

اثر میدان شعوری فرادرمانی بر متابولوم مغز با استفاده از H-MRS با تمرکز بر متابولیت‌های مرتبط با انرژی

محمدعلی طاهری^۱، سارا ترابی^۲، فرید سمسارها^{۳*}

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

DOI: <https://doi.org/10.61450/joci.FA.v5i20.233>

۱. بخش تحقیق و توسعه‌ی ساینسفت، مرکز تحقیقات کازموپینتل، 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

این مطالعه به بررسی اثرگذاری میدان شعوری فرادرمانی به تغییرات متابولیت‌ها با تمرکز بر تغییرات احتمالی انرژیابی می‌پردازد. در مطالعه‌ی قبلی با استفاده از fMRI مشخص شد مناطقی از مغز افراد آموزش دیده که فرادرمانگر نامیده می‌شوند در حالت تسک یا تحت تاثیر این میدان شعوری فعال و مناطقی غیرفعال می‌شوند. طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی پروتون (¹H-MRS) به عنوان روشی غیرتهاجمی امکان ارزیابی تغییرات عملکرد و متابولیسم مغز تحت تاثیر میدان شعوری فرادرمانی را فراهم می‌کند. بر اساس نتایج به دست آمده، می‌توان به صورت مشخص به کاهش نیاز و مصرف مولکول ATP و مسیرهای متابولیک وابسته به آن و تغییر قابل توجه در انرژیاتیک سلول‌های مغز، به صورت ویژه در منطقه‌ی فعال شده‌ی آن اشاره کرد. در این میان افزایش لاکتات، آسکوربات و ماکرومولکول MM09 در این نواحی می‌تواند موید افزایش فرایندهای متابولیک ثبت شده در fMRI باشد. از سوی دیگر در منطقه‌ی غیرفعال شده، بدون وقوع تغییری معنادار، ترندهای کاهش‌ی Glycerophosphorylcholine (GPC) و اسکوربات و ترندهای افزایشی Pch، گلوتامات و Lip13b، تفاوت متابولیک پاسخ این منطقه را در مقایسه با منطقه‌ی فعال شده‌ی مغز نشان می‌دهد. مطالعه‌ی بیش‌تر بر متابولیت‌های وابسته به انرژی به خصوص ATP در مقایسه‌ی رست و تسک ارتباط با میدان شعوری فرادرمانی با تکنیک فسفر MRS در دستور کار نویسندگان قرار دارد.

کلیدواژه‌ها: MRS، انرژی، فرادرمانی، متابولوم مغز

در این دیدگاه، میدان‌های شعوری (ط) مختلف با عملکردهای گوناگون وجود دارند. مطالعه‌ی حاضر از میدان شعوری فرادرمانی به عنوان یکی از این میدان‌های غیرمادی استفاده کرده است. کاربرد این میدان بر پایه‌ی تکنیک‌های ذهنی آموخته‌شده مانند کنترل تنفس، تمرکز پایدار یا تجسم که در روش‌هایی همچون مدیتیشن یا ذهن‌آگاهی رایج‌اند، استوار نیست. بلکه ارتباط با میدان شعوری (ط) تنها با لحظه‌ای توجه که معمولاً تنها چند ثانیه طول می‌کشد، آغاز می‌شود و پس از آن، به هیچ تلاش ذهنی یا فعالیت شناختی دیگری از سوی شرکت‌کننده (اعلام‌کننده) نیاز نیست. بنابراین، نمی‌توان هرگونه تغییر فیزیولوژیکی یا متابولیکی مشاهده‌شده را به فعالیت عمدی ذهن یا تلاش شناختی نسبت داد؛ زیرا هیچ‌کدام از آن‌ها به کار گرفته نمی‌شوند. افزون بر این، یافته‌ها از این فرضیه که مغز به عنوان نوعی آشکارساز می‌تواند اطلاعاتی از میدان شعوری فرادرمانی دریافت کند، پشتیبانی می‌کنند؛ چنین تعاملاتی ممکن است به‌صورت تغییرات قابل اندازه‌گیری در پروفایل متابولیکی مغز ظاهر شوند.

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 آرایه‌ی فازی HI (125 مگاهرتز) متصل به سر افراد برای تشخیص سیگنال استفاده شد (زیومدیکال سریع زیمنس، 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. دستورالعمل‌های 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، 2: NEX، 4×4: FOV¹ سانتی‌متر مربع، اندازه‌ی ماتریس 256×256 و ضخامت برش یک میلی‌متر بود. پیش از انجام MRS، وکسل 1×1×1 cm³ در نواحی سه‌گانه‌ی مورد نظر در مورد هر نمونه تعریف شد. به دنبال تنظیم دستی و تنظیم حذف آب، طیف‌های MR پروتون کوتاه مدت پژواک کاملاً آرام، 156 داده با استفاده از 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 توصیف‌شده به‌طور مشابه پیش از شروع فرایند تیمار و پس از آن اجرا شدند. تصویربرداری رست و تسک در هر دو مرحله به‌طور متوالی و بدون حرکت دادن نمونه‌ها، با چشمان کاملاً بسته‌ی آن‌ها انجام شد.

مغز انسان یکی از پیچیده‌ترین و حیاتی‌ترین ارگان‌ها است که نه تنها فرایندهای فیزیولوژیکی پایه‌ای را کنترل می‌کند بلکه عملکردهای شناختی بالاتر مانند ادراک، هیجان و آگاهی را نیز مدیریت می‌نماید. درک عملکرد پیچیده‌ی آن از دیرباز هدف اصلی علوم اعصاب بوده است. در دهه‌های گذشته، پیشرفت‌های چشم‌گیری در کشف دینامیک‌های بیوشیمیایی و عملکردی مغز به دست آمده است [1]. میان تکنیک‌های گوناگون تصویربرداری عصبی استاندارد، طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی (MRS) به عنوان ابزار غیرتهاجمی قدرتمندی برای بررسی متابولیسم مغز شناخته شده است و بینشی در رابطه با پایه‌های بیوشیمیایی عملکرد و اختلالات عصبی فراهم می‌کند [2].

هم‌زمان با این پیشرفت‌های علمی، توجه روزافزونی به تاثیر پدیده‌های مبتنی بر ذهن و آگاهی بر مغز و بدن معطوف شده است [3]. به‌طور کلی، دو دیدگاه غالب در مورد منشا آگاهی وجود دارد؛ دیدگاه رایج در علوم اعصاب بر این باور است که «آگاهی» را مغز به‌صورت محلی و از طریق فعالیت‌های نورونی ایجاد می‌کند [4]. در مقابل، مفهوم آگاهی غیرمحلی بیان می‌کند آگاهی فراتر از مرزهای فیزیکی مغز گسترش دارد؛ مجموعه‌ای از مطالعات میان‌رشته‌ای، همچون تحقیقات در فیزیک کوانتومی، تجربه‌های نزدیک به مرگ، تله‌پاتی و سایر پدیده‌های مرتبط با آگاهی، این دیدگاه را پشتیبانی می‌کنند [5، 6، 7].

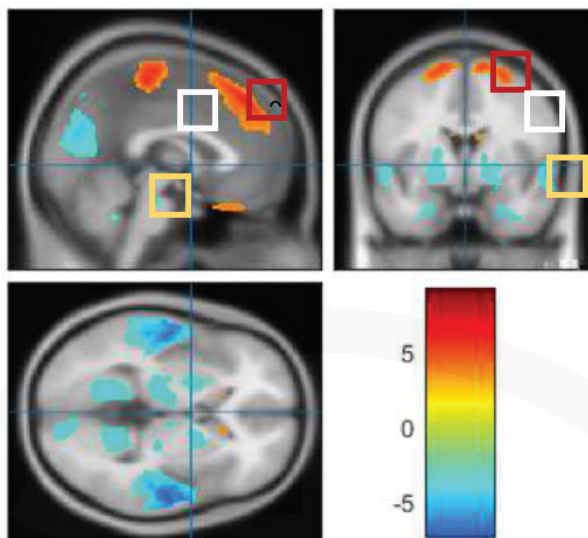
شایان ذکر است تحقیقات اخیر نشان می‌دهند «آگاهی» به‌طور بنیادی با «توجه» (attention) متفاوت است. در حالی که توجه به عنوان عملکرد شناختی پایه‌ای و یکی از نخستین دستاوردهای تکاملی دستگاه عصبی در نظر گرفته می‌شود، آگاهی مجموعه‌ای گسترده‌تر و پیچیده‌تر از فرایندها را در بر می‌گیرد. آگاهی زیربنای عملکردهایی اساسی مانند تصمیم‌گیری، کنترل ارادی اعمال، برنامه‌ریزی برای آینده، بازیابی حافظه و ساخت خودآگاهی است. شواهد علوم اعصاب نشان می‌دهند آگاهی پدیداری (phenomenal consciousness) به‌طور عمده با فعالیت هماهنگ‌شده در نواحی تمپورال-پری‌تال-اکسیپیتال مرتبط است، در حالی که توجه را شبکه‌های فرونتو-پری‌تال که به‌طور انتخابی جنبه‌های خاصی از تجربه را تقویت می‌کنند، هدایت می‌کنند [8].

در رویکرد طاهری، آگاهی به عنوان یکی از عناصر بنیادی هستی در نظر گرفته می‌شود که ماده، انرژی و اطلاعات از آن سرچشمه می‌گیرند. در این چهارچوب، مغز و دستگاه عصبی انسان تولیدکننده‌ی آگاهی نیستند، بلکه نقش گیرنده یا آشکارساز را ایفا می‌کنند؛ مشابه سخت‌افزاری که وظیفه‌ی دریافت و پردازش اطلاعات را بر عهده دارد. این سیستم در هماهنگی با «ذهن» عمل می‌کند؛ ذهن در این دیدگاه مانند نرم‌افزاری عمل می‌کند که اندیس‌های اطلاعاتی لازم را برای بروز آگاهی فراهم می‌کند. هنگامی که عملکرد مغز مختل می‌شود (برای مثال در اثر آسیب) توانایی سیستم برای دریافت و پردازش اطلاعات دچار اختلال می‌شود؛ درست مانند آنتن معیوبی که توانایی دریافت سیگنال را ندارد؛ در نتیجه تجربه‌ی آگاهانه دچار اختلال می‌شود.

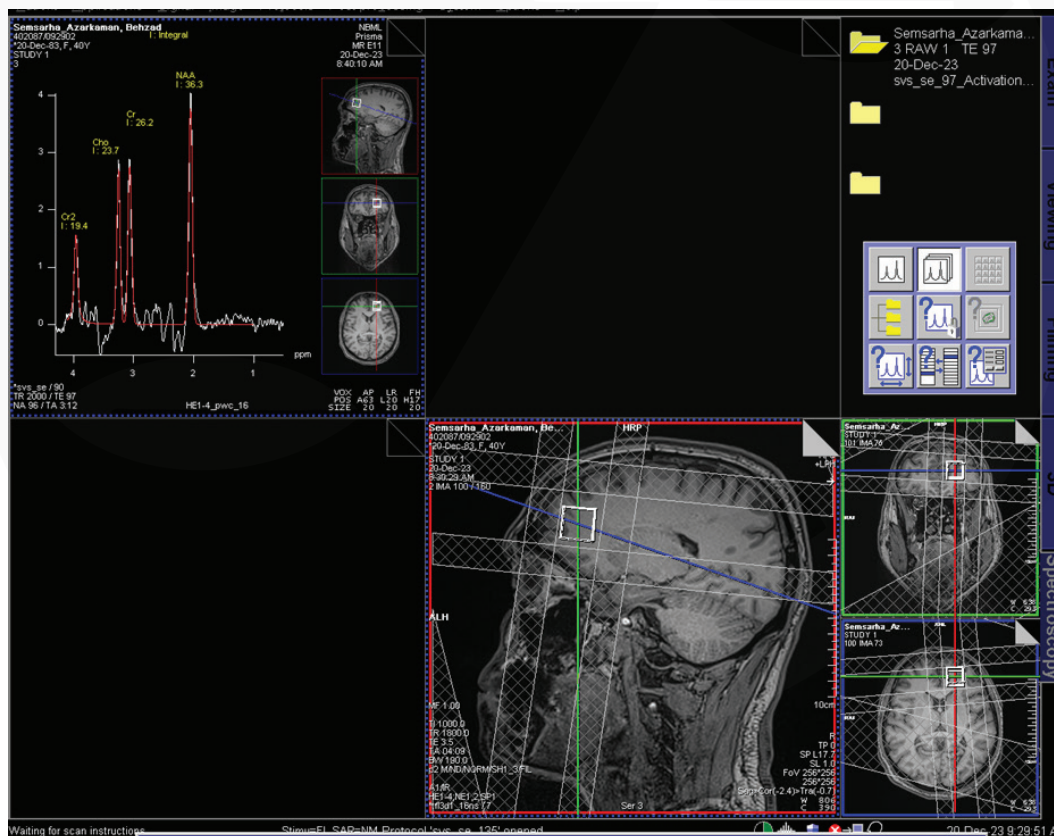
طراحی مطالعه

که بر اساس داده‌ی به دست آمده در نتیجه‌ی ارتباط با میدان شعوری فرادرمانی نه فعال و نه غیرفعال می‌شود، انتخاب شده است (شکل ۱). علت انتخاب ناحیه‌ی سوم آن بوده 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.

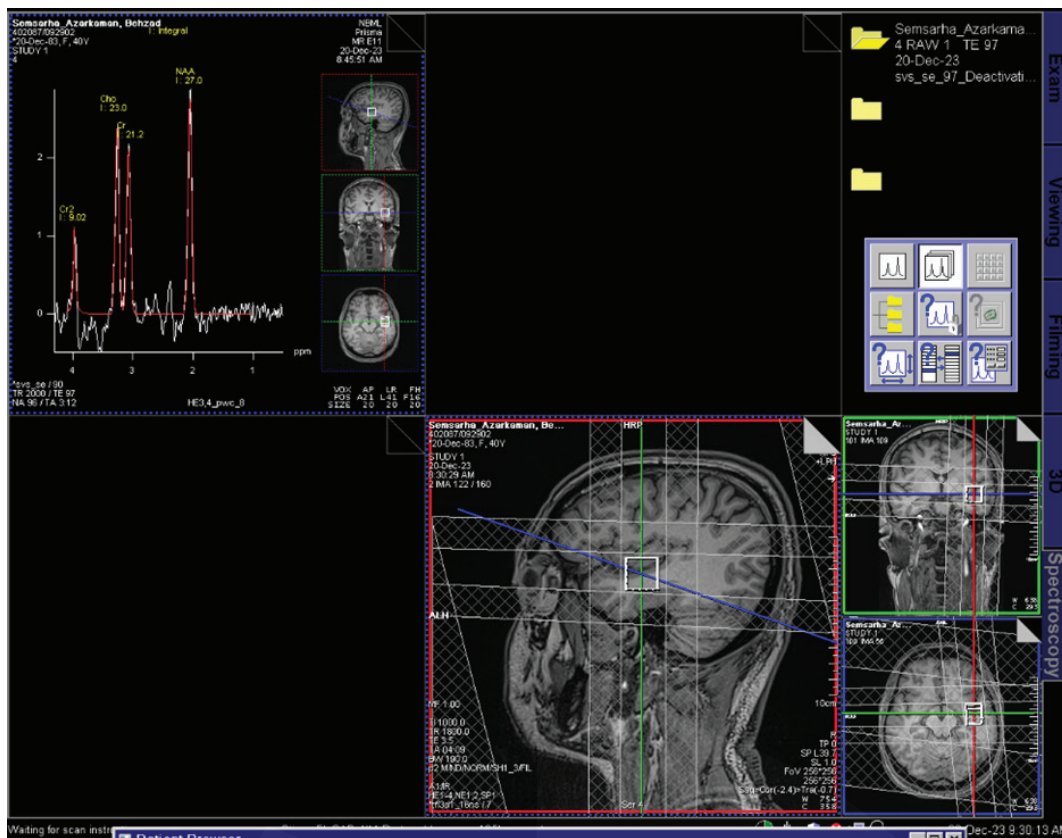
بر اساس داده‌ی حاصل شده از fMRI در مطالعات پیشین، به منظور بررسی تغییرات متابولیک در نواحی فعال شده و غیرفعال شده‌ی مغز فرادرمانگران، سه ناحیه حاوی منطقه‌ی فعال شده (Precentral Gyrus-right)، منطقه‌ی غیرفعال شده (Superior Temporal Gyrus-right) و منطقه‌ای با ابعاد مشابه مابین مناطق فعال و غیرفعال شده



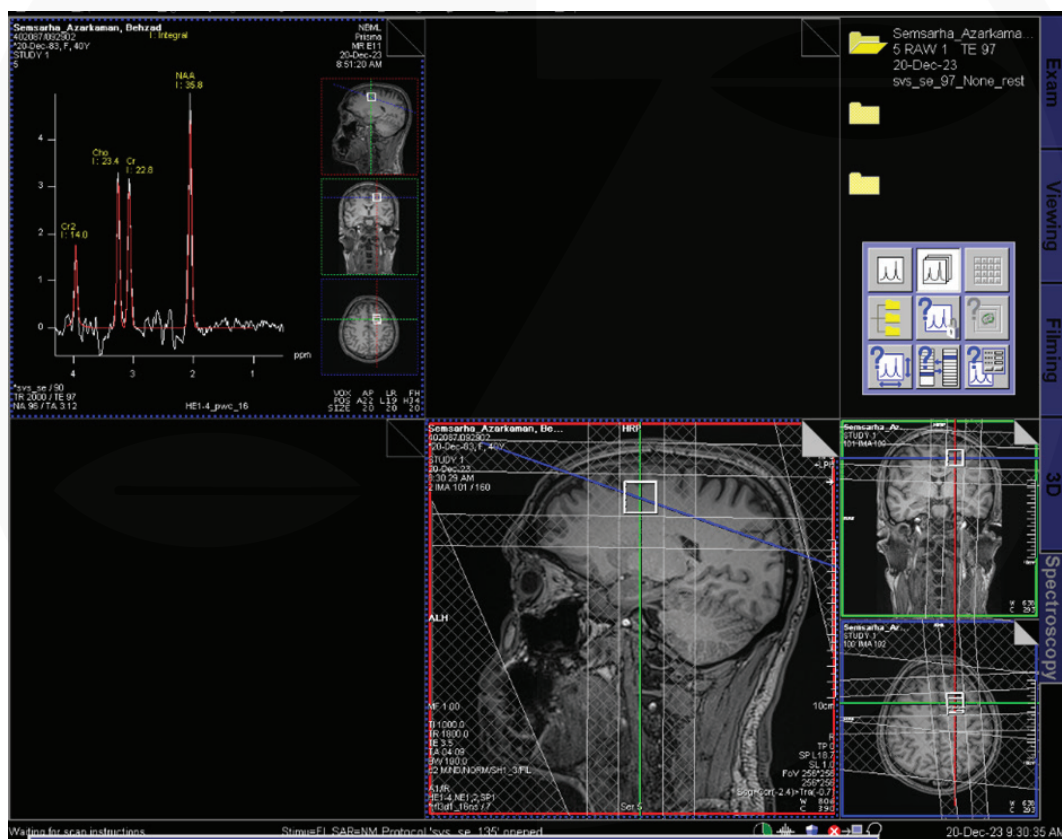
شکل ۱- نواحی سه‌گانه‌ی منتخب بر اساس داده‌ی fMRI. کادر قرمز: ناحیه‌ی فعال شده. کادر زرد: ناحیه‌ی غیرفعال شده. کادر سفید: ناحیه‌ی هیچ‌کدام [۹].



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



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



شکل ۴- تصویر MR با وزن T2 یکی از نمونه‌های مورد مطالعه. قراردادن و کسل MRS بر ناحیه‌ی منتخب هیچ‌کدام حین تیمار میدان شعوری فرادرماتی، همراه طیف پروتون به دست آمده در حالت رست.

تجزیه و تحلیل طیف MR

وکسل مورد نظر (VOI) برای آزمایش‌های MRS روی تصاویر با وزن T2 کشیده شد. ما سعی کردیم بین نمونه‌های مختلف دقیقاً نواحی سه‌گانه‌ی VOI یکسانی که نواحی موردنظر در هر فرد را به طور مشابه پوشش دهد، ایجاد کنیم. 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 دست کم ۳۴ متابولیت مختلف است. غلظت متابولیت‌ها با توجه به سیگنال آب به عنوان مرجع تعیین شد. بنابراین، تمام دامنه‌ها در هر طیف MR به صورت 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 [10].

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.IJUMS.REC.1402.940).

30 فرد بالغ (میانگین سنی: 42 ± 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 انجام شده با تکنیک MRS، شامل یک مرحله‌ی رست 15 دقیقه‌ای (بدون ارتباط با میدان و پیش 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 به ترتیب 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 هیچ کدام از میدان‌های شعوری، 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 پیش ارتباط نقش 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 زمان در ادامه‌ی رست است و افراد با شنیدن صدای بوقی که بر اساس پیش‌آگاهی به مفهوم شروع ارتباط با میدان است، اتصال خود را شخصاً آغاز می‌کنند.

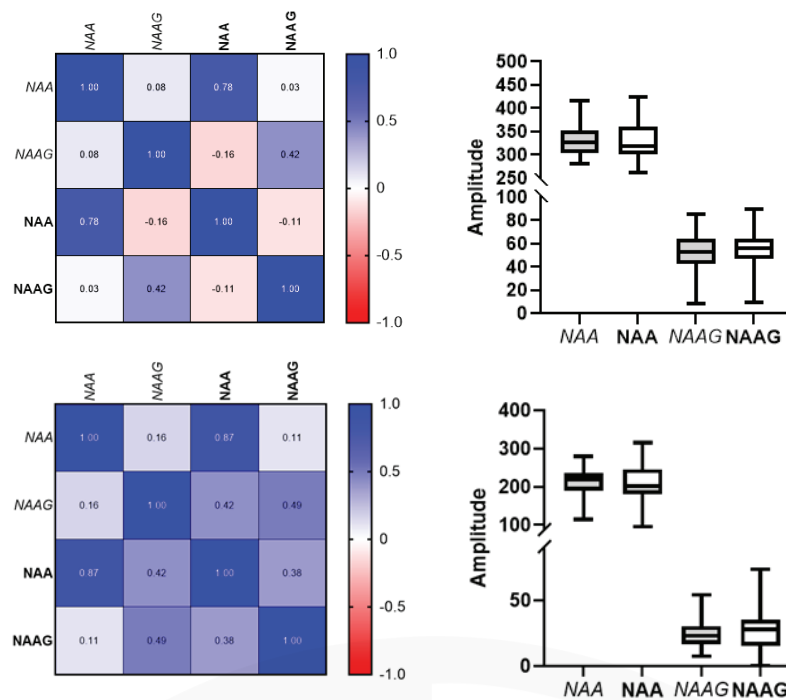
آنالیز آماری

داده‌های به دست آمده از این پژوهش با استفاده از نرم‌افزار گرافید (نسخه‌ی 9) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) برای ارزیابی مقادیر متابولیت‌ها در مقایسه‌ی بین نمونه‌های کنترل و آزمون استفاده شد. برای مجموعه داده‌های MRS هر گروه، آزمون Wilcoxon در سطح معناداری 5% برای مقایسه‌ی تغییرات غلظت هر متابولیت، پیش و پس از تیمار با میدان شعوری فرادرمانی استفاده شد. آنالیز پیرسون و محاسبه‌ی مقادیر هم‌بستگی r با در نظر گرفتن پی-ولیو two tailed صورت گرفت. مقدار $p < 0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج و بحث

ان-استیل-آسپاراتات (N-acetyl-aspartate)

شکل ۵ تغییرات NAA^۲ و NAAG^۳ را در هر دو ناحیه‌ی فعال و غیرفعال مغز تحت تاثیر میدان شعوری فرادرمانی نشان می‌دهد. NAA یکی از مهم‌ترین ترکیباتی است که در آنالیز MRS ارزیابی و در شیفت شیمیایی 2.0 ppm شناسایی می‌شود. همان‌طور که مشاهده می‌شود، میانگین جمعیتی NAA در هر دو ناحیه‌ی فعال و غیرفعال مغز روندی کاهشی نشان می‌دهد، در حالی که NAAG روند افزایشی دارد. با این حال، هم‌بستگی منفی پیرسون بین کاهش NAA و افزایش NAAG تنها در ناحیه‌ی فعال مغز دیده می‌شود و نه در ناحیه‌ی غیرفعال. هم‌بستگی مثبت بین NAA و NAAG در ناحیه‌ی غیرفعال نشان‌دهنده‌ی مصرف متابولیکی NAAG است. این امر نشان می‌دهد می‌توان الگوی تغییرات معکوس (مانند الاکلنگ) بین این دو متابولیت را برای ناحیه‌ی فعال مطرح کرد. افزایش NAAG هم‌زمان با کاهش NAA بیانگر آن است که NAAG به NAA هیدرولیز نمی‌شود [11، 12].



شکل ۵- نمودار باکس تغییرات مقادیر متابولیت‌های آسپارات همراه هم‌بستگی پیرسون آن‌ها در شرایط رست و تسک در منطقه‌ی فعال‌شده‌ی مغز (بالا) و منطقه‌ی غیرفعال‌شده‌ی مغز (پایین). ایتالیک: رست. بولد: تسک.

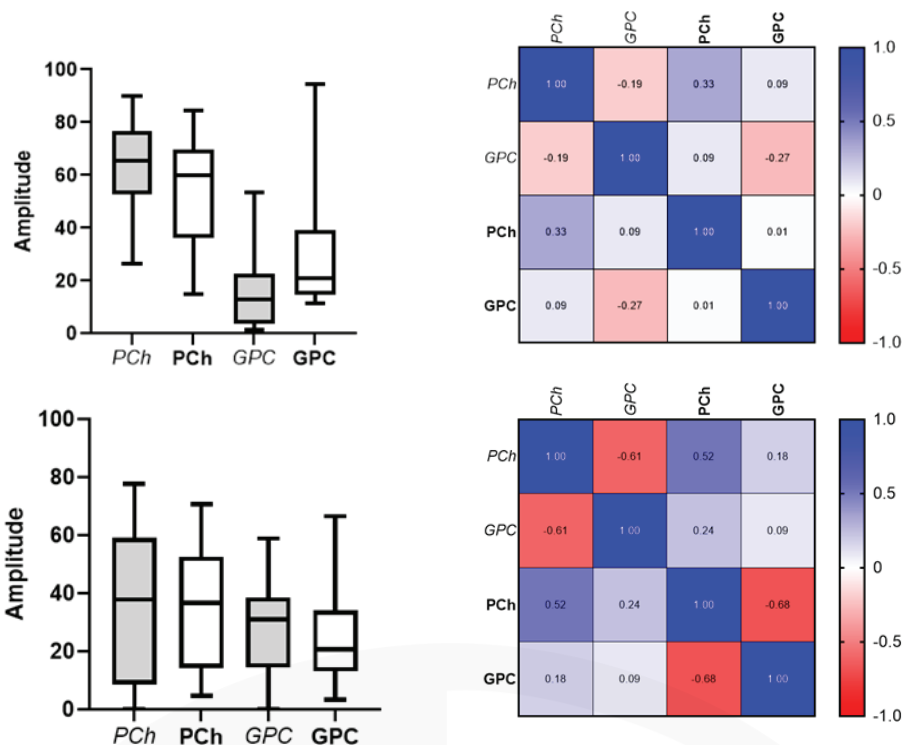
کولین تام

شکل ۶ مقایسه‌ای از تغییرات سطح کولین تام در نواحی فعال و غیرفعال مغز فرادمان‌گران را نشان می‌دهد. همچنین، مقایسه‌ی سطوح کولین تام بین وضعیت تسک و رست در نواحی فعال و غیرفعال مغز فرادمان‌گران در جدول ۱ ارائه شده است. کولین مولکول زیستی ضروری‌ای برای تمام سلول‌ها است و برای سنتز فسفاتیدیل کولین و اسفنگومیلین که از اجزای اصلی غشای سلولی هستند، ضروری است [17]. تشکیل غشاهای سلولی جدید نیازمند مرحله‌ی محدودکننده‌ی برداشت کولین و پس از آن بیوسنتز فسفولیپیدها است [18]. همچنین، کولین پیش‌ساز انتقال‌دهنده‌ی عصبی استیل کولین و دهنده‌ی متیل بتائین است که هر دو در عملکردهای زیستی حیاتی نقش دارند [19].

مغز از بسیاری جهات، از جمله سازوکارهای سنتز لیپید و تولید انرژی، میان سایر اندام‌ها منحصر به فرد است. متابولیت اختصاصی سیستم عصبی N-acetylaspartate (NAA) که از آسپاراتات و استیل کوانزیم A در نورون‌ها سنتز می‌شود، مولکولی کلیدی در این ویژگی‌های بیوشیمیایی متمایز متابولیسم CNS است. در طول تکوین اولیه‌ی CNS پس از تولد، بیان آنزیم‌های لیپوژنیک در الیگودندروسیت‌ها، از جمله آنزیم تجزیه‌کننده‌ی NAA آسپارتوآسیلاز (ASPA)، همراه با افزایش تولید NAA در نورون‌ها افزایش می‌یابد [13].

این مولکول نقش‌های دیگری از جمله نقش بیوانرژی در میتوکندری‌های عصبی را نیز ایفا می‌کند. تولید آن در سلول، در میتوکندری سلول‌های عصبی بوده و وابسته به ATP است NAA [13، 14]. شکل استیل‌ه‌ی آمینوآسید آسپاراتات است و در غلظت‌های بالا در نورون‌ها یافت می‌شود و به عنوان نشان‌گری از حیات نورونی عمل می‌کند. بنابراین، در هر فرایندی که به از دست رفتن نورون‌ها منجر شود (مانند تومورهای درجه بالا یا بیماری‌های نورودژنراتیو) سطح NAA کاهش می‌یابد [15].

کاهش NAA در مناطق فعال و غیرفعال‌شده‌ی مغز فرادمان‌گران در عین سلامت فیزیولوژیک پایه‌ی مغز، حاکی از عدم وابستگی این رخداد در سطح مغز، به این متابولیت و ATP درون سلولی است. با توجه به نقشی که آسپاراتات در فرایند تولید ATP دارد، کاهش NAA به صورت غیرمستقیم منتهی به کاهش ATP می‌شود. NAA نمایان‌گر بقای نورون‌ها، تنظیم اسمزی عصبی است و NAAG در آزادسازی گلوتامات (مسیر پیشنهادی در منطقه‌ی غیرفعال‌شده با توجه به تغییرات بررسی شده در مورد گلوتامات)، محافظت از نورون‌ها و پلاستیسیته سیناپسی نقش دارد [16].



شکل ۶- نمودار باکس تغییرات مقادیر متابولیت‌های کولین (فسفوکولین و فسفولیپسروکولین) همراه هم‌بستگی پیرسون آن‌ها در شرایط رست و تسک منطقه‌ی فعال شده (بالا) و غیرفعال شده‌ی مغز (پایین). ایتالیک: رست، بولد: تسک.

جدول ۱. مقادیر توتال کولین در شرایط تسک و رست مناطق فعال و غیرفعال شده‌ی مغز فرادمانگران. ایتالیک، رست، بولد: تسک.

| | Activation | | Deactivation | |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | <i>PCh+GPC</i> | PCh+GPC | <i>PCh+GPC</i> | PCh+GPC |
| Minimum | 14.67 | 28.23 | 15.7 | 16.8 |
| Maximum | 84.61 | 89.76 | 80.0 | 77.4 |
| Range | 69.94 | 61.53 | 64.3 | 60.6 |
| Mean | 62.19 | 66.05 | 48.3 | 48.1 |
| Std. Deviation | 19.51 | 15.57 | 16.3 | 18.3 |
| Std. Error of Mean | 4.364 | 3.482 | 3.39 | 3.82 |

علاوه بر این، تغییرات سطح کولین کل در ناحیه‌ی غیرفعال شده‌ی مغز فرادمانگرها، روندی مشابه فسفوکولین در ناحیه‌ی فعال شده را نشان می‌دهد؛ هرچند با کاهش کم‌تر و روند معکوس برای GPC در مقایسه با ناحیه‌ی فعال شده مشاهده می‌شود.

این مشاهده، همراه با کاهش نسبی فسفوکولین، نشان می‌دهد GPC وارد مسیری خارج از چرخه‌ی choline-GPC شده است (مشابه با وضعیت رست در ناحیه‌ی فعال شده)؛ به‌ویژه مسیرهای مرتبط با سنتز استیل کولین و فسفاتیدیل کولین.

کاهش فسفوکولین در مورد هر دو منطقه‌ی فعال و غیرفعال شده‌ی مغز فرادمانگران در عین عدم وجود محدودیت در کولین، حاکی از کاهش فعالیت آنزیم کولین کیناز در نتیجه‌ی کاهش احتمالی دسترسی به ATP در محیط واکنش آنزیم یا همان سلول‌های عصبی مغز فرادمانگران است. از سوی دیگر بر اساس این داده،

عدم تغییر و افزایش مقادیر کولین تام در نتیجه‌ی تسک به ترتیب در منطقه‌ی غیرفعال شده و در منطقه‌ی فعال شده‌ی مغز فرادمانگران حاکی از عدم محدودیت و کاستی در متابولیت کولین در این مناطق است. از سوی دیگر، روند کاهشی فسفوکولین و روند افزایشی گلیسروفوسفوکولین در ناحیه‌ی فعال شده‌ی مغز، حاکی از توقف نسبی چرخه‌ی تولید فسفوکولین از کولین و عملاً مهار آنزیم کولین کیناز است که با صرف ATP عملکرد خود را انجام می‌دهد. افزون بر این، هم‌بستگی منفی سطوح GPC بین حالت تسک و رست (با در نظر گرفتن افزایش GPC در حالت تسک) نشان‌دهنده‌ی کاهش این متابولیت در حالت رست است که می‌تواند دلالت بر توزیع مجدد آن در مسیرهای متابولیکی خارج از چرخه‌ی choline-GPC داشته باشد (مانند سنتز استیل کولین؛ سیگنالینگ، سنتز فسفاتیدیل کولین؛ تشکیل غشای سلولی).

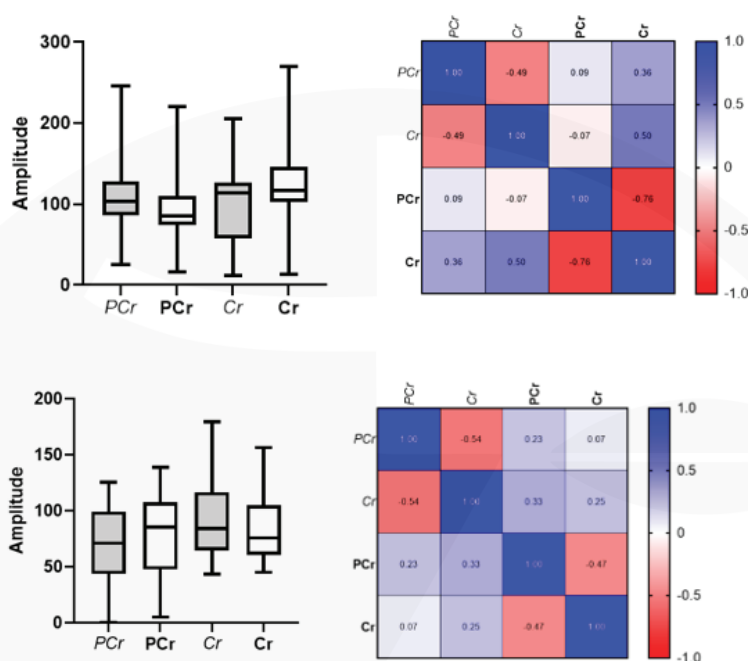
غیرفعال شده‌ی مغز فرادمانگران است که تاییدی در نوع فعالیت برعکس در این نواحی است.

در منطقه‌ی فعال شده، ترند کاهشی فسفوکراتین در میانگین و توزیع جمعیت نمونه‌های آزمون بر خلاف متابولیت کراتین در این نمونه است. در واقع، مشابه با متابولیت‌های کولین، متابولیت فسفریله‌ی کراتین در مقایسه با شکل پایه‌ی آن در این مناطق کاهش می‌یابد. در واقع، تیمار میدان شعوری فرادمانی منجر به کاهش شکل فسفریله‌ی متابولیت کراتین که نیازمند ATP درون سلولی است، می‌شود. هم‌بستگی منفی متابولیت کراتین با فسفوکراتین در رست ($r=-0.49$)، در تسک نیز تکرار می‌شود، با این تفاوت که میزان هم‌بستگی منفی تقویت می‌شود ($r=-0.76$).

متابولیت کلیدی در تمایز بین مناطق فعال شده و غیرفعال شده‌ی مغز فرادمانگران، مولکول GPC است که در مناطق فعال شده افزایش را نشان می‌دهد و این دقیقاً بر خلاف تغییرات غلظت این متابولیت در مناطق غیرفعال شده است.

کراتین کل

تغییرات متابولیت کراتین در شکل ۷ و جدول ۲ نشان داده شده است. کراتین و شکل فسفریله‌ی آن، فسفوکراتین (PCr)، نقش مهم و متمرکزی در حفظ غلظت آدنوزین تری فسفات (ATP) در بافت‌هایی با نیازهای انرژی بالا، مانند ماهیچه‌های اسکلتی، قلب و مغز دارند [20]. نکته‌ی مهم در مقایسه‌ی مناطق فعال و غیرفعال شده در آنالیز باکس، رابطه‌ی عکس تغییرات مقادیر در مناطق فعال و



شکل ۷- مقایسه‌ی مقادیر متابولیت‌های کراتین در آنالیز باکس و بررسی هم‌بستگی پیرسون آن‌ها در نمونه‌های تسک (بولد) و رست (ایتالیک) مناطق فعال شده (بالا) و غیرفعال شده (پایین) مغز فرادمانگران. ایتالیک: رست. بولد: تسک.

نیاز به ATP در حین ارتباط با میدان شعوری در این منطقه است و برعکس این حالت، کراتین فسفریله‌شده در مناطق غیرفعال شده افزایش می‌یابد و مانند متابولیت GPC، به عنوان متابولیت متمایزکننده‌ی مناطق فعال شده و غیرفعال شده‌ی مغز فرادمانگران ایفای نقش می‌کند.

جدول ۲ تغییرات سطح کراتین کل را در شرایط رست و تسک در نواحی فعال و غیرفعال مغز فرادمانگرها نشان می‌دهد. با توجه به عدم تغییرات معنادار مقادیر کراتین تام در مقایسه‌ی حالات رست و تسک در مناطق فعال شده و غیرفعال شده، تغییرات کاهشی مشاهده‌شده در منطقه‌ی فعال شده حاکی از کاهش دسترسی یا

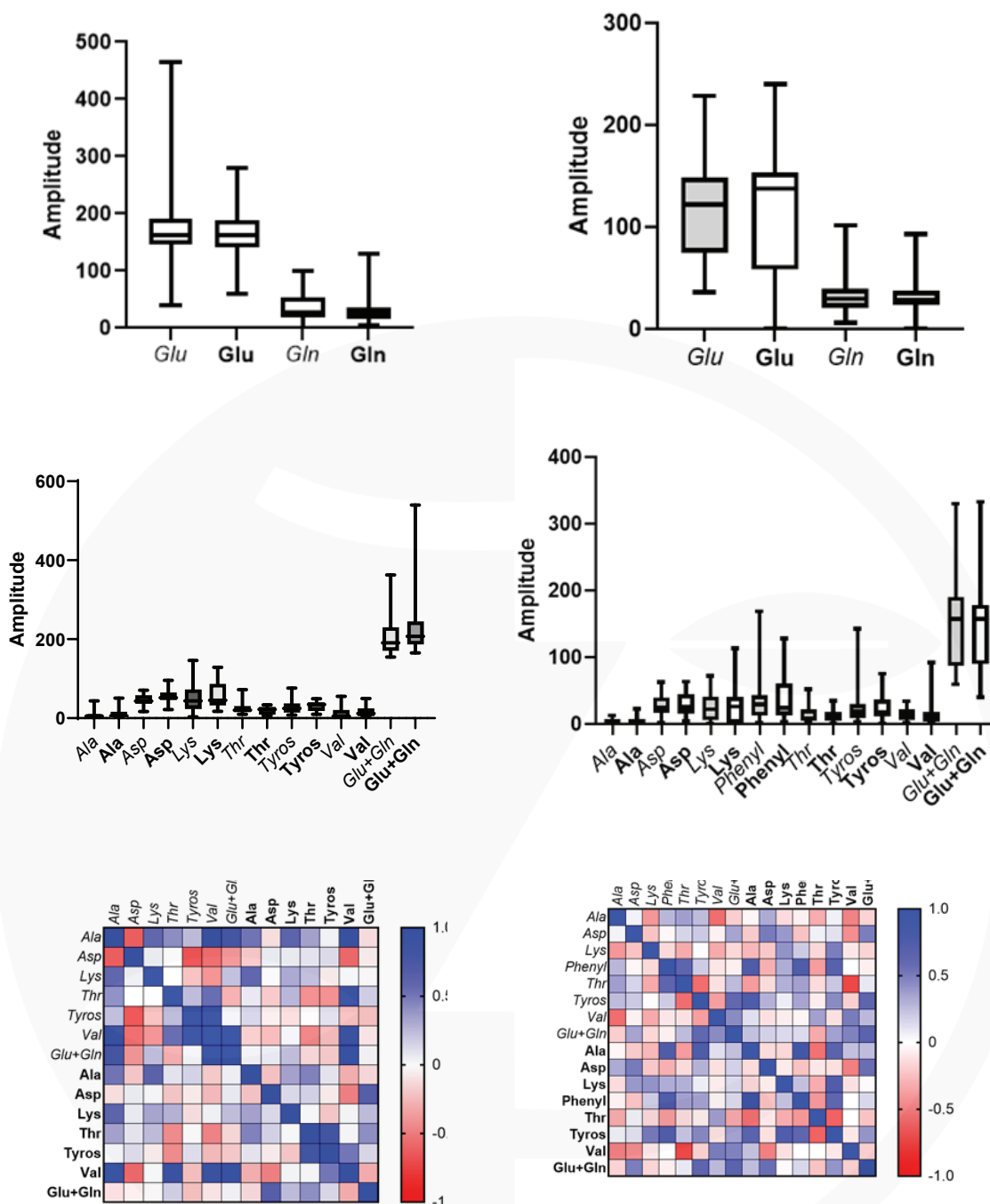
جدول ۲. مقادیر توتال کراتین در شرایط رست و تسک مناطق فعال و غیرفعال شده‌ی مغز فرادمانگران. ایتالیک، رست. بولد: تسک.

| | Activation | | Deactivation | |
|--------------------|------------|--------|--------------|--------|
| | Cr+PCr | Cr+PCr | Cr+PCr | Cr+PCr |
| Minimum | 68.76 | 73.74 | 76.2 | 18.5 |
| Maximum | 286.5 | 265.7 | 221 | 217 |
| Range | 217.7 | 191.9 | 145 | 198 |
| Mean | 203.1 | 203.0 | 159 | 153 |
| Std. Deviation | 46.20 | 41.06 | 35.1 | 47.8 |
| Std. Error of Mean | 10.33 | 9.181 | 7.32 | 9.97 |

اسیدهای آمینه

نیست. البته بیشترین میزان بین آمینواسیدها در تمام نمونه‌ها، متعلق به آمینواسیدهای گلوتمات و گلوتامین (با غلبه‌ی گلوتمات) است. همچنین، در مورد مناطق غیرفعال شده شاهد ترند عمومی افزایش گلوتمات در تسک و در مقایسه با حالت رست هستیم.

تغییرات سطح اسیدهای آمینه گلوتمات و گلوتامین، همچنین متابولیت‌های گوناگون اسیدهای آمینه در شکل ۸ نمایش داده شده‌اند. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تغییرات آمینواسیدها بین حالات رست و تسک در مناطق فعال-شده و غیرفعال شده قابل توجه

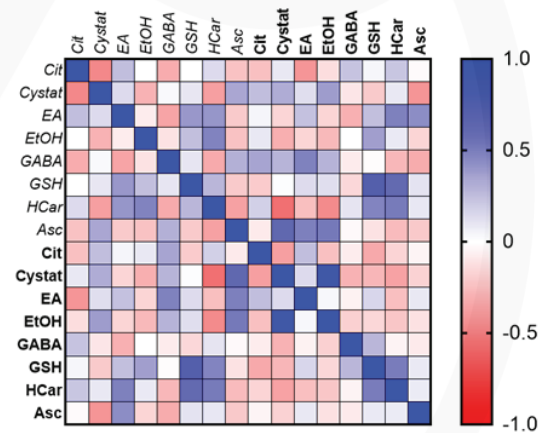
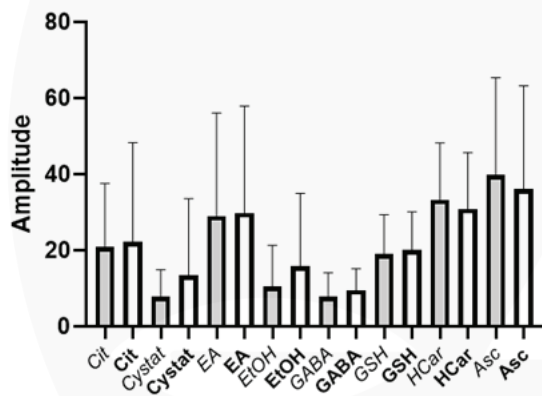
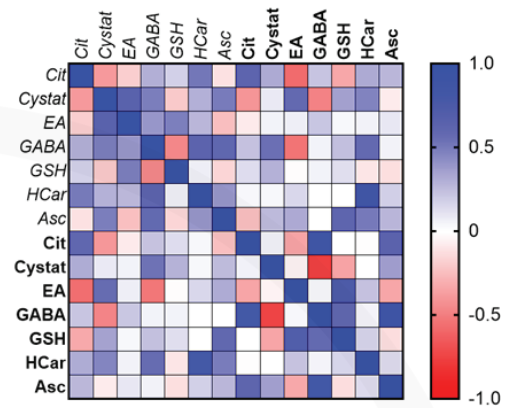
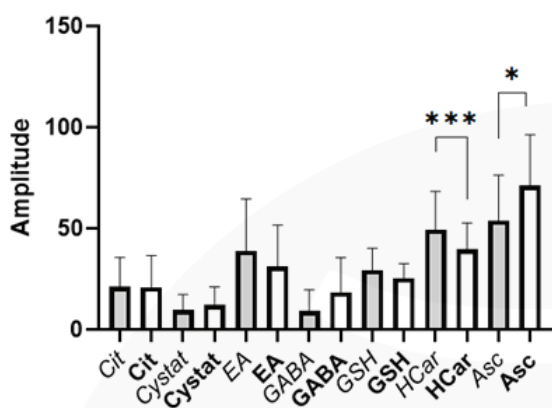


شکل ۸- مقایسه‌ی مقادیر آمینواسیدهای گلوتمات و گلوتامین و انواع متابولیت‌های آمینواسیدی در آنالیز باکس، همراه بررسی هم‌بستگی پیرسون آن‌ها در شرایط تسک و رست مناطق فعال شده (چپ) و غیرفعال شده (راست). ایتالیک: رست. بولد: تسک.

متابولیت‌های دیگر ۱

آسکوربات که با نام ویتامین C نیز شناخته می‌شود، یکی از آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی اصلی است که در غلظت‌های بالا در دستگاه عصبی مرکزی انسان حضور دارد [21]. حفظ غلظت هموستاتیک در حد میلی‌مولار آن نشان‌دهنده‌ی نقش مهم این ترکیب در مغز است؛ اندامی که به‌ویژه در برابر آسیب‌های اکسیداتیو آسیب‌پذیر است [22]. چندین مطالعه نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو به اختلال در عملکرد مغز در پیری طبیعی کمک می‌کند و عامل خطر همیشگی‌ای برای سیستم عصبی و شروع بیماری‌های آن است [23].

مجموعه‌ای از متابولیت‌ها در دسته‌ی قراردادی متابولیت‌های دیگر 1 در این بخش بین شرایط رست و تسک در مناطق فعال و غیرفعال شده‌ی مغز مقایسه شده است. همان‌طور که در شکل ۹ نشان داده شده، در شرایط تسک افزایش معناداری در سطح آسکوربات مشاهده می‌شود که با GABA نیز هم‌بستگی مثبت دارد. از سوی دیگر در مناطق غیرفعال شده، بدون مشاهده‌ی تغییر معنادار متابولیت‌ها در حالات رست و تسک، ترند تغییرات برعکس منطقه‌ی فعال شده در مورد متابولیت آسکوربات قابل توجه است. در واقع در کنار GPC و PCh، آسکوربات نیز روند تغییرات متفاوتی میان مناطق فعال و غیرفعال شده نشان می‌دهد.



شکل ۹- مقایسه‌ی مقادیر متابولیت‌های دیگر ۱ در منطقه‌ی فعال شده (بالا) و غیرفعال شده‌ی (پایین) در شرایط تسک و رست به‌صورت آنالیز باکس و بررسی هم‌بستگی پیرسون آن‌ها. ایتالیک: رست. بولد: تسک.

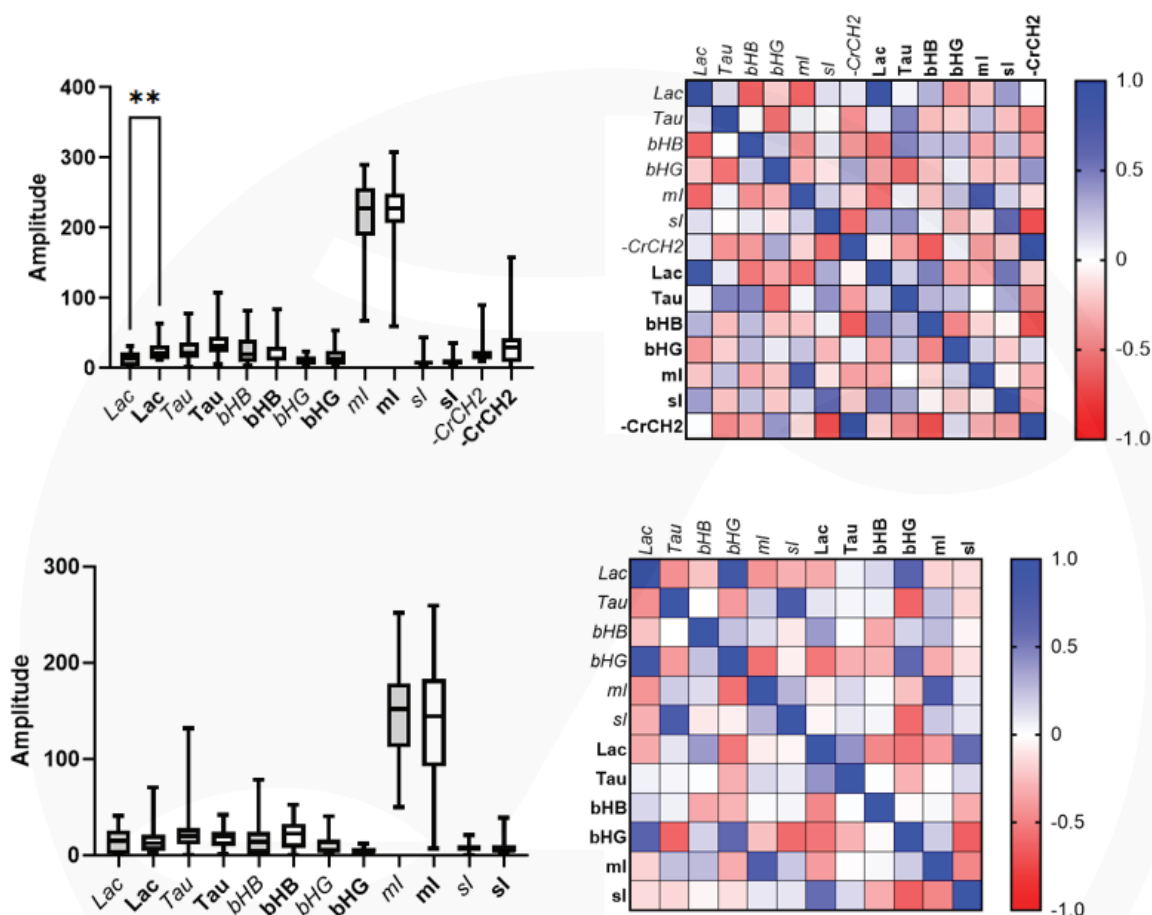
و آمینواسیدها از جمله هیستیدین، به احتمال قوی به کاهش ATP مربوط است) در نتیجه‌ی تیمار میدان شعوری فرادمانی پیشنهاد می‌شود.

متابولیت‌های دیگر ۲

مجموعه‌ای دیگر از متابولیت‌ها در دسته‌ی قراردادی متابولیت‌های دیگر 2، در این بخش در شرایط رست و تسک در مناطق فعال و غیرفعال شده‌ی مغز مقایسه شده است. همان‌طور که در شکل ۱۰ نشان داده شده، افزایش لاکتات در شرایط تسک در ناحیه‌ی فعال تنها تغییر معنادار و قابل توجه میان متابولیت‌های مقایسه‌شده است.

هوموکارنوزین، دی‌پپتیدی منحصر به فرد متشکل از GABA و هیستیدین است که در مغز یافت می‌شود و در مقایسه با سایر پستان‌داران ($<0.07 \text{ mmol/L}$) در مغز انسان با غلظت بسیار بالاتری (0.3-1.6 mmol/l) وجود دارد [24]. هوموکارنوزین در سیتوزول زیرکلاسی از نورون‌های تولیدکننده‌ی گابا است که آنزیم هوموکارنوزین سنتتاز آن را سنتز می‌کند [25]. سوبستراهای آنزیم، هیستیدین و GABA هستند؛ محصولات آن نیز شامل هوموکارنوزین، ADP، منیزیم آزاد و یک یون هیدروژن است [26].

کاهش هوموکارنوزین که محصول واکنش بین سوبستراهای گابا، هیستیدین و ATP به وسیله‌ی آنزیم هوموکارنوزید سنتتاز است، قابل توجه است. با توجه به نتایج این بخش، مهار آنزیم هوموکارنوزید سنتتاز با کاهش سوبستراها (که به دلیل عدم محدودیت در گابا



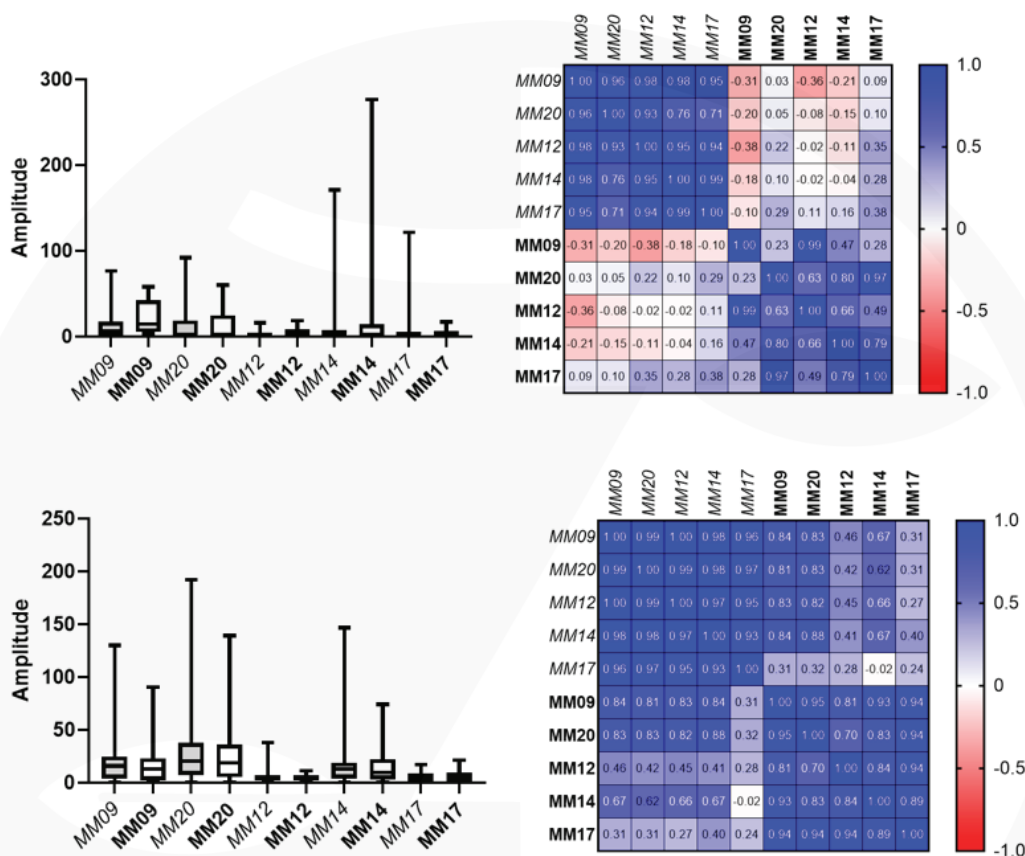
شکل ۱۰- مقایسه‌ی مقادیر برخی متابولیت‌ها به صورت آنالیز باکس و بررسی هم‌بستگی پیرسون آن‌ها در شرایط رست و تسک مناطق فعال شده (بالا) و غیرفعال شده (پایین). ایتالیک: رست. بولد: تسک.

همچنین، میان این دسته‌ی متابولیت‌ها، میواینوزیتول بیش‌ترین میزان متابولیت در شرایط تسک و رست در هر دو منطقه را به خود اختصاص می‌دهد و ترند عمومی تغییرات آن بین منطقه‌ی فعال شده و غیرفعال شده برعکس است (شکل ۱۰). میواینوزیتول پیش‌ساز فسفاتیدیل اینوزیتول (فسفولیپید اصلی حاوی اینوزیتول) و فسفاتیدیل 4،5- بیس فسفات (مولکولی کلیدی در انتقال سیگنال سلولی) است. همچنین، نقش مهمی در تنظیم اسمزی ایفا می‌کند [31]. این متابولیت در منطقه‌ی فعال‌شده‌ی مغز فرادمانگران افزایش را نشان می‌دهد.

متابولیت‌های ماکرومولکولار

انواع متابولیت‌های ماکرومولکولی که متناسب با فرکانس تشخیص دسته‌بندی شده‌اند در این بخش مقایسه شده‌اند.

در طول رشد مغز جنین، سطح لاکتات از مرحله‌ی میانی بارداری به‌میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. این موضوع نقش حیاتی لاکتات در رشد مغز و تمایز عصبی را برجسته می‌کند [27]. در مغز، آستروسیت‌ها (نوعی سلول گیالی) در پاسخ به سیگنال‌های فعالیت عصبی، به‌طور عمده لاکتات را از گلوکز یا گلیکوژن تولید می‌کنند. نورون‌ها و آستروسیت‌ها همکاری متابولیکی قوی‌ای دارند؛ طوری که لاکتات از آستروسیت‌ها به نورون‌ها منتقل می‌شود تا نیازهای انرژی نورونی را تامین کند. لاکتات علاوه بر تامین انرژی، عملکردهای عصبی مانند تحریک‌پذیری، انعطاف-پذیری و تثبیت حافظه را نیز تعدیل می‌کند. در واقع، لاکتات به‌میزان فزاینده‌ای به عنوان مولکول سیگنال‌دهنده در مغز شناخته می‌شود که متابولیسم، در دسترس بودن سوسترا، جریان خون و فعالیت عصبی را به هم مرتبط می‌کند [28، 29، 30].



شکل ۱۱- تغییرات ماکرومولکول‌های مختلف در نمونه‌های تسک و رست در آنالیز باکس و بررسی هم‌بستگی پیرسون در منطقه‌ی فعال شده (بالا) و غیرفعال‌شده‌ی (پایین) مغز فرادمانگران. ایتالیک: رست. بولد: تسک.

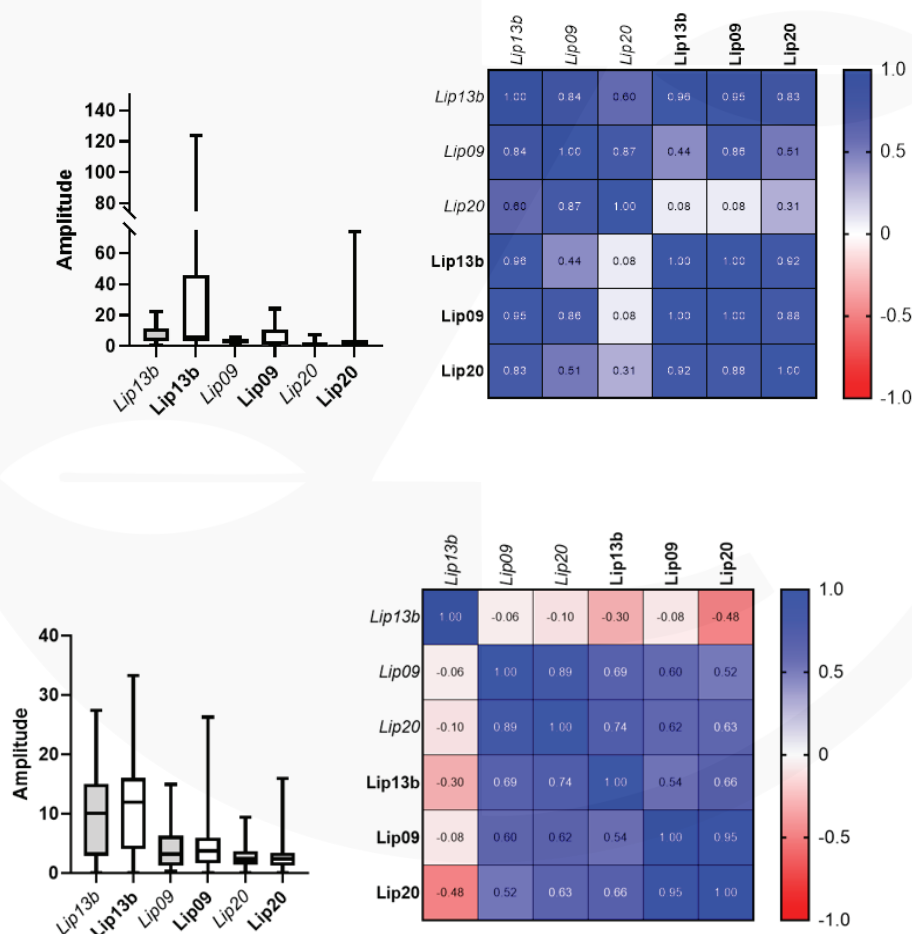
تغییر کوتاه مدت در مرحله‌ی تسک احتمالاً بازتاب‌دهنده‌ی تغییری ناشی از فرادرمانی در پویایی پروتئین‌های درون سلولی یا تعاملات میان گلیال‌ها و نورون‌ها است که نشان‌دهنده‌ی نوعی پاسخ نوروشیمیایی عملکردی و وابسته به وضعیت است و به بررسی‌های بیش‌تر نیاز دارد.

متابولیت‌های لیپیدی

مقایسه‌ی متابولیت‌های لیپیدی در نواحی فعال و غیرفعال مغز منجر به داده‌های قابل تحلیل در طیف‌نگاری تشدید مغناطیسی (MRS) شد که در شکل ۱۲ ارائه شده است. همان‌طور که در نمودارها مشاهده می‌شود تغییرات متوسط مقادیر در نواحی فعال مغز تغییر و روند قابل توجهی را نشان نمی‌دهد. همچنین، هم‌بستگی تغییرات مقادیر عموماً مثبت است و صرفاً در مورد Lip20، عدم هم‌بستگی با سایر لیپیدها در نتیجه‌ی تسک دیده می‌شود. از سوی دیگر، میزان تغییرات در منطقه‌ی غیرفعال شده‌ی مغز قابل توجه است؛ در مورد Lip13b بالاترین سطح لیپیدی میان نمونه‌ها در ناحیه‌ی غیرفعال مغز مشاهده می‌شود و در وضعیت تسک، روند افزایشی آن در میانگین قابل مشاهده است. علاوه بر این، این لیپید هم‌بستگی منفی با سطوح سایر لیپیدها در هر دو وضعیت تسک و رست نشان می‌دهد که بیان‌گر روند معکوس است. طوری که با افزایش Lip13b در شرایط وظیفه، سایر لیپیدها تمایل به کاهش دارند. این موضوع الگوی متمایزی در حالت تحت تیمار با فرادرمانی در مقایسه با وضعیت رست در منطقه‌ی غیرفعال مغز نشان می‌دهد.

همان‌طور که در شکل ۱۱ مشاهده می‌شود تغییر قابل توجه در مقایسه‌ی بین نمونه‌های تسک و رست در مورد متابولیت‌های ماکرومولکولی در منطقه‌ی فعال شده است. در واقع، همان‌طور که در بررسی هم‌بستگی پیرسون مشاهده می‌شود، روند تغییرات این متابولیت‌ها در کنتراست تسک-رست برعکس است و این حاکی از تغییرات غیرهم‌سو در مقادیر متابولیت‌های ماکرومولکولار است. این تفاوت در منطقه‌ی غیرفعال شده نیز قابل تشخیص است اما به شدت منطقه‌ی فعال شده نیست. با دقت در انواع ماکرومولکول‌ها، ترند افزایشی MM09 در منطقه‌ی فعال شده‌ی مغز قابل توجه است. همان‌طور که در بررسی هم‌بستگی پیرسون، هم‌بستگی منفی مقایسه‌ای مقادیر تسک و رست در منطقه‌ی فعال شده به خوبی حاکی از اثرگذاری تیمار میدان‌های شعوری است، به‌طور ویژه، MM09 در شرایط تسک نسبت به همه‌ی انواع ماکرومولکولی در گروه رست هم‌بستگی منفی نشان می‌دهد که منعکس‌کننده‌ی روند افزایشی این متابولیت در تسک در مقایسه با رست است.

افزایش شدت سیگنال ماکرومولکولی (MM) مانند آن‌چه در فرایند پیری یا اختلالات عصبی مشاهده می‌شود با تغییرات در غلظت کلی پروتئین یا میزان تحرک آن مرتبط دانسته شده است [32، 33]. با این حال در مطالعه‌ی حاضر، شرکت‌کنندگان بزرگسالان سالم با میانگین سنی 42 ± 7 سال بودند و میدان شعوری فرادرمانی تنها به مدت کوتاه ۱۵ دقیقه اعمال شد. با توجه به این شرایط، افزایش مشاهده‌شده در MM09 به دشواری می‌تواند ناشی از فرایندهای پاتولوژیک یا مرتبط با سن باشد. در عوض، این

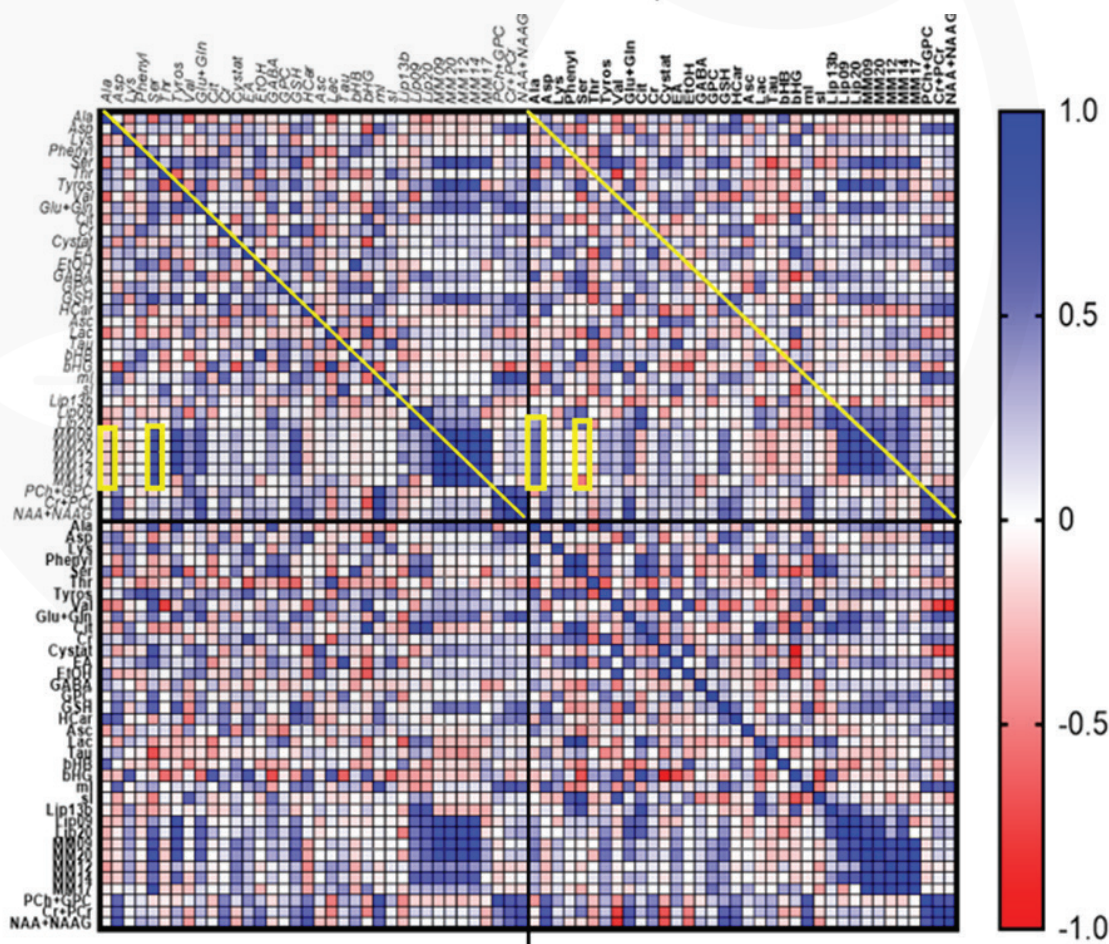
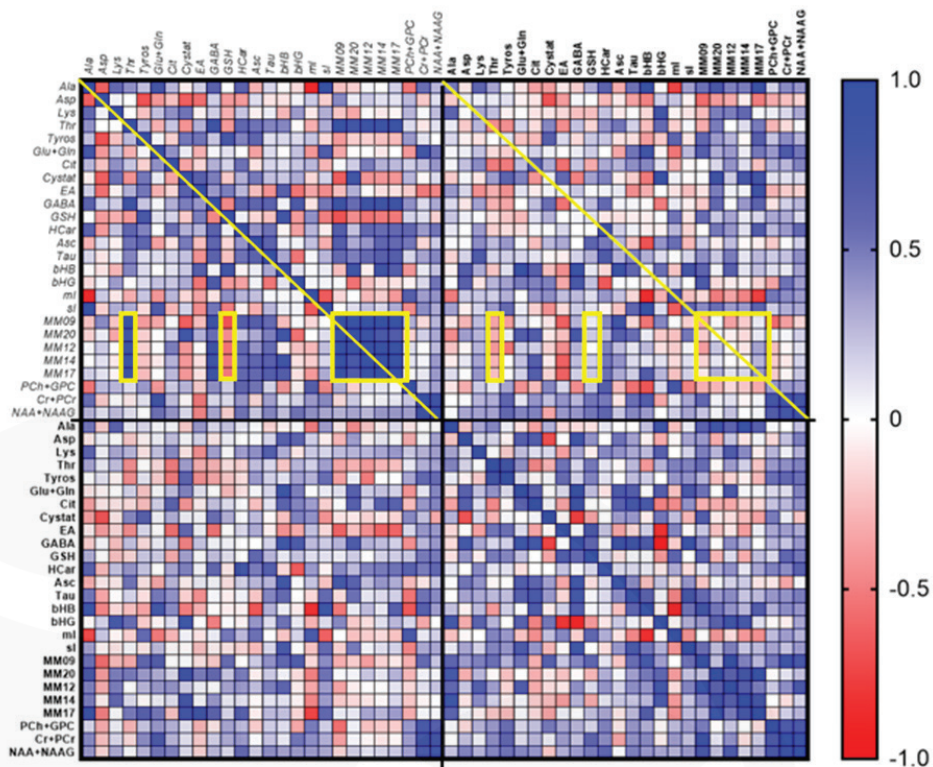


شکل ۱۲- تغییرات متابولیت‌های لیپیدی در شرایط تسک و رست در آنالیز باکس و بررسی هم‌بستگی پیرسون در مناطق فعال (بالا) و غیرفعال شده‌ی (پایین) مغز فرادرمان‌گران. ایتالیک: رست. بولد: تسک.

بررسی هم‌بستگی تمام متابولیت‌ها در کنار هم

در نهایت در نمودارهای شکل ۱۳، پروفایل کلی هم‌بستگی پیرسون و تغییرات در مناطق فعال و غیرفعال شده‌ی مغز فرادمانگران حین ارتباط فرادمانی و در مقایسه با پیش از ارتباط با این میدان آمده است.

شکل ۱۳- نمای کلی تغییرات تمام متابولیت‌های بررسی شده در تمام پژوهش‌های این شماره در شرایط رست و تسک در منطقه‌ی فعال (بالا) و غیرفعال شده‌ی (پایین) مغز فرادمانگران.



فرادرمانی می‌کند؛ ارتباطی که به نظر می‌رسد علاوه بر انواع ماکرومولکول‌های مذکور، با آمینواسیدهای ترئونین، سرین و آلانین نیز مرتبط است.

جمع بندی

در مجموع، تغییر هم‌بستگی پیرسون مجموعه ماکرومولکول‌ها در مقایسه‌ی بین شرایط رست و تسک در هر دو ناحیه‌ی فعال و غیرفعال، به عنوان شاخص مهمی برای بررسی اثر میدان شعوری فرادرمانی به‌ویژه در ناحیه‌ی فعال مغز مطرح می‌شود. علاوه بر این، افزایش ماکرومولکول MM09 و هم‌بستگی منفی آن با سایر متابولیت‌های ماکرومولکولی در ناحیه‌ی فعال نیز به عنوان نشان‌گر دیگری از وضعیت تسک در این ناحیه قابل ذکر است. همچنین، تغییر در هم‌بستگی بین ماکرومولکول‌ها و اسیدآمینوهای ترئونین (در ناحیه‌ی فعال)، سرین و آلانین (در ناحیه‌ی غیرفعال) بیان‌گر نقش ویژه‌ی این اسیدآمینوها در ارتباط با میدان شعوری فرادرمانی در هر دو ناحیه‌ی مورد مطالعه است. علاوه بر این، می‌توان به کاهش نیاز و مصرف مولکول ATP و مسیره‌های متابولیکی وابسته به آن، همراه با تغییر قابل توجه در وضعیت انرژی سلول‌های مغزی، به‌ویژه در ناحیه‌ی فعال، اشاره کرد. در این میان، افزایش لاکتات، آسکوربات و MM09 در این نواحی ممکن است نشان‌دهنده‌ی تقویت فرایندهای متابولیکی ثبت‌شده در fMRI باشد. از سوی دیگر، در ناحیه‌ی غیرفعال، بدون مشاهده‌ی تغییرات معنادار، روند کاهش‌ی GPC و آسکوربات و روند افزایشی PCh، گلوتامات و Lip13b، نشان‌دهنده‌ی پاسخ متابولیکی متمایز این ناحیه در مقایسه با ناحیه‌ی فعال مغز است.

همان‌طور که در شکل ۱۳ مشاهده می‌شود، در بررسی هم‌بستگی پیرسون تمام متابولیت‌ها در کنار هم در مناطق فعال و غیرفعال‌شده‌ی مغز، شاهد تغییراتی در پروفایل مقادیر متابولیت‌ها هستیم. در هر دو منطقه‌ی فعال‌شده و غیرفعال‌شده، هم‌بستگی کامل (+1) بین متابولیت‌های یکسان عموماً از بین رفته است (خطوط زردرنگ شکل ۱۳). در منطقه‌ی فعال‌شده ۱۹ متابولیت از ۲۶ متابولیت بررسی شده و در منطقه‌ی غیرفعال‌شده ۱۴ متابولیت از ۲۶ متابولیت. این به معنای آن است که در بیش از ۵۰٪ از متابولیت‌ها شاهد تغییر در روند تغییر مقادیر در مقایسه‌ی تسک و رست در هر دو منطقه هستیم و این داده تاییدی بر اثرگذاری میدان شعوری فرادرمانی بر متابولوم مغز فرادرمان‌گران در محدوده‌ی زمانی این مطالعه است.

از سوی دیگر، در بررسی هم‌بستگی پیرسون تمام متابولیت‌ها در کنار هم، شاهد رفتار متفاوت، به‌خصوص در محدوده‌ی ماکرومولکول‌ها، با سایر متابولیت‌ها هستیم (کادرهای زردرنگ شکل ۱۳). به این صورت که ماکرومولکول‌ها در منطقه‌ی فعال‌شده و در مقایسه‌ی تسک و رست، گذشته از تغییر قابل توجه در هم‌بستگی با دسته‌ی خودشان (که در مقایسه‌ی مستقیم هم بررسی شد) با آمینواسید ترئونین و مولکول GSH نیز تغییر قابل توجه در هم‌بستگی نشان می‌دهند. همچنین، در منطقه‌ی غیرفعال‌شده نیز تغییر هم‌بستگی ماکرومولکول‌ها با آمینواسیدهای سرین و آلانین قابل توجه است. با توجه به بررسی لیپیدها در این منطقه، تغییر هم‌بستگی Lip09 و Lip20 نیز با آمینواسید آلانین قابل توجه است. این تغییر هم‌بستگی با توجه به بررسی پیشین مربوط به معناداری تغییرات، صرفاً از این نظر کاربرد دارد که ما را متوجه تغییر و نوسان قابل توجه در دسته‌ی ماکرومولکول‌ها در ارتباط بین مغز و میدان شعوری

تشکر و قدردانی

نویسندگان از آزمایشگاه ملی نقشه‌برداری مغز ایران (NBML)، تهران، ایران، به‌دلیل ارائه‌ی خدمات ثبت داده برای این پژوهش، تشکر و قدردانی می‌کنند.

منابع

1. Pessoa, L. (2014). Understanding brain networks and brain organization. *Physics of life reviews*, 11(3), 400–435. <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2014.03.005>
2. Yen, C., Lin, C.-L., & Chiang, M.-C. (2023). Exploring the Frontiers of Neuroimaging: A Review of Recent Advances in Understanding Brain Functioning and Disorders. *Life*, 13(7), 1472. <https://doi.org/10.3390/life13071472>
3. Schwartz, J. M., Stapp, H. P., & Beauregard, M. (2005). Quantum physics in neuroscience and psychology: a neurophysical model of mind-brain interaction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 360(1458), 1309–1327. <https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1598>
4. Koch, C., Massimini, M., Boly, M., & Tononi, G. (2016). Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(5), 307–321. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.22>

5. Dossey, L. (2014). Spirituality and nonlocal mind: A necessary dyad. *Spirituality in Clinical Practice*, 1(1), 29–42. <https://doi.org/10.1037/scp0000001>
6. Lohrey, A., & Boreham, B. (2020). The nonlocal universe. *Communicative & integrative biology*, 13(1), 147–159. <https://doi.org/10.1080/19420889.2020.1822583>
7. Wahbeh, H., Radin, D., Cannard, C., & Delorme, A. (2022). What if consciousness is not an emergent property of the brain? Observational and empirical challenges to materialistic models. *Frontiers in psychology*, 13, 955594. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.955594>
8. Nani, A., Manuello, J., Mancuso, L., Liloia, D., Costa, T., & Cauda, F. (2019). The Neural Correlates of Consciousness and Attention: Two Sister Processes of the Brain. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1169. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01169>
9. Taheri, M. A., Torabi, S., Nabavi, N., Modarresi-Asem, F., Abbasi Sisara, M., Maftoun, P., & Semsarha, F. (2022). 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>
10. 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>
11. 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>
12. Oz, G., Alger, J. R., Barker, P. B., Bartha, R., Bizzi, A., Boesch, C., Bolan, P. J., Brindle, K. M., Cudalbu, C., Dinçer, A., Dydak, U., Emir, U. E., Frahm, J., González, R. G., Gruber, S., Gruetter, R., Gupta, R. K., Heerschap, A., Henning, A., Hetherington, H. P., ... MRS Consensus Group (2014). Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology*, 270(3), 658–679. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130531>
13. Moffett, J. R., Ross, B., Arun, P., Madhavarao, C. N., & Namboodiri, A. M. (2007). N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Progress in neurobiology*, 81(2), 89–131. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.12.003>
14. Ariyannur, P. S., Madhavarao, C. N., & Namboodiri, A. M. (2008). N-acetylaspartate synthesis in the brain: mitochondria vs. microsomes. *Brain research*, 1227, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.040>
15. Rigotti, D. J., Inglese, M., & Gonen, O. (2007). Whole-brain N-acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 28(10), 1843–1849. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0774>
16. Castellano, G., Dias, C. S., Foerster, B., Li, L. M., & Covolán, R. J. (2012). NAA and NAAG variation in neuronal activation during visual stimulation. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 45(11), 1031–1036. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500128>
17. Zeisel, S. H., & da Costa, K. A. (2009). Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition reviews*, 67(11), 615–623. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00246.x>

18. Inazu M. (2019). Functional Expression of Choline Transporters in the Blood-Brain Barrier. *Nutrients*, *11*(10), 2265. <https://doi.org/10.3390/nu11102265>
19. Dymek, A., Oleksy, Ł., Stolarczyk, A., & Bartosiewicz, A. (2024). Choline—An Underappreciated Component of a Mother-to-Be’s Diet. *Nutrients*, *16*(11), 1767. <https://doi.org/10.3390/nu16111767>
20. Bonilla, D. A., Kreider, R. B., Stout, J. R., Forero, D. A., Kerksick, C. M., Roberts, M. D., & Rawson, E. S. (2021). Metabolic Basis of Creatine in Health and Disease: A Bioinformatics-Assisted Review. *Nutrients*, *13*(4), 1238. <https://doi.org/10.3390/nu13041238>
21. Olufunmilayo, E. O., Gerke-Duncan, M. B., & Holsinger, R. M. D. (2023). Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants*, *12*(2), 517. <https://doi.org/10.3390/antiox12020517>
22. Rice, M. E. (2000). Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends in neurosciences*, *23*(5), 209–216. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(99\)01543-x](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(99)01543-x)
23. Trofin, D.-M., Sardaru, D.-P., Trofin, D., Onu, I., Tutu, A., Onu, A., Onită, C., Galaction, A. I., & Matei, D. V. (2025). Oxidative Stress in Brain Function. *Antioxidants*, *14*(3), 297. <https://doi.org/10.3390/antiox14030297>
24. Hetherington, H., Petroff, O., Jackson, G. D., Kuzniecky, R. I., Briellmann, R. S., & Wellard, R. M. (2000). Magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Epilepsy: Neuroimaging Techniques*, 333-384. <https://doi.org/10.1016/B978-012431152-7/50017-3>
25. Veiga-da-Cunha, M., Chevalier, N., Stroobant, V., Vertommen, D., & Van Schaftingen, E. (2014). Metabolite proofreading in carnosine and homocarnosine synthesis: molecular identification of PM20D2 as β -alanyl-lysine dipeptidase. *The Journal of biological chemistry*, *289*(28), 19726–19736. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.576579>
26. Hetherington, H., Petroff, O., Jackson, G. D., Kuzniecky, R. I., Briellmann, R. S., & Wellard, R. M. (2000). Magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Epilepsy: Neuroimaging Techniques*, 333-384. <https://doi.org/10.1016/B978-012431152-7/50017-3>
27. Nordström, L., Achanna, S., Naka, K., & Arulkumaran, S. (2001). Fetal and maternal lactate increase during active second stage of labour. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *108*(3), 263–268. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00034.x>
28. Alberini, C. M., Cruz, E., Descalzi, G., Bessières, B., & Gao, V. (2018). Astrocyte glycogen and lactate: New insights into learning and memory mechanisms. *Glia*, *66*(6), 1244–1262. <https://doi.org/10.1002/glia.23250>
29. Beard, E., Lengacher, S., Dias, S., Magistretti, P. J., & Finsterwald, C. (2022). Astrocytes as Key Regulators of Brain Energy Metabolism: New Therapeutic Perspectives. *Frontiers in physiology*, *12*, 825816. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.825816>
30. Benarroch, E. (2024). What Is the Role of Lactate in Brain Metabolism, Plasticity, and Neurodegeneration?. *Neurology*, *102*(9), e209378. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209378>
31. Chhetri, D. R. (2019). Myo-Inositol and Its Derivatives: Their Emerging Role in the Treatment of Human Diseases. *Frontiers in pharmacology*, *10*, 1172. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01172>

32. Cudalbu, C., Behar, K. L., Bhattacharyya, P. K., Bogner, W., Borbath, T., de Graaf, R. A., Gruetter, R., Henning, A., Juchem, C., Kreis, R., Lee, P., Lei, H., Marjańska, M., Mekte, R., Murali-Manohar, S., Považan, M., Rackayová, V., Simicic, D., Slotboom, J., Soher, B. J., ... Mlynárik, V. (2021). Contribution of macromolecules to brain ^1H MR spectra: Experts' consensus recommendations. *NMR in biomedicine*, 34(5), e4393. <https://doi.org/10.1002/nbm.4393>
33. Akiyama, Y., Yokoyama, R., Takashima, H., Kawata, Y., Arihara, M., Chiba, R., Kimura, Y., Mikami, T., & Mikuni, N. (2021). Accumulation of Macromolecules in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica*, 61(3), 211–218. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2020-0274>

نویسندگان از سرکار خانم پانید هدایتی بابت ویراستاری ادبی این شماره تشکر و قدردانی میکنند.

