر ناحیه‌ی منتخب غیرفعال شده‌ی تحت تیمار شعوری فرادمانی، همراه طیف پروتون به دست آمده در حالت رست.



شکل ۴. تصویر MR با وزن T2 یکی از نمونه‌ی مورد مطالعه، قرار دادن وکسل MRS بر ناحیه‌ی منتخب هیچ کدام حین تیمار شعوری فرادرمانی، همراه طیف پروتون به دست آمده در حالت رست.

30 فرد بالغ (میانگین سنی:  $42 \pm 7$ ) همگی سالم و بدون مصرف داروهای حوزه‌ی اعصاب و روان در شش ماه پیش از روز آزمون در گروه مطالعه قرار گرفتند. 40% افراد در مطالعه مرد ( $n=12$ ) و 60% زن ( $n=18$ ) بوده‌اند. طراحی پژوهش‌های انجام‌شده با تکنیک MRS، شامل یک مرحله‌ی رست 15 دقیقه‌ای (بدون ارتباط با میدان قبل از تسک) و یک تسک یا حالت ارتباط با میدان شعوری فرادرمانی 15 دقیقه‌ای (بلافاصله پس از پایان مرحله‌ی رست) است. توضیحات بیش‌تر درباره‌ی مقاطع این پژوهش به‌ترتیب زمانی در ادامه آمده است.

**۱. رست:** مرحله‌ی 15 دقیقه‌ای ابتدا که در آن از فرادرمانگران خواسته می‌شود زمانی که در دستگاه MRI قرار گرفته‌اند، چشمان خود را ببندند و بدون نظر به هیچ‌کدام از میدان‌های شعوری (ط)، صرفاً در حالت ریلکس و بدون تنش باشند. هدف از این بخش، داشتن داده‌ی کنترل به معنای داده‌ی پایه و پیش از ارتباط با میدان در مورد هر فرد است که در ساخت داده‌ی جمعیتی کنترل یا همان پیش‌ارتباط نقشی حیاتی دارد.

**۲. تسک:** در این پژوهش، به مرحله‌ی 15 دقیقه‌ای دوم که افراد در ارتباط با میدان شعوری فرادرمانی قرار می‌گیرند، تسک گفته می‌شود. این مرحله بلافاصله و بدون قطع زمانی در ادامه‌ی رست است و افراد با شنیدن صدای بوقی که بر اساس پیش‌آگاهی داده‌شده به افراد به مفهوم شروع ارتباط با میدان است، اتصال خود را آغاز می‌کنند.

## تجزیه و تحلیل طیف MR

وکسل مورد نظر (VOI) برای آزمایش‌های MRS روی تصاویر با وزن T2 کشیده شد. ما کوشیدیم میان نمونه‌های مختلف، به‌طور دقیق نواحی سه‌گانه‌ی VOI یکسان ایجاد کنیم که نواحی مورد نظر در هر فرد را به‌طور مشابه پوشش دهد. هر طیف مربوط به نواحی مورد نظر با استفاده از رابط کاربری گرافیکی‌ای مبتنی بر جاوا تجزیه و تحلیل شد. این رابط که برای تحلیل بسته‌ی کمی MRUI استفاده می‌شود، حاوی مجموعه‌ای پایه‌ای از دانش قبلی با ۵۷ پیک مرتبط با حداقل ۳۴ متابولیت مختلف است. غلظت متابولیت‌ها با توجه به سیگنال آب به عنوان مرجع تعیین شد. بنابراین، تمام دامنه‌ها در هر طیف MR به‌صورت نیمه کمی بیان شد. همچنین، لازم به ذکر است از روش پیشرفته‌ی الگوریتم برآزش طیفی دقیق، قوی و کارآمد (AMARES) برای کمی‌سازی استفاده شده است [17].

## استفاده از میدان شعوری فرادرمانی

در مطالعه‌ی پیش رو، تجزیه و تحلیل MRS جمعیتی از فرادرمانگران انجام و تغییرات متابولیت‌ها در مناطق مختلف منتخب مغزی آن‌ها هنگام انجام وظیفه (تسک) و استراحت مقایسه شده است. تسک به فعالیتی گفته می‌شود که طی آن فرادرمانگر شخصاً به شبکه‌ی شعور کیهانی متصل می‌شود. این مطالعه را کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران تایید کرده است (شناسه‌ی تایید IR.IUMS.REC.1402.940).

در مقادیر میانه در نمودار باکس پلات دیده می شود.

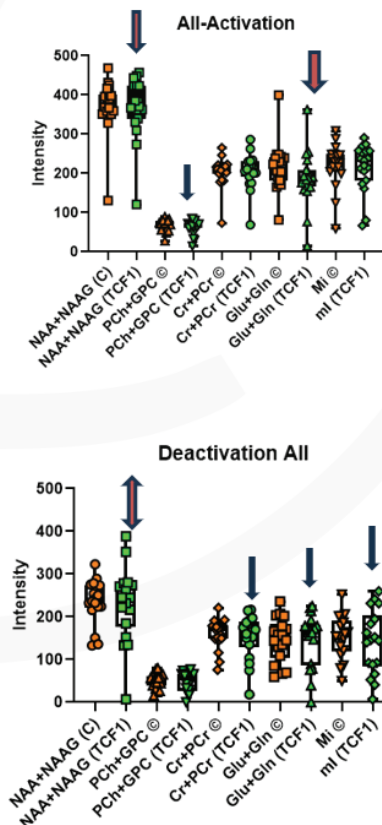
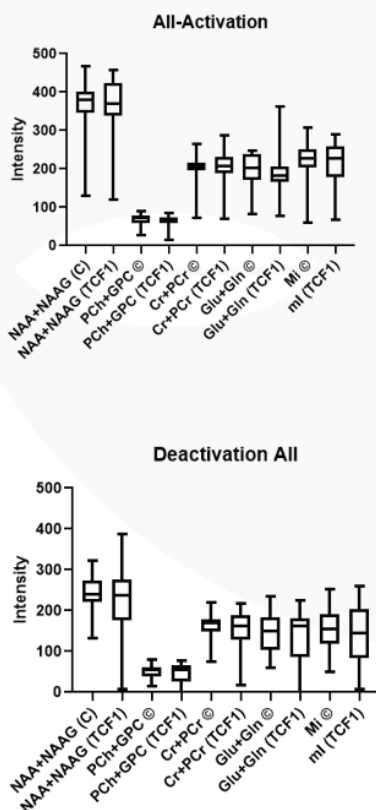
در شرایط معمول، افزایش فعالیت مغزی با افزایش گردش متابولیت های کلیدی مغز همراه است؛ از جمله N-استیل آسپاراتات که نشان دهنده سلامت نورونی و عملکرد میتوکندری ها است [18]، کولین که در سنتز و بازسازی غشای سلولی نقش دارد و گلوتامات که به عنوان اصلی ترین ناقل عصبی تحریکی مغز شناخته می شود [19]. با این حال، کاهش این متابولیت ها با وجود فعال سازی در fMRI نشان می دهد مغز ممکن است صرفاً به مسیرهای متابولیکی مرسوم اتکا نداشته باشد. این مشاهده با فرضیه ی «انرژی تاریک زیستی» طاهری هم راستا است؛ فرضیه ای که وجود منبع انرژی جایگزینی را مطرح می کند که قادر است عملکرد سلولی و عصبی را به صورت مستقل از تولید ATP از طریق مسیرهای متابولیکی مرسوم پشتیبانی کند. انجام آزمایش های پیش تر، به ویژه آن هایی که تولید ATP در زمان واقعی، عملکرد میتوکندری و طیف سنجی تشدید مغناطیسی مبتنی بر فسفر را اندازه گیری می کنند، برای اعتبارسنجی این فرضیه ی انرژی جایگزین ضروری است.

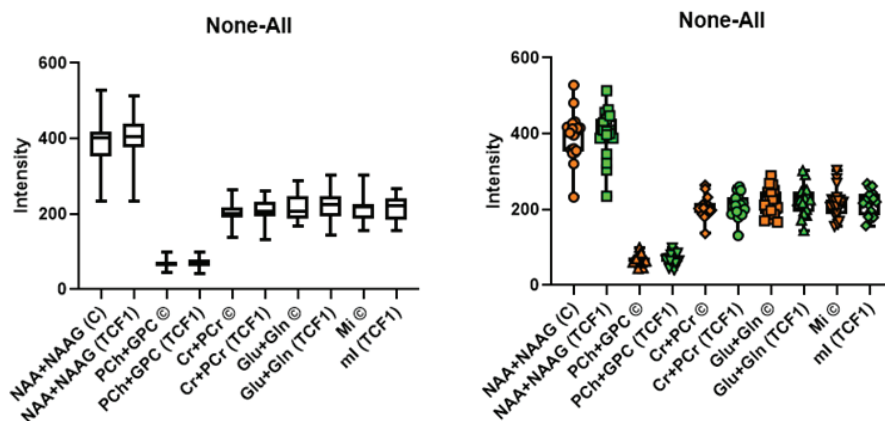
مقادیر نرمالیزه ی میانگین تغییرات متابولیت ها نیز در جدول ۱ و شکل ۶ ارائه شده اند. در ناحیه ی «بدون تغییر»، مقادیر مشابهی در هر دو شرایط استراحت و وظیفه مشاهده می شود. در ناحیه ی فعال سازی، این مقادیر با ناحیه ی «بدون تغییر» قابل مقایسه هستند و در برخی موارد حتی پایین ترند. در مقابل، در ناحیه ی غیرفعال سازی، روند کاهشی مشخصی در مقایسه با سایر نواحی دیده می شود.

داده های به دست آمده از این پژوهش با استفاده از نرم افزار گرافپد (نسخه ی 9) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) برای ارزیابی مقادیر متابولیت ها در مقایسه ی بین نمونه های کنترل و آزمون استفاده شد. برای مجموعه داده های MRS هر گروه، آزمون Wilcoxon در سطح معناداری 5% برای مقایسه ی تغییرات غلظت هر متابولیت پیش و پس از تیمار با میدان شعوری فرادرمانی استفاده شد. آنالیز پیرسون و محاسبه ی مقادیر هم بستگی r با در نظر گرفتن پی-ویو two tailed صورت گرفت. مقدار  $p < 0.05$  از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

### نتایج و بحث

نمودار شکل 5 تغییرات متابولیت های کلیدی طیف MRS را در شرایط استراحت و وظیفه نشان می دهد. مشاهده می شود که در ناحیه ی فعال سازی، روند کاهشی در NAA توتال، کولین توتال، گلوتامین و گلوتامیک اسید تحت تاثیر میدان شعوری فرادرمانی ثبت شده است. در ناحیه ی غیرفعال سازی، همان طور که در نمودار باکس پلات نشان داده شده، سطح NAA در وضعیت وظیفه نسبت به آستانه ی پیشین در حالت استراحت افزایش یافته، در حالی که نسبت به آستانه ی کمینه در حالت استراحت کاهش نشان داده است. با این حال، سایر متابولیت ها از قبیل کراتین توتال، مایواینوزیتول، گلوتامین و گلوتامیک اسید در وضعیت وظیفه روندی کاهشی را نشان داده اند. در ناحیه ی هیچ کدام یا None که به عنوان ناحیه ای از مغز تعریف شده که تحت تاثیر میدان شعوری فرادرمانی هیچ تغییر قابل اندازه گیری ای نشان نداده، روندهای مشابهی میان شرایط استراحت و وظیفه مشاهده شد؛ طوری که تنها تفاوت های جزئی ای

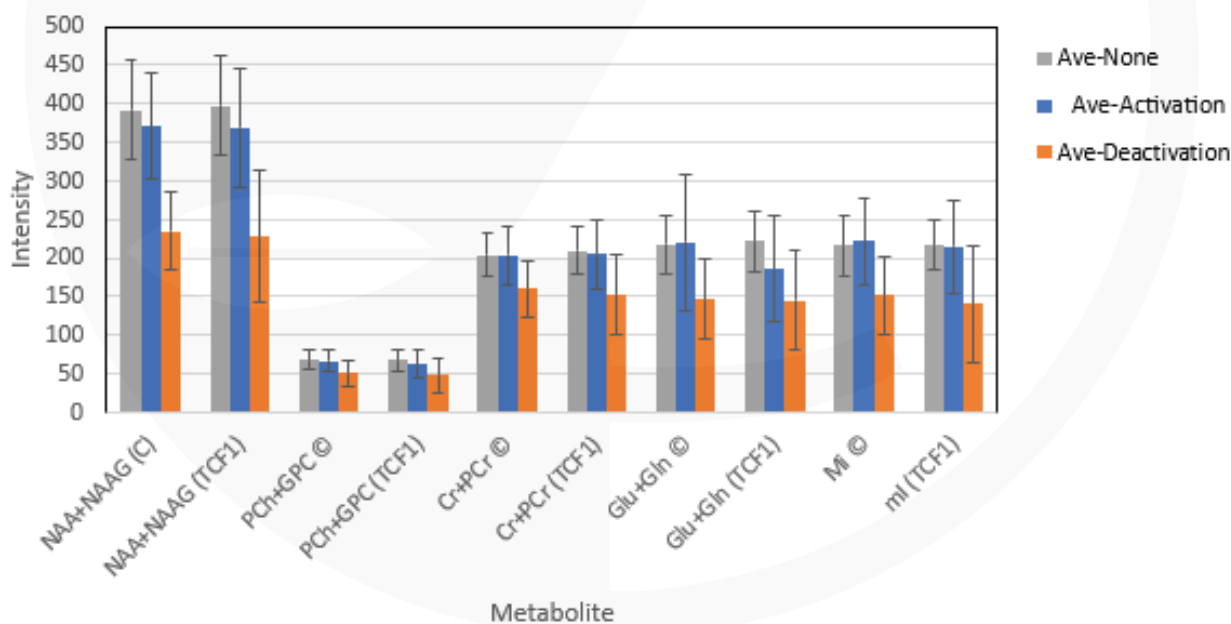




شکل ۵- مقایسه‌ی تغییرات سطح متابولیت‌های کلیدی در سه ناحیه‌ی مختلف مغز در فرادمانگرها. بالا: ناحیه‌ی فعال‌سازی. میانه: ناحیه‌ی غیرفعال‌سازی. پایین: ناحیه‌ی بدون تغییر. C: حالت استراحت، TCF1: تسک میدان شعوری فرادمانی. (نمودارهای سمت چپ و راست هر دو تغییر متابولیت‌ها را نشان می‌دهند و برای مشاهده‌ی بهتر روند تغییرات توزیع داده‌ها به دو صورت نشان داده شده است).

جدول ۱. تغییرات در مقادیر نرمالیزه‌ی میانگین متابولیت‌های کلیدی در نواحی مختلف مغز در فرادمانگرها. C: استراحت یا کنترل. (TCF1): شرایط تسک یا وظیفه.

	NAA+NAAG (C)	NAA+NAAG (TCF1)	PCh+GPC ©	PCh+GPC (TCF1)	Cr+PCr ©	Cr+PCr (TCF1)	Glu+Gln ©	Glu+Gln (TCF1)	Mi ©	mI (TCF1)
<b>Ave-Activation</b>	370.58	369.11	67.12	62.39	204.19	205.43	220.41	185.91	221.51	215.08
<b>SD</b>	68.78189909	77.58	14.61	18.71	37.72	44.53	87.35	69.61	56.66	60.65
<b>Ave-Deactivation</b>	235.2521667	228.0478333	50.535	47.70183333	160.1137	151.8888	145.7506	145.6489	152.2921	140.4383
<b>SD</b>	51.47	86.23	17.44	22.89	35.51	51.31	51.84	63.22	50.29	74.68
<b>Ave-None</b>	391.85	397.32	68.11	67.95	204.35	209.30	217.54	222.36	216.70	217.07
<b>SD</b>	63.80	64.21	13.22	13.63	28.14	30.58	36.95	39.31	39.42	32.15

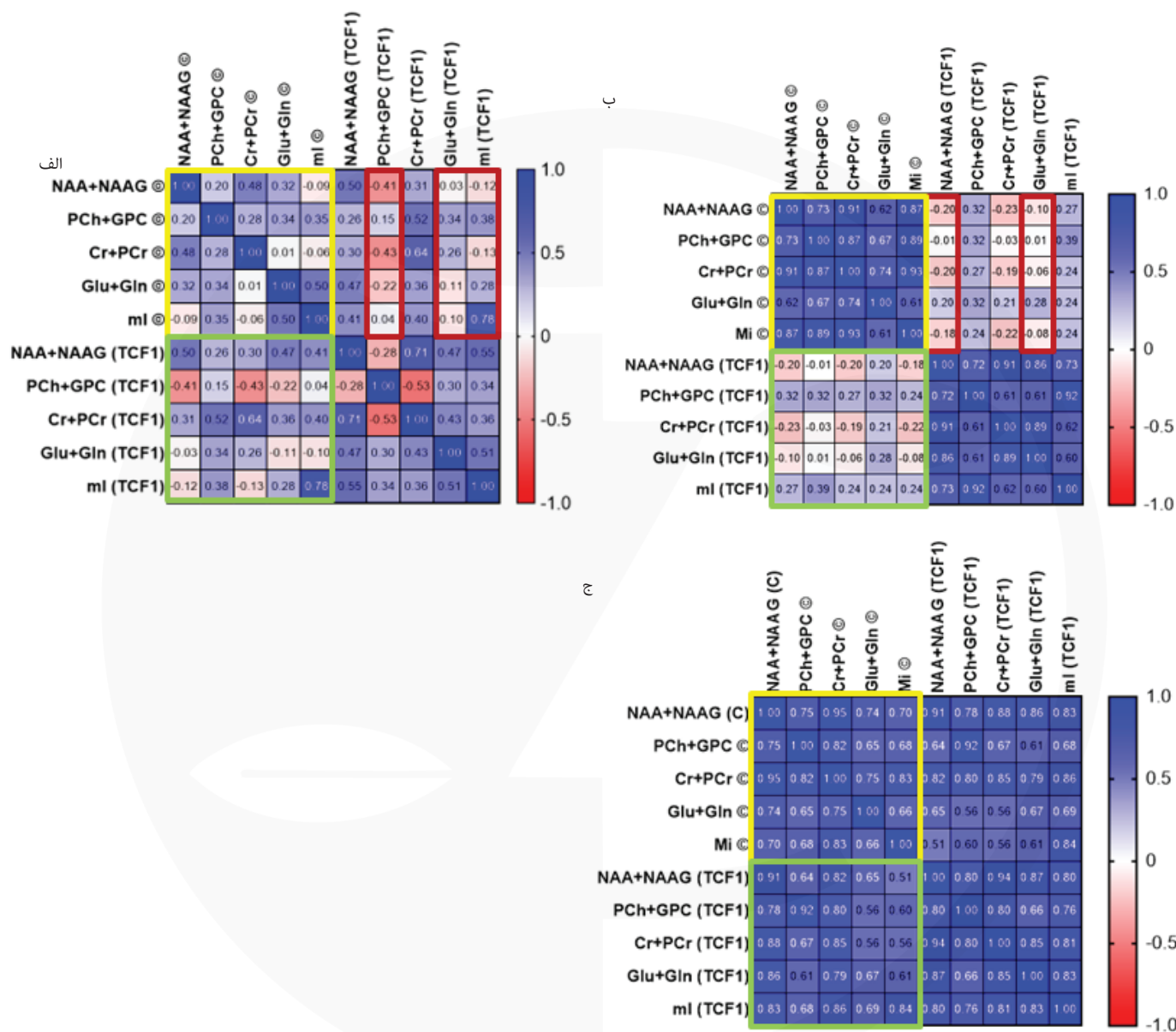


شکل ۶- نمودار میله‌ای نشان‌دهنده‌ی تغییرات در سطوح متابولیت‌ها بر اساس زیرجمعیت‌ها. C: استراحت. TCF1: تسک یا تحت تاثیر میدان شعوری فرادمانی.

به صفر نشان دهنده‌ی عدم هم‌بستگی است، در حالی که امتیاز نزدیک به 1- نشان دهنده‌ی هم‌بستگی منفی قوی است؛ به این معنا که متغیرها به‌طور مخالف تغییر می‌کنند. ضریب هم‌بستگی پیرسون (r) برای دو شیئی با متغیرهای جفت‌شده، حاصل ضرب تفاوت‌های آن‌ها از مقادیر میانگین مربوطه‌شان را جمع می‌کند و این مجموع را بر حاصل ضرب ریشه‌های مربع تفاوت‌ها از میانگین‌های‌شان تقسیم می‌کند. در شکل ۷، هم‌بستگی پیرسون تغییرات در سطوح متابولیت‌های کلیدی در شرایط استراحت و تسک برای جمعیت کلی ارائه شده است.

بر اساس داده‌های به دست آمده، سطوح متابولیت‌های کلیدی در ناحیه‌ی غیرفعال‌سازی به‌طور کلی کم‌تر از سطوح آن‌ها در نواحی فعال‌سازی و بدون تغییر در مغز فرادمانگرها است. این تفاوت تحت تاثیر میدان شعوری فرادمانی یا در شرایط انجام وظیفه در مقایسه با شرایط استراحت یا وضعیت پایه، برجسته‌تر می‌شود (شکل ۶).

برای درک عمیق‌تر تغییرات در متابولیت‌های کلیدی در شرایط انجام وظیفه، آنالیز هم‌بستگی پیرسون انجام و ضرایب هم‌بستگی (r) محاسبه شد. این تحلیل، امتیازی در بازه‌ی 1+ تا 1- به دست می‌دهد. امتیاز 1+ نشان دهنده‌ی هم‌بستگی مثبت قوی است؛ به این معنا که دو متغیر به‌طور مشابه تغییر می‌کنند. امتیاز نزدیک

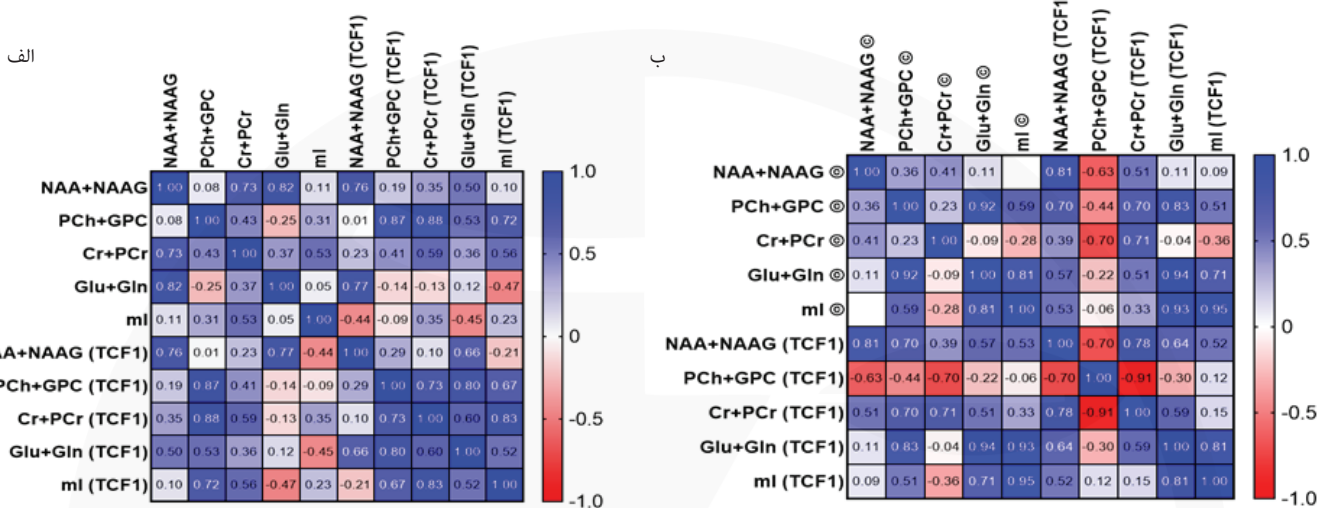


شکل ۷- تحلیل هم‌بستگی تغییرات در متابولیت‌های کلیدی در جمعیت کلی. الف: منطقه‌ی فعال‌سازی. ب: منطقه‌ی غیرفعال‌سازی. ج: منطقه‌ی بدون تغییر یا هیچ‌کدام.

توتال مشاهده می‌شود، در حالی که این دو متابولیت در نمونه‌های استراحت هم‌بستگی مستقیم داشتند.

در ادامه‌ی این مطالعه و به منظور انجام تحلیلی دقیق‌تر و جزئی‌تر از هم‌بستگی‌های بین تغییرات متابولیت‌ها در نواحی مختلف مغز، جمعیت کلی بر اساس تغییر در سطح NAA که فراوان‌ترین و برجسته‌ترین متابولیت مغزی در آنالیزهای MRS محسوب می‌شود، تقسیم‌بندی شد. شرکت‌کنندگان به دو زیرگروه تقسیم شدند: زیرجمعیتی که پس از تیمار فرادمانی افزایش در سطح NAA نشان دادند (NAA+) و زیرجمعیتی که به دنبال تسک کاهش NAA را تجربه کردند (NAA-). سپس تحلیل هم‌بستگی پیرسون به صورت جداگانه در این زیرجمعیت‌ها انجام شد (شکل ۸).

همان‌طور که در شکل 7 نشان داده شده در منطقه‌ی غیرفعال‌سازی مغز تحت تاثیر میدان شعوری فرادمانی، هم‌بستگی تغییرات متابولیت‌ها از مقادیر بالاتر از صفر که در مقایسه‌های شرایط استراحت-استراحت و وظیفه-وظیفه مشاهده می‌شود، به مقادیر نزدیک به صفر یا منفی در مقایسه‌ی میان شرایط استراحت و وظیفه تغییر می‌کند. این تغییرات به وضوح با الگوهای مشاهده‌شده در دو منطقه‌ی دیگر مغز متفاوت است. در منطقه‌ی «هیچ‌کدام» (None)، هم‌بستگی‌های مثبت به وضوح در تمامی مقایسه‌های نمونه‌ها مشاهده می‌شود. در منطقه‌ی فعال‌سازی، الگوی متفاوتی از تغییرات متابولیت‌ها در تحلیل هم‌بستگی پیرسون دیده می‌شود. به‌ویژه، تغییرات توتال کولین در شرایط وظیفه نشان‌دهنده‌ی تمایل به مقادیر منفی یا نزدیک به صفر در مقایسه با سایر متابولیت‌ها در شرایط استراحت است؛ به‌ویژه برای میواینوزیتول. علاوه بر این، در مقایسه‌ی وظیفه-وظیفه، روند معکوسی میان کراتین توتال و کولین



شکل ۸- تحلیل هم‌بستگی تغییرات متابولیت‌های کلیدی در دو زیرجمعیت این مطالعه در ناحیه‌ی فعال‌شده‌ی مغز تحت تاثیر میدان شعوری فرادمانی. الف: زیرجمعیت NAA+. ب: زیرجمعیت NAA-.

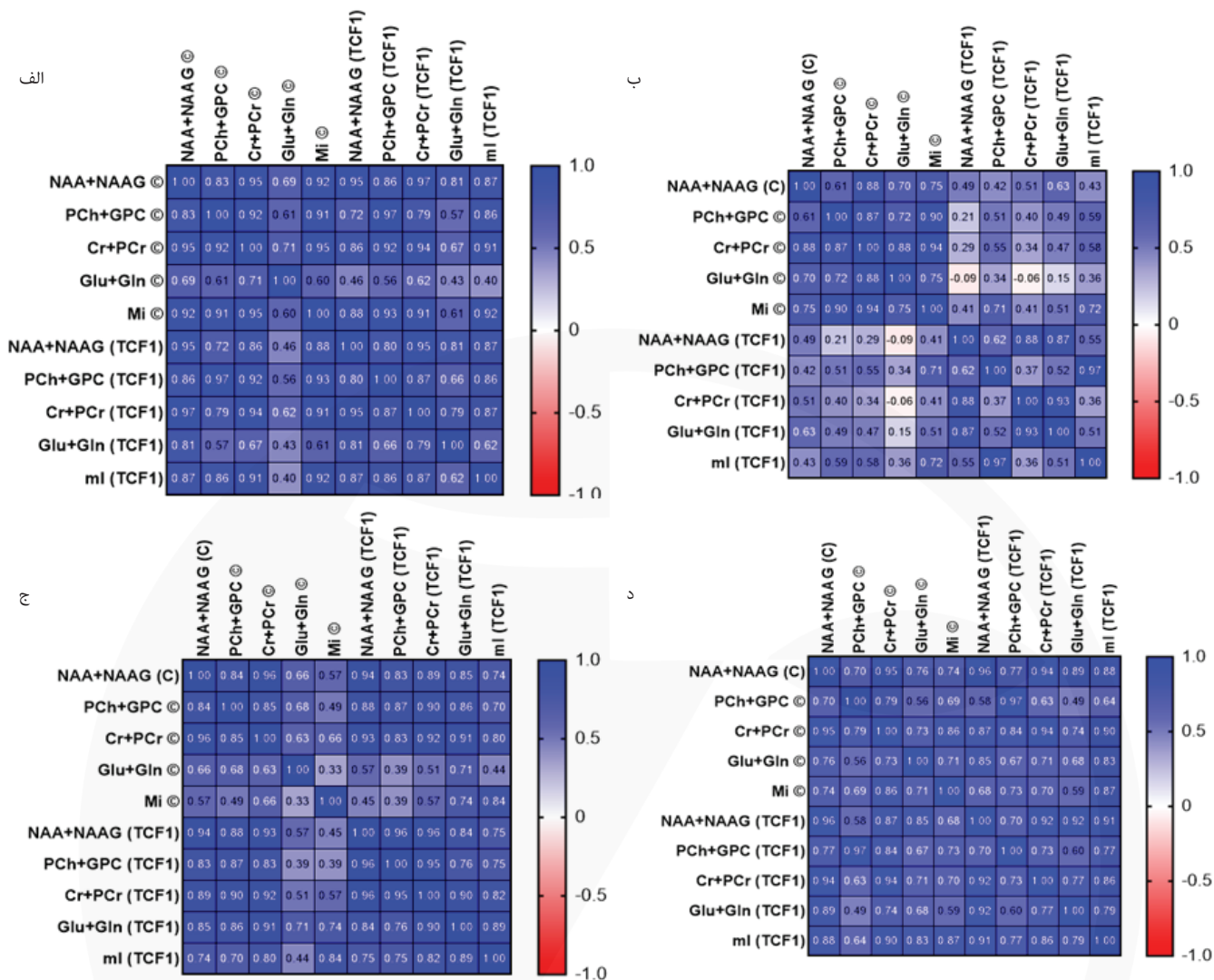
در بازتوزیع انرژی باشد؛ طوری که تقاضای متابولیکی در نواحی غیرفعال کاهش یافته تا عملکرد کارآمدتری در شبکه‌های فعال یا شرایط وظیفه پشتیبانی شود؛ مشابه آنچه در الگوی غیرفعال‌سازی معمول در شبکه‌ی پیش‌فرض (DMN) طی درگیری شناختی [20] مشاهده می‌شود. هم‌بستگی منفی بین شرایط استراحت و وظیفه می‌تواند نمایان‌گر پاسخی جبرانی به نیازهای انرژی باشد. با این حال، جالب است که در آزمایش قبلی داده‌های EEG به شکل برعکس، در ناحیه‌ی BA31 (کورتکس کمر بندی خلفی) که یکی از نواحی کلیدی DMN محسوب می‌شود، تحت تاثیر میدان شعوری فرادمانی افزایش فعالیت نشان داده شد که این امر برخلاف سرکوب معمول DMN در تسک‌های شناختی با تمرکز بیرونی است [14].

علاوه بر این، در ناحیه‌ی فعال‌شده‌ی مغز، زیرجمعیتی با کاهش سطح NAA (NAA-) نیز کاهش متناظری در کراتین توتال طی شرایط وظیفه نشان داد (شکل ۸) که این بیان‌گر تغییر در

شکل ۸ تغییرات متابولیت‌ها را در دو زیرجمعیت نشان می‌دهد. قابل توجه‌ترین تغییر در گروه NAA- مشاهده می‌شود؛ جایی که افزایش در کولین توتال مشهود است، در حالی که سایر متابولیت‌ها به‌ویژه کراتین توتال، روند کاهشی را نشان می‌دهند. تغییرات متفاوت کولین توتال و کراتین توتال در ناحیه‌ی فعال‌شده‌ی مغز حاکی از آن است که ممکن است پویایی متضاد این متابولیت‌ها در فعال‌سازی نواحی مغزی مشاهده‌شده در فرادمان‌گرها نقش کلیدی ایفا کند. با مراجعه به داده‌های ارائه‌شده در مطالعه‌ی نخست این شماره، روشن می‌شود این تغییر به‌ویژه در مغز مردان فرادمان‌گر برجسته است؛ جایی که برخلاف جمعیت زنان، فعال‌سازی پیش‌تری مشاهده شد.

همان‌طور که در مقدمه ذکر شد، کراتین در حفظ سطح ATP سلولی نقش محوری ایفا می‌کند. در شکل ۷ (ب)، کاهش کراتین توتال در شرایط وظیفه در ناحیه‌ی غیرفعال‌شده مشاهده می‌شود. ممکن است به نظر برسد این کاهش نشان‌دهنده‌ی راهبرد تطبیقی‌ای

پویایی‌های انرژی است. این مشاهدات حاکی از آن‌اند که ممکن است تاثیر میدان شعوری فرادرمانی، سازوکاری جای‌گزین برای تامین انرژی فعال شده باشد. همان‌طور که بالاتر ذکر شد این مشاهدات هم‌راستا با نظریه انرژی تاریک زیستی طاهری است و نیازمند مطالعات بیشتر است.



شکل ۹- تحلیل هم‌بستگی تغییرات متابولیت‌های کلیدی در دو زیرجمعیت در نواحی غیرفعال و بدون تغییر از مغز فرادمانگرها. الف: ناحیه‌ی غیرفعال NAA+. ب: ناحیه‌ی غیرفعال NAA-. ج: ناحیه‌ی بدون تغییر NAA+. د: ناحیه‌ی بدون تغییر NAA-.

می‌شود. این مشاهده با داده‌های fMRI نیز هم‌راستا است؛ طوری که نواحی غیرفعال از نظر تعداد نواحی تحت تاثیر و شدت تغییرات، نسبت به نواحی فعال برجسته‌تر ظاهر شدند.

اگرچه میدان شعوری فرادرمانی منجر به افزایش نشان‌گرهای آمینواسیدی (گلوتامین و گلوتامیک اسید) در ناحیه‌ی غیرفعال بود اما در ناحیه‌ی فعال باعث افزایش قابل توجه کولین تام شد. افزایش گلوتامین (Gln) و گلوتامیک اسید (Glu) نشان‌دهنده‌ی افزایش گردش گلوتاماتریک است. به گفته‌ی تانی و همکاران (2014)، گلوتامین سنتز شده به نورون‌های پیش‌سیناپسی منتقل می‌شود و در آن‌جا به عنوان پیش‌ساز گلوتامات سیناپسی عمل

تحلیل هم‌بستگی پیرسون از تغییرات متابولیت‌های کلیدی در جمعیت کلی (بدون تقسیم به زیرجمعیت‌ها)، در درجه‌ی نخست نشان‌دهنده‌ی تفاوت مشخصی در رفتار متابولیکی میان نواحی فعال و غیرفعال در مقایسه با ناحیه‌ی بدون تغییر (None) است. این موضوع که در داده‌های fMRI نیز مشاهده شد، تاییدکننده‌ی تاثیر میدان شعوری فرادرمانی است. در واقع در ناحیه‌ی که هیچ اثر قابل تشخیصی از فرادرمانی در سطح مغز در داده‌های fMRI دیده نشد، تغییرات متابولیکی متناظری نیز مشاهده نشد. نکته‌ی دوم این است که داده‌ها تفاوت چشم‌گیر و معناداری بین نواحی غیرفعال و فعال نشان می‌دهند. در ناحیه‌ی غیرفعال، هنگام مقایسه‌ی شرایط استراحت و وظیفه، تغییرات متابولیکی واضح و مشخصی مشاهده

در مجموع با تکیه بر یافته‌های پیشین، می‌توان گفت مطالعه‌ی حاضر نه تنها شواهد بیش تری از تأثیرات فرادرمانی بر فعالیت مغز ارائه می‌دهد، بلکه بررسی می‌کند چه گونه چنین ورودی‌ای اطلاعات غیر فیزیکی می‌تواند دینامیک متابولوم‌های مغزی را تغییر دهد.

می‌کند. این فرایندها با یکدیگر چرخه‌ی گلوتامین-گلوتامات را تشکیل می‌دهند [21]. این مشاهده نشان می‌دهد کاهش فعالیت عصبی لزوماً به معنای غیرفعال بودن متابولیسم نیست، بلکه ممکن است نشان‌دهنده‌ی انتقال به سمت پردازش عصبی کارآمدتر یا سازمان‌دهی مجدد باشد که در آن، چرخه‌ی آمینواسیدها و تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی نقش کلیدی ایفا می‌کنند.

## منابع

1. Barker, P. B., & Lin, D. D. M. (2006). In vivo proton MR spectroscopy of the human brain. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 49(2), 99-128. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2006.06.002>
2. Emwas, A. H., Szczepski, K., Poulson, B. G., Chandra, K., McKay, R. T., Dhahri, M., Alahmari, F., Jaremko, L., Lachowicz, J. I., & Jaremko, M. (2020). NMR as a "Gold Standard" Method in Drug Design and Discovery. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), 4597. <https://doi.org/10.3390/molecules25204597>
3. Mansfield, P., & Grannell, P. K. (1973). NMR'diffraction'in solids?. *Journal of Physics C: solid state physics*, 6(22), L422. DOI: 10.1088/0022-3719/6/22/007
4. Wilson, M., Andronesi, O., Barker, P. B., Bartha, R., Bizzi, A., Bolan, P. J., ... & Howe, F. A. (2019). Methodological consensus on clinical proton MRS of the brain: Review and recommendations. *Magnetic resonance in medicine*, 82(2), 527-550. <https://doi.org/10.1002/mrm.27742>
5. Weinberg, B. D., Kuruva, M., Shim, H., & Mullins, M. E. (2021). Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy in Brain Tumors: From Diagnosis to Treatment. *Radiologic clinics of North America*, 59(3), 349–362. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2021.01.004>
6. Verma, A., Kumar, I., Verma, N., Aggarwal, P., & Ojha, R. (2016). Magnetic resonance spectroscopy - Revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA clinical*, 5, 170–178. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.04.002>
7. Dossi, G., Squarcina, L., & Rango, M. (2019). In Vivo Mitochondrial Function in Idiopathic and Genetic Parkinson's Disease. *Metabolites*, 10(1), 19. <https://doi.org/10.3390/metabo10010019>
8. Yao, N., Li, W., Xu, G., Duan, N., Yu, G., & Qu, J. (2023). Choline metabolism and its implications in cancer. *Frontiers in oncology*, 13, 1234887. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1234887>
9. Lu, W., Feng, J., Zou, Y., Liu, Y., Gao, P., Zhao, Y., Wu, X., & Ma, H. (2024). 1H-MRS parameters in non-enhancing peritumoral regions can predict the recurrence of glioblastoma. *Scientific reports*, 14(1), 29258. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80610-z>
10. Ramadan, S., Lin, A., & Stanwell, P. (2013). Glutamate and glutamine: a review of in vivo MRS in the human brain. *NMR in biomedicine*, 26(12), 1630–1646. <https://doi.org/10.1002/nbm.3045>
11. Soto-Verdugo, J., & Ortega, A. (2021). Critical Involvement of Glial Cells in Manganese Neurotoxicity. *BioMed research international*, 2021, 1596185. <https://doi.org/10.1155/2021/1596185>
12. Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal*

- of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 121(8), 799–817. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>
13. Taheri MA. (2013). Human from another outlook. Interuniversal Press. 2nd Edition. ISBN-13: 978-1939507006, ISBN-10: 1939507006 2013.
14. Taheri, M. A., Modarresi-Asem, F., & Semsarha, F. (2022). An Investigation of the Electrical Activity of the Brain during the Treatment with Faradarmani Consciousness Field in the Faradarmangar Population. *The Scientific Journal of Cosmointel*, 1(2), 22–32. <https://doi.org/10.61450/joci.v1i2.19>
15. Taheri, M. A., Torabi, S., Nabavi, N., Modarresi-Asem, F., Abbasi Sisara, M., Maftoun, P., & Semsarha, F. (2022a). Task-fMRI Group and Functional Connectivity Analysis of the Brain During Faradarmani Consciousness Field Connection. *The Scientific Journal of Cosmointel*, 1(2), 46–55. <https://doi.org/10.61450/joci.v1i2.29>
16. Taheri, M. A., Torabi, S., A. Elmetwally, M., & Semsarha, F. (2024). Effects of T-Consciousness Fields on Mouse Oocyte Maturation and Embryo Development Following IVF. *The Scientific Journal of Cosmointel*, 3(15), 11–24. <https://doi.org/10.61450/joci.v3i15.195>
17. Vanhamme, L., van den Boogaart A, & Van Huffel S (1997). Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif. : 1997)*, 129(1), 35–43. <https://doi.org/10.1006/jmre.1997.1244>
18. Paslakis, G., Träber, F., Roberz, J., Block, W., & Jessen, F. (2014). N-acetyl-aspartate (NAA) as a correlate of pharmacological treatment in psychiatric disorders: a systematic review. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(10), 1659–1675. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.004>
19. Wolinsky, J. S., & Narayana, P. A. (2002). Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis: window into the diseased brain. *Current opinion in neurology*, 15(3), 247–251. <https://doi.org/10.1097/00019052-200206000-00004>
20. Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X. J., & Krystal, J. H. (2012). The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in cognitive sciences*, 16(12), 584–592. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.008>
21. Tani, H., Dulla, C. G., Farzampour, Z., Taylor-Weiner, A., Huguenard, J. R., & Reimer, R. J. (2014). A local glutamate-glutamine cycle sustains synaptic excitatory transmitter release. *Neuron*, 81(4), 888–900. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.026>