



## Effects of Transcranial Direct Current Stimulation based on Electric Field Distribution Patterns and Changes in Brain Activity

Soleimani, Ghazaleh <sup>1</sup> / Saviz, Mehrdad <sup>2\*</sup> / Towhidkhah, Farzad <sup>3</sup> / Ekhtiari, Hamed <sup>4</sup>

<sup>1</sup> - Ph.D. Student, Bioelectric Group, Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

<sup>2</sup> - Assistant Professor, Bioelectric Group, Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

<sup>3</sup> - Professor, Bioelectric Group, Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

<sup>4</sup> - Associate Investigator, Laureate Institute of Brain Research (LIBR), Tulsa, Oklahoma, United States

### ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2020.129325.1602

Received: 18 June 2020

Revised: 25 August 2020

Accepted: 17 September 2020

### KEYWORDS

*Transcranial Direct Current Stimulation*  
*Computational Head Model*  
*Brain Activity*  
*Addiction*

### ABSTRACT

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is the most-used non-invasive brain stimulation method. However, the main challenge in tDCS studies is its heterogeneity and large inter-individual variability in response. Brain anatomy, that varies from person to person, can change electric field distribution patterns in the brain and should be considered as a source of variation. Previous findings support that tDCS-induced EFs affect brain activity and ultimately change behavioral outcomes. Nonetheless, the exact relationship between EFs and brain activity alterations has not yet been investigated. In this randomized double-blinded sham-controlled crossover study, 14 subjects with methamphetamine use disorders were recruited and tDCS with 2 mA current intensity was applied over the dorsolateral prefrontal cortex. Each subject participated in two sessions for sham or real stimulation with at least a 1-week washout period. In each session, structural and functional MRI during a cue-induced craving task were collected immediately before and after tDCS. Individualized computational head models were simulated based on structural MR images and finite element methods. Group-level analysis of the models showed inter-individual variability across the subjects with maximum electric field intensity in frontal pole ( $0.3424 \pm 0.07$ ). Furthermore, functional data, based on a drug minus neutral contrast, showed that real versus sham stimulation decreased brain activity in superior temporal gyrus and posterior cingulate cortex ( $P < 0.001$ ). However, we did not find a significant correlation between induced EFs and brain activity alterations. In sum, in this study, we suggested a pipeline for integrating electric fields with functional neuroimaging data to bring new insights into the tDCS mechanism of action and future studies are required to establish, or to refute, this conclusion.

### \*Corresponding Author

<b>Address</b>	Bioelectric Group, Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran		
<b>Postal Code</b>	15875-4413	<b>Tel</b>	+98-21-64545569
<b>E-Mail</b>	msaviz@aut.ac.ir	<b>Fax</b>	+98-21-64545569





## تأثیر تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجه‌ای بر اساس نحوه‌ی توزیع میدان الکتریکی و تغییر در فعالیت مغزی

سلیمانی، غزاله<sup>۱</sup> / ساویز، مهرداد<sup>۲\*</sup> / توحیدخواه، فرزاد<sup>۳</sup> / اختیاری، حامد<sup>۴</sup>

- ۱ - دانشجوی دکتری، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
- ۲ - استادیار، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
- ۳ - استاد، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
- ۴ - محقق، موسسه‌ی تحقیقاتی لوریت، تولسا، اکلاهما، آمریکا

### مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2020.129325.1602

پذیرش: ۲۷ شهریور ۱۳۹۹

بازنگری: ۴ شهریور ۱۳۹۹

ثبت در سامانه: ۲۹ خرداد ۱۳۹۹

### چکیده

تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجه‌ای (tDCS) پرکاربردترین روش تحریک غیرتهاجمی مغز بوده که چالش اساسی آن تفاوت‌های بین فردی گزارش شده در پاسخ به این تحریک می‌باشد. یکی از منابع ایجاد این اختلاف‌ها تفاوت در توزیع میدان الکتریکی بوده که به دلیل تفاوت در ساختارهای مغزی ایجاد می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که میدان ناشی از tDCS می‌تواند فعالیت‌های مغزی را تحت تأثیر قرار داده و باعث ایجاد تغییر در رفتار گردد اما ارتباط بین توزیع میدان و فعالیت‌های مغزی هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است. از این رو در این مطالعه‌ی متقاطع دوسو کور، tDCS با شدت ۲ میلی‌آمپر به قشر پیش‌پیشانی ۱۴ فرد وابسته به مت‌آفتامین اعمال شده و برای تعیین توزیع میدان و مشاهده‌ی فعالیت مغزی در پاسخ به نشانه‌های مواد، تصویر تشدید مغناطیسی ساختاری و عمل‌کردی قبل و بعد از تحریک ثبت شده است. تحریک الکتریکی برای هر فرد یک مرتبه به صورت واقعی و یک مرتبه به صورت غیرواقعی (با فاصله‌ی حداقل یک هفته) انجام شده است. با استفاده از مدل‌های سر مبتنی بر روش‌های المان محدود برای نمایش توزیع میدان شبیه‌سازی شده و آنالیز گروهی نشان داده شده که بیش‌ترین میدان در ناحیه‌ی پیش‌پیشانی ایجاد شده ( $0.3424 \pm 0.07$ ) و توزیع مکانی میدان در بین افراد متفاوت بوده است. داده‌های کارکردی حاکی از آن بوده که در تفاوت بین پاسخ به نشانه‌های مواد و تصاویری که مربوط به مواد نیستند، تحریک واقعی در مقایسه با تحریک غیرواقعی فعالیت مغزی را در چین گیج‌گاهی فوقانی و قشر کمربندی خلفی کاهش داده ( $p < 0.001$ ) اما همبستگی معناداری بین شدت میدان و تغییرات فعالیت مغزی به دست نیامده است. در این مطالعه یک روش کار برای ترکیب مدل‌های سر با اطلاعات مربوط به عمل‌کرد مغز ارائه شده که تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته و می‌تواند دریچه‌ای رو به درک بهتر مکانیسم اثر tDCS به شمار آید.

### واژه‌های کلیدی

تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجه‌ای  
مدل‌های محاسباتی سر  
فعالیت مغزی  
اعتیاد

### \*نویسنده‌ی مسئول

نشانی: گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه امیرکبیر، تهران، ایران  
کد پستی: ۱۵۸۷۵-۴۴۱۳  
تلفن: +۹۸-۲۱-۶۴۵۴۵۵۶۹  
پست الکترونیک: msaviz@aut.ac.ir  
دورنگار: +۹۸-۲۱-۶۴۵۴۵۵۶۹



## ۱- مقدمه

بر تصاویر sMRI و روش‌های المان محدود بوده که اطلاعات دقیقی پیرامون دامنه و جهت میدان الکتریکی توزیع شده در سر ارائه می‌دهد [۲۱]. در مدل‌های محاسباتی سر دو دسته پارامتر اساسی شامل پارامترهای تحریک (مانند دامنه‌ی جریان، محل، اندازه و جهت الکترودها) و ویژگی‌های فردی (ساختار و آناتومی مغز) برای بهینه‌سازی یک تحریک الکتریکی tDCS در نظر گرفته می‌شود. مدل‌های محاسباتی سر ابزار مناسبی برای نمایش این دو دسته پارامتر بوده و با استفاده از آن‌ها مشخص می‌شود که هر چیدمان الکترودها چه توزیع میدانی را در سر هر فرد ایجاد می‌کند. مطالعه روی این مدل‌ها نشان می‌دهد که الکترودهای متداول مورد استفاده در tDCS به دلیل داشتن سطح مقطع بزرگ، میدان پراکنده‌ای را در نواحی گسترده‌ای از مغز ایجاد کرده و محدود به نواحی زیر الکترودها نمی‌باشد [۲۲]. مطالعات انجام شده بیان‌گر آن است که میدان گسترده‌ی تولید شده ارتباط قابل ملاحظه‌ای با خصوصیات ساختار سر هر فرد مانند ضخامت مایع مغزی-نخاعی [۱۷، ۲۳]، حجم چربی دور بافت مغز [۲۴]، اندازه‌ی دور سر و حجم کلی مغز [۲۳] دارد. جریان تزریق شده که نحوه‌ی توزیع آن با مدل‌های سر قابل پیش‌بینی است می‌تواند باعث ایجاد تغییر در فعالیت‌های مغزی شده که ممکن است در بین افراد مختلف تاثیر متفاوتی داشته باشد. مطالعات زیادی در زمینه‌ی تاثیر این جریان ضعیف تزریق شده بر فعالیت‌های مغزی در سطوح مختلف مانند مطالعات سلولی [۲۵-۲۸] و مطالعات مبتنی بر شبکه‌های مقیاس‌بزرگ مغزی [۲۹-۳۱] انجام شده است. یکی از روش‌ها برای مطالعه‌ی تاثیر tDCS تصاویر تشدید مغناطیسی کارکردی<sup>۱</sup> (fMRI) بوده که اطلاعات مفیدی پیرامون محل اثر و شدت تغییرات در فعالیت مغزی در اختیار قرار می‌دهد [۳۲]. سیگنال fMRI بر پایه‌ی سطح اکسیژن خون استوار است<sup>۲</sup> (BOLD). شارش خون به نواحی فعال مغز افزایش یافته در حالی که میزان اکسیژن مصرفی در مقایسه با خون شارش شده به آن منطقه تغییر چندانی نمی‌کند. با افزایش فعالیت یک ناحیه، اکسی‌هموگلوبین خون در آن ناحیه افزایش یافته و زمان استراحت عرضی ممان‌های مغناطیسی خون نیز بیشتر می‌شود. در نهایت نتیجه‌ی تغییرات سطح اکسیژن در تصاویر fMRI که از رشته پالس‌های سریع و حساس به زمان استراحت عرضی تشکیل شده به صورت افزایش شدت روشنایی ظاهر می‌شود [۳۳، ۳۴]. استفاده از تصاویر fMRI در مطالعات tDCS توجه محققان زیادی را به خود جلب کرده است. مطالعات fMRI بیان‌گر ساده

تحریک الکتریکی جریان مستقیم فراجمجه‌ای<sup>۱</sup> (tDCS) پرکاربردترین روش تحریک مغز در مطالعات روان‌پزشکی است. در این روش با استفاده از الکترودهای قرار گرفته روی پوست سر جریان ضعیفی (حدود ۱ تا ۲ میلی‌آمپر) به مغز اعمال شده که این جریان بر اساس افزایش یا کاهش میزان قطبش در غشای سلول‌های عصبی و بدون ایجاد پتانسیل عمل تنها منجر به تغییر در تحریک‌پذیری عصبی می‌شود [۱، ۲]. نتایج استفاده از tDCS نشان می‌دهد که این مداخله در حوزه‌های مختلفی مانند افسردگی [۳]، وزوز گوش [۴]، پارکینسون [۵]، اختلال وسواس فکری [۶]، بهبود حافظه [۷]، گفتاردرمانی [۸]، بازتوانی حرکتی [۹] و زمینه‌های دیگر بسیار تاثیرگذار است. مطالعات پیشین در حوزه‌ی اعتیاد به مواد مخدر نشان می‌دهد که tDCS می‌تواند به عنوان یک روش درمانی مکمل در کنار سایر مداخلات متداول در حوزه‌ی اعتیاد در نظر گرفته شود [۱۰]. شواهد نشان می‌دهد که اعمال tDCS به مغز افراد وابسته به نیکوتین [۱۱]، ماریجوانا [۱۲]، مت‌آمفتامین [۱۳] و کراک [۱۴] منجر به کاهش ولع نسبت به نشانه‌های مواد شده است. با وجود نتایج مثبتی بر اثربخشی tDCS، استفاده از این روش به عنوان یک کاربرد درمانی در حوزه‌ی اعتیاد هنوز در مراحل اولیه بوده و برای استفاده‌ی گسترده از آن در کاربردهای درمانی و توان‌بخشی مانند اعتیاد به تحقیقات بیشتر نیاز است. یکی از چالش‌های استفاده از این روش وجود تفاوت‌های بین فردی بوده که در پاسخ به این مداخله گزارش شده و هنوز ساز و کار صحیح و دقیقی برای منع این تفاوت‌ها تعریف نشده است [۱۵، ۱۶]. یک عامل اساسی برای ایجاد تفاوت‌های بین فردی، ساختار سر و چین و شکنج‌های مغزی است که نحوه‌ی توزیع جریان اعمال شده به مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱۷-۱۹]. نتایج حاصل از تصاویر تشدید مغناطیسی ساختاری<sup>۲</sup> (sMRI) نشان می‌دهد که تفاوت‌های گسترده‌ای از نظر ساختار مغزی بین افراد وجود داشته که می‌تواند عامل تفاوت در توزیع میدان الکتریکی و در نتیجه تفاوت در پاسخ به تحریک باشد. یک پژوهش در این زمینه نشان داده است که در یک تکلیف مربوط به حافظه‌ی کاری در افراد سالم، نمره‌ی افراد در اجرای تکلیف، همبستگی مستقیم معناداری با میانگین جریان الکتریکی ایجاد شده در قشر پیش‌پیشانی این افراد دارد [۲۰]. پرکاربردترین روش برای بررسی تاثیر ساختار مغز بر نحوه‌ی توزیع جریان tDCS استفاده از مدل‌های محاسباتی سر مبتنی

<sup>۱</sup> Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)<sup>۲</sup> Blood Oxygenated Level Dependent (BOLD)<sup>۱</sup> Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)<sup>۲</sup> Structural Magnetic Resonance Imaging (sMRI)

مورد بررسی قرار گرفته است. تمام افراد شرکت کننده سابقه‌ی حداقل شش ماه وابستگی به مت‌آفتامین داشته و یک دوره‌ی درمانی پرهیزمدار را در مرکز تخصصی امید جاوید وابسته به سازمان بهزیستی تهران سپری کرده‌اند. افراد شرکت کننده شامل ۱۴ مرد راست‌دست با میانگین سن  $31/3 \pm 1/2$  بوده که اطلاعات آماری آن‌ها در مرجع [۱۳] قابل مشاهده است. برای جلوگیری از تاثیر جنسیت افراد بر نتایج، تمام افراد شرکت کننده از میان مردان انتخاب شده‌اند. شرکت کننده‌ها پیش از حضور در آزمایش مورد مصاحبه قرار گرفته و بر اساس پرسش‌نامه‌ی استاندارد اختلالات شخصیت (DSM-IV)، سابقه‌ی هیچ گونه بیماری روانی به غیر از سو مصرف مواد مخدر نداشته‌اند. همچنین سابقه‌ی آسیب مغزی، سکته‌ی مغزی، تشنج، صرع و یا ایمپلنت مغزی نیز در آن‌ها وجود نداشته است. پیش از شروع آزمایش رضایت‌نامه‌ی کتبی از تمام افراد شرکت کننده گرفته شده و کلیه‌ی مراحل این پژوهش توسط دانشگاه علوم پزشکی تهران به تایید رسیده است [۱۳].

## ۲-۲- داده‌های ثبت شده

در این مطالعه که ساختاری متقاطع و دوسو کور دارد دو مرتبه تحریک با فاصله‌ی زمانی حداقل یک هفته انجام شده به طوری که هر فرد در یک جلسه تحریک واقعی<sup>۳</sup> و در جلسه‌ی دیگر تحریک غیرواقعی<sup>۴</sup> دریافت کرده و ترتیب دریافت این دو تحریک برای افراد به صورت تصادفی انتخاب شده است. برای جلوگیری از هر گونه پیش‌فرض، شرکت کنندگان و فرد اعمال کننده‌ی تحریک از نوع تحریک (واقعی یا غیرواقعی) اطلاعی نداشته و برای اطمینان از بی‌تاثیر بودن نتایج جلسه‌ی اول بر جلسه‌ی دوم بین دو جلسه حداقل یک هفته فاصله‌ی زمانی در نظر گرفته شده است. بلافاصله قبل و بعد از هر مرتبه اعمال تحریک، داده‌های ساختاری و عمل‌کردی مغز افراد شرکت کننده با استفاده از تصویربرداری fMRI ثبت شده است. بلوک دیاگرام ساختار مورد استفاده برای ثبت داده‌ها در این مطالعه در شکل (۱) ارائه شده است.

## ۲-۳- تحریک الکتریکی فراججمه‌ای

در این تحقیق جریان مستقیم با شدت ۲ میلی‌آمپر از طریق الکترودهای بزرگ با ابعاد  $5 \times 7$  سانتی‌مترمربع به سر هر فرد اعمال شده است. الکترود آند روی ناحیه‌ی پیش‌پیشانی سمت چپ قرار داده شده به طوری که مرکز الکترود روی F3 در استاندارد الکترودگذاری EEG10-20 باشد. الکترود کاتد نیز به

و کم‌خطر بودن روش tDCS برای خنثی‌سازی یا بازگردانی برخی از نواقص در ارتباطات کارکردی و فعالیت شبکه‌های مغزی است. این تاثیرات به جهت و میزان جریان ایجاد شده در ناحیه‌ی هدف و نواحی مرتبط با بخش‌های دریافت کننده‌ی جریان وابسته است. بر این اساس تحریک الکتریکی با ارتقای اتصالات در نواحی مغزی مرتبط با الکترود مثبت (آند) و کاهش این اتصالات در نواحی مرتبط با الکترود منفی (کاتد) میزان تحریک‌پذیری و فعالیت قشری را تغییر می‌دهد [۳۵]. در یک مطالعه‌ی fMRI با اعمال tDCS دوطرفه به قشر قدامی-جانبی پیش‌پیشانی<sup>۱</sup> (DLPFC) در افراد وابسته به کراک-کوکائین نشان داده شده که این تحریک منجر به افزایش میزان فعالیت در ناحیه‌ی DLPFC و کاهش فعالیت در ناحیه‌ی قشر کمربندی خلفی<sup>۲</sup> (PCC) شده و دلیل این تغییر فعالیت، اتصالات ساختاری و کارکردی مهاری بین این دو ناحیه عنوان شده به طوری که افزایش فعالیت در ناحیه‌ی DLPFC در اثر تزریق جریان آندی از طریق tDCS منجر به مهار ناحیه‌ی PCC و در نتیجه کاهش فعالیت آن ناحیه شده است [۳۶]. در تحقیقاتی که تا کنون در حوزه‌ی tDCS انجام شده، هر یک از این دو روش (مدل‌های محاسباتی سر مبتنی بر تصاویر تشدید مغناطیسی ساختاری و فعالیت‌های مغزی مبتنی بر تصاویر تشدید مغناطیسی کارکردی) به طور گسترده اما جداگانه مورد بررسی قرار گرفته و در مطالعات اندکی به طور هم‌زمان به بررسی ارتباط این دو دسته پرداخته شده است.

در این تحقیق مدل‌سازی نحوه‌ی توزیع جریان تزریق شده در سر مورد بررسی قرار گرفته تا نحوه‌ی توزیع جریان ناشی از تحریک در سر هر فرد و نتیجه‌ی پردازش گروهی مدل‌های سر مشخص شود. همچنین فعالیت مغزی تحت تاثیر تزریق جریان نیز مورد بررسی قرار گرفته تا مشخص شود که جریان اعمالی چه تاثیر مستقیمی بر تغییرات ایجاد شده در فعالیت مغزی قبل و بعد از دریافت تحریک داشته است. در گام بعد نیز روشی برای بررسی ارتباط بین جریان تزریق شده و تغییر در فعالیت مغزی پیشنهاد شده است که می‌تواند سرآغاز راه ترکیب مدل‌های محاسباتی سر با روش‌های نقشه‌برداری مغز به شمار آید.

## ۲- مواد و روش‌ها

### ۲-۱- افراد شرکت کننده در این مطالعه

در این مطالعه تاثیر tDCS روی مغز افراد وابسته به مت‌آفتامین که یک هفته از دوره‌ی پرهیز آن‌ها سپری شده

<sup>۳</sup> Real Stimulation

<sup>۴</sup> Sham Stimulation

<sup>۱</sup> Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC)

<sup>۲</sup> Posterior Cingulate Cortex (PCC)

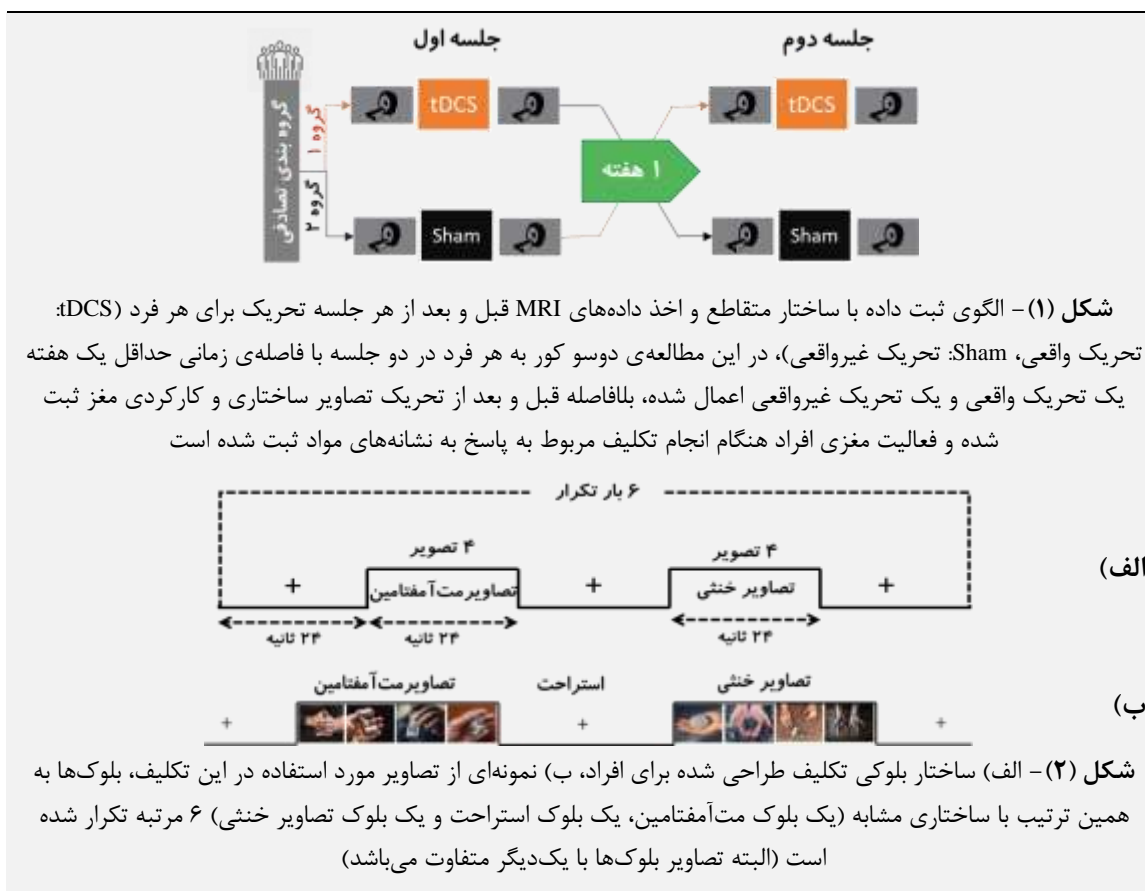
نسبت به نشانه‌های مواد داده شده است. این تکلیف به صورت بلوکی طراحی شده که شامل دو نوع بلوک (بلوک‌هایی شامل چهار تصویر مربوط به نشانه‌های مت‌آفتامین و بلوک‌هایی شامل چهار تصویر خنثی) بوده و بلوک‌های استراحت نیز بین هر بلوک مت‌آفتامین و خنثی قرار داده شده که در آن تنها تصویر یک علامت + روی صفحه نشان داده شده است. مدت زمان هر بلوک برابر با ۲۴ ثانیه در نظر گرفته شده است. ساختار بلوکی این تکلیف در شکل (۲-الف) قابل مشاهده می‌باشد.

تصاویر موجود در این دو دسته بلوک (نشانه‌های مواد و تصاویر خنثی) از نظر ویژگی‌های روان‌شناختی و فیزیولوژیکی بر یکدیگر منطبق است. نمونه‌ای از تصاویر مورد استفاده در این تکلیف در شکل (۲-ب) ارائه شده است. اساس نمایش تصاویر به این صورت بوده که بلوک‌ها به صورت یک در میان (به ترتیب یک بلوک مت‌آفتامین، یک بلوک خنثی) با فواصل استراحت بین هر بلوک نمایش داده شده و این ساختار با همین ترتیب از پیش تعیین شده (و نه به صورت تصادفی) ۶ مرتبه تکرار شده است. در بلوک مت‌آفتامین تصاویر مربوط به مت-آفتامین و در بلوک خنثی تصاویر خنثی و نامرتبط به مواد مخدر نمایش داده شده که در هر بلوک تصاویر نسبت به بلوک‌های قبلی متفاوت است.

طور متقارن روی ناحیه‌ی پیش‌پیشانی سمت راست با مرکزیت F4 قرار داده شده است. برای جلوگیری از احساس سوزش در پوست سر ناشی از افزایش یا کاهش ناگهانی جریان، شدت جریان الکتریکی به آرامی در مدت ۱۵ ثانیه از صفر به ۲ میلی‌آمپر افزایش داده شده است. در تحریک واقعی پس از رسیدن جریان به ۲ میلی‌آمپر، به مدت ۲۰ دقیقه جریان ۲ میلی‌آمپر به طور ثابت به فرد اعمال شده و پس از آن جریان به آرامی در مدت ۱۵ ثانیه به صفر کاهش داده شده است. از آنجا که تحریک الکتریکی در ابتدای اعمال جریان می‌تواند باعث ایجاد سوزش یا خارش در زیر الکترودها شود، در تحریک غیرواقعی برای آن که فرد قادر به تشخیص غیرواقعی بودن تحریک نباشد، جریان الکتریکی تنها در ۱۵ ثانیه‌ی ابتدایی و انتهایی (زمانی که جریان به آرامی افزایش و کاهش می‌یابد) اعمال شده تا احساسی مشابه تحریک واقعی ایجاد شود و در ۲۰ دقیقه‌ی میانی جریانی تزریق نشده است.

#### ۲-۴- جمع‌آوری داده‌های تصاویر تشدید مغناطیسی

تصاویر تشدید مغناطیسی ساختاری و کارکردی مغز برای تمام افراد از طریق دستگاه MRI زمینس<sup>۱</sup> ثبت شده است. در هنگام ثبت داده‌های کارکردی به افراد تکلیفی با هدف ایجاد ولع



<sup>۱</sup> Siemens TIM Trio 3 Tesla

- ۱- قطعه‌بندی لایه‌های مختلف سر با استفاده از تصاویر sMRI به نواحی پوست سر، جمجمه، مایع مغزی-نخاعی، ماده‌ی خاکستری و ماده‌ی سفید مغز
- ۲- شبیه‌سازی ویژگی‌های الکترودها منطبق بر واقعیت (از نظر شکل و اندازه)
- ۳- تولید مش‌های دقیق برای لایه‌های سر و الکترودها (تقسیم هر لایه به المان‌های به هم پیوسته و مجاور و محاسبه‌ی توزیع جریان به فرم عددی)
- ۴- تعیین محل قرارگیری الکترودها روی سر بر اساس استاندارد EEG 10-20
- ۵- نسبت دادن رسانایی الکتریکی (عکس مقاومت) به هر لایه از سر و الکترودها
- ۶- حل معادلات لاپلاس با استفاده از روش‌های المان محدود برای هر مش به منظور محاسبه‌ی میدان
- ۷- کد کردن نتایج به دست آمده از حل معادلات لاپلاس به صورت نقشه‌ی رنگی چگالی میدان توزیع شده در سر
- ۸- انتقال مدل سر به دست آمده به فضای استاندارد و فراهم کردن امکان آنالیز گروهی

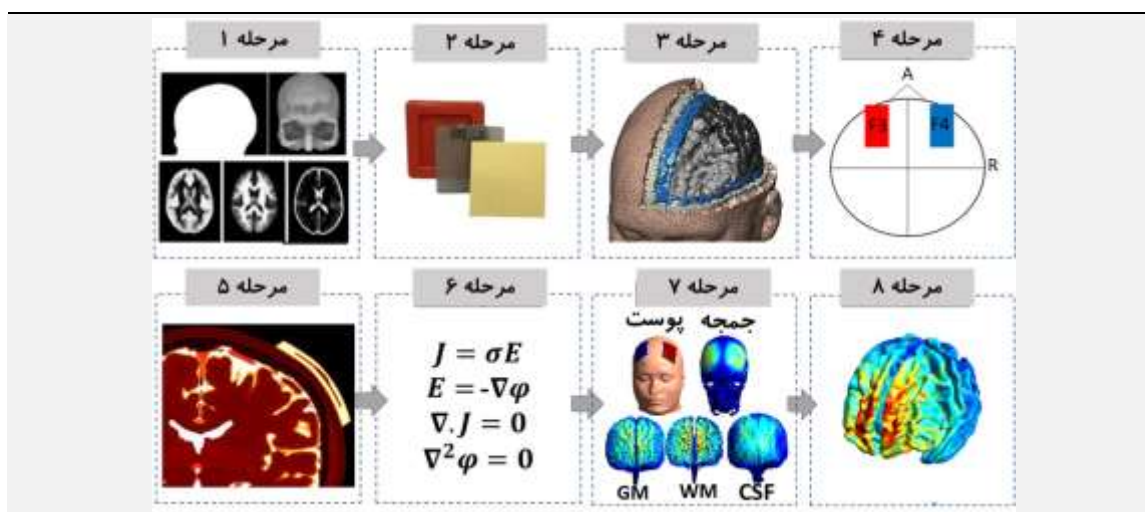
این تصاویر با استفاده از یک آینه‌ی مخصوص قرار گرفته روی کویل سر در دستگاه MRI قابل مشاهده بوده و فضای اتاق برای مشاهده‌ی هرچه بهتر تصاویر تاریک در نظر گرفته شده است. جزئیات بیش‌تر در مورد تنظیمات اسکنر برای تصویربرداری کارکردی با توالی تصویربرداری اکولوژیک (EPI) و تصویربرداری ساختاری با پروتکل T1 در مقاله‌ی پیشین نویسندگان تحقیق حاضر [۱۳] ارائه شده است.

## ۲-۵- روش آنالیز داده‌ها

آنالیز داده‌ها در این مقاله در دو راستای مجزا شامل آنالیز داده‌های ساختاری (برای تشکیل مدل‌های محاسباتی سر) و آنالیز داده‌های ساختاری و کارکردی (برای بازسازی سطح مغز و تعیین تفاوت بین تحریک واقعی و غیرواقعی در پاسخ‌گویی به نشانه‌های مواد مخدر) انجام شده است.

## ۲-۵-۱- آنالیز داده‌های ساختاری تشکیل مدل سر

مراحل ساخت مدل‌های سر به طور شماتیک در شکل (۳) ارائه شده که شامل ۸ گام مجزا به صورت زیر است.



شکل (۳) - مراحل شبیه‌سازی نحوه‌ی توزیع میدان الکتریکی با استفاده از تصاویر ساختاری MRI برای ساخت مدل سر هر شرکت کننده، (۱) قطعه‌بندی تصاویر تشدید مغناطیسی ساختاری به لایه‌های پوست سر، جمجمه، مایع مغزی نخاعی (CSF)، ماده‌ی خاکستری (GM) و ماده‌ی سفید (WM)، (۲) شبیه‌سازی الکترودها، (۳) مش‌بندی لایه‌های قطعه‌بندی شده، (۴) مش‌بندی الکترودهای شبیه‌سازی شده و قرار دادن آن‌ها در محل مورد نظر روی سر، (۵) مشخص کردن رسانایی الکتریکی هر لایه از سر و الکترودها، (۶) حل معادلات لاپلاس برای محاسبه‌ی میدان، (۷) نمایش نتایج به دست آمده از توزیع میدان در لایه‌های قطعه‌بندی شده به صورت گرافی از رنگ‌ها، (۸) نمایش توزیع میدان به دست آمده در مغز در فضای استاندارد

گرفته تا از صحت جداسازی بخش‌های مختلف اطمینان حاصل شود. در مرحله‌ی بعد الکترودهای مستطیلی به ضخامت ۱ میلی‌متر با استفاده از نرم‌افزار SimNIBS شبیه‌سازی شده است [۳۷]. فرایند مش‌بندی با استفاده از نرم‌افزار Gmsh از طریق مش‌های کوچک چهاروجهی برای تمام لایه‌ها به صورت سطحی

بر این اساس ابتدا داده‌های ساختاری مغز با استفاده از جعبه‌ابزار SPM در نرم‌افزار MATLAB قطعه‌بندی شده و بخش‌های مختلف سر شامل پوست سر، جمجمه، مایع مغزی نخاعی، ماده‌ی خاکستری و ماده‌ی سفید مغز از یک‌دیگر جدا شده است. هر یک از این لایه‌ها به طور چشمی نیز مورد بررسی قرار

(رنگ‌های گرم (به سمت قرمز) بیان‌گر شدت میدان بیش‌تر و رنگ‌های سرد (به سمت آبی) بیان‌گر شدت میدان کم‌تر). این روند برای تمام افراد شرکت‌کننده تکرار شده و مدل‌های آن‌ها ساخته شده است. برای آنالیز گروهی، تمام مدل‌های سر به فضای استاندارد fsaverage در نرم‌افزار FreeSurfer منتقل شده که در آن یک سر معادل با میانگین تصاویر ساختاری سر تمام شرکت‌کننده‌ها در نظر گرفته شده است.

## ۲-۵-۲- آنالیز داده‌های کارکردی برای انجام تکلیف پاسخ به نشانه‌های مواد مخدر

آنالیز داده‌های fMRI با استفاده از نرم‌افزار FreeSurfer<sup>۱</sup> انجام شده است. این نرم‌افزار قادر به آنالیز مبتنی بر سطح فعالیت مغزی بوده و از آن‌جا که مدل‌های سر نیز بر اساس بازسازی سطح و با مش‌های سطحی شبیه‌سازی شده است، کمک می‌کند هر دو بخش آنالیز داده‌ها (توزیع میدان و فعالیت مغزی) تا حد امکان در فضایی شبیه به یک‌دیگر انجام شود. برای انجام آنالیز مبتنی بر سطح باید قشر مغز با استفاده از داده‌های ساختاری به صورت سطحی بازسازی شود. لازم به ذکر است که پردازش داده‌های ساختاری در این بخش برای بازسازی سطح قشر مغز مستقل از آنالیز داده‌ی ساختاری برای ساخت مدل‌های سر انجام شده است. بر این اساس قشر مغز هر شرکت‌کننده با استفاده از FreeSurfer/recon-all بازسازی شده است. طبق بلوک دیاگرام شکل (۴-الف)، مراحل پیش‌پردازش داده‌ی ساختاری شامل اصلاح جابه‌جایی یا حرکت سر، حذف بافت‌های غیر مغز نظیر جمجمه، انتقال به فضای fsaverage استاندارد، اصلاح شدت روشنایی تصویر، جدا کردن مرز ماده سفید و خاکستری، هموارسازی مکانی با کرنل گوسی، هموارسازی زمانی با کرنل گوسی، اصلاح جابه‌جایی یا حرکت سر، حذف ۴ تصویر حجمی اولیه هر فرد، نمایش نتایج پیش‌پردازش بر روی تصاویر ساختاری بازسازی شده برای هر فرد، انتقال نتایج به فضای fsaverage استاندارد، آنالیز تکلیف به شکل فردی و گروهی

و بر اساس بازسازی سطحی ساختار لایه‌های مغز انجام شده است [۳۸]. الکتروده‌های آند و کاتد به ترتیب روی نواحی F3 و F4 (استاندارد الکتروگذاری EEG 10-20) قرار داده شده است. میزان هدایت الکتریکی لایه‌های مختلف سر برابر با مقداری ثابت و همسان‌گرد و معادل با مقادیر متداول مورد استفاده در مطالعات پیشین در نظر گرفته شده است (جدول ۱).

جدول (۱) - هدایت الکتریکی لایه‌های مختلف سر

لایه	هدایت الکتریکی (زیمنس بر متر)
پوست سر	۰/۴۶۵
جمجمه	۰/۰۱۰
مایع مغزی نخاعی	۱/۶۵۴
ماده‌ی خاکستری	۰/۲۷۵
ماده‌ی سفید	۰/۱۲۶
الکتروود کربنی	۰/۱۰۰

معادلات المان محدود برای هر یک از مش‌های ایجاد شده با استفاده از معادلات رابطه‌ی (۱) حل شده که در آن  $J$  چگالی سطحی جریان (نسبت جریان  $I$  به سطح مقطع  $A$ )،  $\sigma$  رسانایی الکتریکی،  $E$  میدان الکتریکی و  $\varphi$  پتانسیل الکتریکی است.

$$J = I/A = \sigma E$$

$$E = -\nabla\varphi$$

$$\nabla \cdot J = 0$$

$$\nabla \cdot \sigma \nabla \varphi = 0$$

$$\nabla^2 \varphi = 0$$

(۱)

در نهایت نتایج به دست آمده از توزیع میدان در مش‌های تولید شده به صورت توزیعی از رنگ‌ها نمایش داده شده است



<sup>۱</sup> <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

در پردازش داده‌های fMRI فرض می‌شود که سیگنال BOLD ثبت شده به طور غیرمستقیم با پاسخ نورونی در ارتباط است. فرض می‌شود که سیگنال BOLD، حاصل کانولوشن بین پاسخ نورونی با یک تابع تبدیل همودینامیک<sup>۳</sup> (HRF) بوده و ورتکسی که سیگنال BOLD آن بیش‌ترین شباهت را به حاصل کانولوشن HRF با سری زمانی تکلیف دارد، به عنوان ورتکسی در نظر گرفته می‌شود که در پاسخ به تکلیف فعال شده است. برای مدل‌سازی پاسخ همودینامیک از تابع گاما (رابطه‌ی ۲) استفاده شده که در آن  $\tau$  زمان وقوع ماکسیمم تابع و  $\delta$  پارامتر تاثیرگذار بر پهنای تابع (FWHM) بوده و مقدار آن‌ها به ترتیب برابر با ۴ ثانیه و ۰/۰۵ ثانیه در نظر گرفته شده است.

$$h(t, \tau, \delta) = e^{-\frac{t}{\delta}} \left( \frac{t}{\tau} \right)^{\frac{t}{\delta}} \sqrt{\tau/\delta} \quad (2)$$

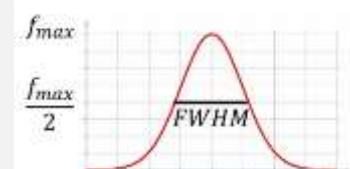
سپس کانولوشن ساختار زمانی تکلیف طراحی شده (قطار پالس شکل ۲) با تابع HRF به عنوان یک رگرسیون برای پردازش‌های بعدی در نظر گرفته شده است. برای تعیین رگرسیون بین پاسخ هر ورتکس و سری زمانی تکلیف اجرا شده<sup>۴</sup> به طور عمده از مدل‌های خطی عمومی<sup>۵</sup> (GLM) استفاده شده که جزئیات بیش‌تر آن در مرجع [۳۹] ارائه شده است. به طور خلاصه در روش GLM در یک ساختار رگرسیونی سری زمانی در ورتکس  $y$  (سیگنال BOLD مربوط به ورتکس) به عنوان یک متغیر وابسته در نظر گرفته شده و تغییرات زمانی این سیگنال به وسیله‌ی رگرسیون چندبعدی  $x$  تخمین زده می‌شود. برای مثال اگر سری زمانی یک ورتکس دارای  $n$  نمونه‌ی زمانی باشد ( $y \in \mathbb{R}^n$ ) می‌توان آن را به صورت ترکیب خطی  $m$  رگرسیون  $x_i$  در نظر گرفت که هر یک از رگرسیون‌ها خود دارای  $n$  نمونه بوده و ضرایب مربوط به آن‌ها نیز در بردار  $\beta \in \mathbb{R}^m$  قرار دارد. با در نظر گرفتن نویز گوسی برای خطای تخمین به صورت  $\varepsilon \sim N(0, 1)$  رابطه‌ی (۳) برای تخمین زدن سری زمانی هر ورتکس تحت یک مدل GLM مورد استفاده قرار می‌گیرد.

$$\hat{Y} = X\beta + \varepsilon \quad (3)$$

در این رابطه  $X$  (ماتریس طراحی) یک ماتریس  $n \times m$  حاوی  $m$  رگرسیون و هر رگرسیون حاوی  $n$  نمونه بوده که یک فرم بسته برای جواب آن در رابطه‌ی (۴) ارائه شده که در آن  $X^T$  و  $Y^T$  ترانهاده‌ی متغیرهای  $X$  و  $Y$  است.

$$\beta = (X^T X)^{-1} X^T Y^T \quad (4)$$

صحت نتایج قطعه‌بندی نواحی قشری و زیرقشری به صورت چشمی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. هموارسازی مکانی با استفاده از یک کرنل گوسی با پهنای ۱۰ میلی‌متر در ارتفاع نصف ماکسیمم انجام شده است. در طول فرایند هموارسازی مکانی شدت روشنایی هر ورتکس به صورت میانگین وزن‌داری از شدت روشنایی ورتکس‌های همسایه محاسبه شده است به طوری که هر چه ورتکس همسایه نزدیک‌تر باشد، تعامل بیش‌تری در محاسبه‌ی شدت روشنایی جدید دارد. این وزن‌ها از طریق یک تابع گوسی تعیین شده که سایز آن برابر با پهنای فیلتر در ارتفاع نصف ماکسیمم<sup>۱</sup> (FWHM) بوده و یک نمونه از آن در شکل (۵) ارائه شده است. استفاده از این کرنل گوسی برای هموارسازی مکانی شدت روشنایی، از یک سو منجر به افزایش نسبت سیگنال به نویز<sup>۲</sup> (SNR) شده اما از سوی دیگر رزولوشن تصویر را کاهش می‌دهد. بنابراین باید FWHM طوری انتخاب شود که تعادلی بین این دو معیار برقرار گردد (معمولاً معادل دو برابر سایز هر ورتکس یا واکسل در تصاویر حجمی).



شکل (۵) - مفهوم کرنل گوسی با پهنای نصف ماکسیمم برای هموارسازی شدت روشنایی در پیش‌پردازش تصاویر MRI

پس از بازسازی سطح قشر مغز با استفاده از داده‌های ساختاری، برای پیش‌پردازش داده‌های fMRI از FreeSurfer/FS-FAST استفاده شده است. پس از کنترل کیفی اولیه برای اطمینان از بیش از حد خراب نشدن داده با آرتیفکت‌های مختلف، مراحل پیش‌پردازش داده‌های fMRI شامل حذف ۴ تصویر عمل‌کردی حجمی از هر فرد در ابتدای تصویربرداری (برای اطمینان از دست‌یابی به پایداری مغناطیسی در داخل اسکنر)، تصحیح حرکت سر (برای جلوگیری از نتایج غیرواقعی فعالیت مغز ناشی از حرکات ناخواسته‌ی سر در داخل اسکنر)، اصلاح زمان‌بندی ثبت تصویر برای اسلایس‌ها و هموارسازی مکانی با FWHM برابر با ۱۰ میلی‌متر انجام شده است. نهایتاً تصاویر پیش‌پردازش شده روی سطح بازسازی شده از تصاویر ساختاری مغز هر فرد و سپس روی تصویر ساختاری استاندارد fsaverage منطبق شده است. از طریق انطباق و نرمال‌سازی تصاویر به فضای استاندارد، بستر لازم برای پردازش گروهی فراهم شده است.

<sup>۱</sup> Full Width at Half Maximum (FWHM)

<sup>۲</sup> Signal to Noise Ratio (SNR)

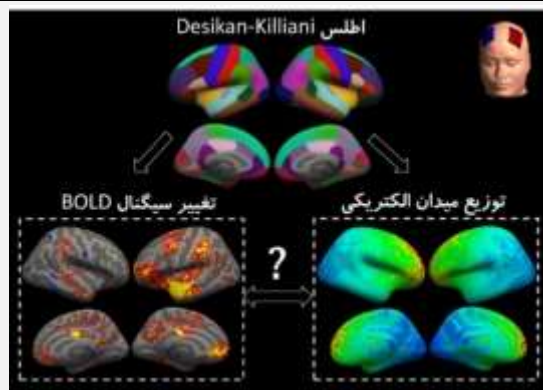
<sup>۳</sup> Hemodynamic Response Function (HRF)

<sup>۴</sup> Task-based fMRI Analysis

<sup>۵</sup> General Linear Model (GLM)



و برای کاهش خطای ناشی از تعداد زیاد مقایسه‌های آماری، سطح معناداری (p-value) با روش False Discovery Rate اصلاح شده است.



شکل (۶) - مثالی از مراحل بررسی ارتباط بین توزیع میدان و تغییر در فعالیت مغزی در نواحی آناتومیکی به دست آمده از یک اطلس استاندارد برای یک آزمودنی نمونه؛ پس از پردازش تصاویر fMRI در حال انجام تکلیف و تصاویر sMRI برای ساخت مدل سر برای تعیین نحوه‌ی توزیع جریان در سر هر فرد، اطلس Desikan-Killiani به هر یک از اطلاعات به دست آمده اعمال شده و مقدار تغییرات سیگنال BOLD (اختلاف بین قبل و بعد از اعمال تحریک) و میزان جریان تزریق شده در هر یک از نواحی آناتومیکی مربوط به این اطلس استخراج شده تا در مراحل بعدی همبستگی بین جریان و تغییرات سیگنال BOLD مشخص شود که این ارتباط از طریق ضریب همبستگی پیرسون بررسی شده است

### ۳- یافته‌ها و بحث

#### ۳-۱- نتایج به دست آمده

توزیع میدان در فضای سر هر فرد و مقادیر میدان بر حسب ولت برمتر و با استفاده از رنگ روی مغز افراد در شکل (۷) نشان داده شده که در آن رنگ‌های سرد (سبز و آبی) نشان دهنده‌ی شدت میدان کم‌تر و رنگ‌های گرم (زرد و قرمز) نشان دهنده‌ی شدت میدان بیش‌تر است. مقدار ماکسیمم میدان الکتریکی برای هر فرد نیز محاسبه شده که شدت و محل وقوع آن در بین افراد متفاوت ( $0.473 \pm 0.08$ ) است. در بین افراد شرکت کننده بیش‌ترین و کم‌ترین مقدار ماکسیمم میدان به ترتیب برابر با  $0.621$  و  $0.311$  ولت برمتر بوده که نشان می‌دهد مقدار میدانی که در سر هر فرد تحت تاثیر یک مونتاژ یک‌سان (شدت جریان تزریقی و شکل، سایز، جهت و محل قرارگیری الکترودها) ایجاد می‌شود متفاوت است.

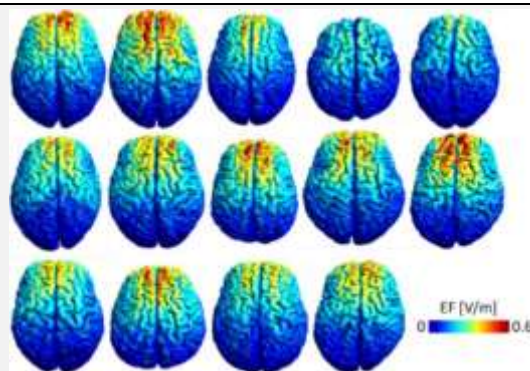
در ادامه با توجه به ضرایب  $\beta$  به دست آمده، تفاوت بین فعالیت مغز در زمان مشاهده‌ی بلوک‌های مربوط به نشانه‌های مواد نسبت به زمان مشاهده‌ی بلوک‌های خنثی<sup>۱</sup> با یک‌دیگر مقایسه شده است. یک تصویر کارکردی معدل از زمانی که تصاویر مواد مشاهده شده و یک تصویر معدل از زمانی که تصاویر حالت خنثی مشاهده شده برای فعالیت مغزی هر فرد محاسبه شده و سپس با کم کردن میانگین فعالیت مربوط به نشانه‌های مواد از میانگین فعالیت مربوط به تصاویر خنثی، تصویر تفاضلی به دست آمده که بیان‌گر اختلاف فعالیت مغزی در مواجهه با نشانه‌ها است. در مرحله‌ی بعد برای انجام آنالیز گروهی، میزان این فعالیت در افراد بین دو حالت تحریک واقعی و غیرواقعی از طریق آزمون t-test با یک‌دیگر مقایسه شده تا تحت تاثیر tDCS بودن/نبودن این تغییر فعالیت مشخص شود. برای افزایش اطمینان از صحت نتایج آماری، سطح معناداری مقایسه‌های آماری به جای  $0.05$  برابر با  $0.001$  در نظر گرفته شده است تا از طریق اصلاح p-value احتمال وقوع خطای نوع دوم در محاسبات مربوط به آنالیز داده‌های fMRI کاهش یابد.

#### ۲-۵-۳- ارتباط نحوه‌ی توزیع جریان و فعالیت مغزی

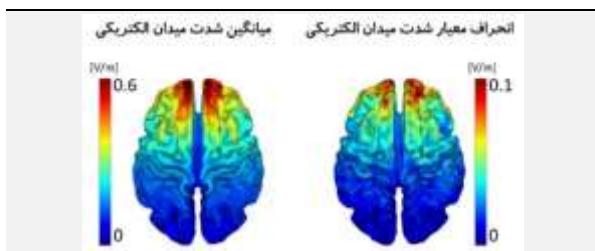
طبق آنچه به طور نمونه برای یک آزمودنی در شکل (۶) نشان داده شده، برای مشخص شدن وجود یا عدم وجود ارتباط بین نحوه‌ی توزیع جریان در سر هر فرد و تغییر در فعالیت مغزی در مواجهه با نشانه‌های مواد یا تصاویر خنثی، از قطعه‌بندی نواحی مغزی مبتنی بر اطلس آناتومیکی Desikan-Killiani استفاده شده است. بر این اساس از یک سو پس از انتقال مدل‌های سر به فضای استاندارد، این اطلس به مدل سر هر فرد در فضای استاندارد اعمال شده و میانگین شدت میدان الکتریکی در هر ناحیه به دست آمده است. از سوی دیگر فعالیت مغزی قبل و بعد از اعمال تحریک (واقعی یا غیرواقعی) به دست آمده و اختلاف بین این دو فعالیت به عنوان تغییرات سیگنال BOLD محاسبه شده است. سپس نقشه‌های مربوط به تغییرات سیگنال BOLD برای هر فرد به فضای استاندارد منتقل شده و با اعمال اطلس Desikan-Killiani میانگین این تغییرات در هر ناحیه محاسبه شده است. در مرحله‌ی بعد همبستگی بین این دو مقدار در نواحی متناظر آناتومیکی از طریق همبستگی پیرسون محاسبه شده است. هدف از انجام این کار مشخص شدن ارتباط بین میزان میدان الکتریکی رسیده به هر ناحیه و تغییر در فعالیت مغزی در همان ناحیه تحت تاثیر tDCS است. تمام پردازش‌های آماری در این مطالعه در نرم‌افزار R انجام شده

<sup>۱</sup> Meth > Neutral or Neutral > Meth

در گروهی که تحریک واقعی دریافت کرده در دو ناحیه‌ی چین گیج‌گاهی فوقانی<sup>۲</sup> (STG) نیم‌کره‌ی چپ و قشر کمربندی خلفی<sup>۳</sup> (PCC) هر دو نیم‌کره کاهش معناداری داشته است ( $p < 0.001$ ). در حالی که در گروهی که تحریک غیرواقعی دریافت کرده مقایسه بین فعالیت مغزی آن‌ها پیش و پس از تحریک تنها در ناحیه‌ی بینایی<sup>۴</sup> (OCC) نیم‌کره‌ی راست به طور معناداری کاهش یافته ( $p < 0.001$ ) و در سایر نواحی تغییر معناداری ایجاد نشده است. اطلاعات مرکز نواحی که تفاوت معناداری داشته‌اند در جدول (۱) و شکل (۹) ارائه شده است.



شکل (۷) - توزیع میدان الکتریکی در مغز ۱۴ شرکت کننده، رنگ‌های گرم (قرمز و زرد) بیان‌گر شدت میدان بیش‌تر است

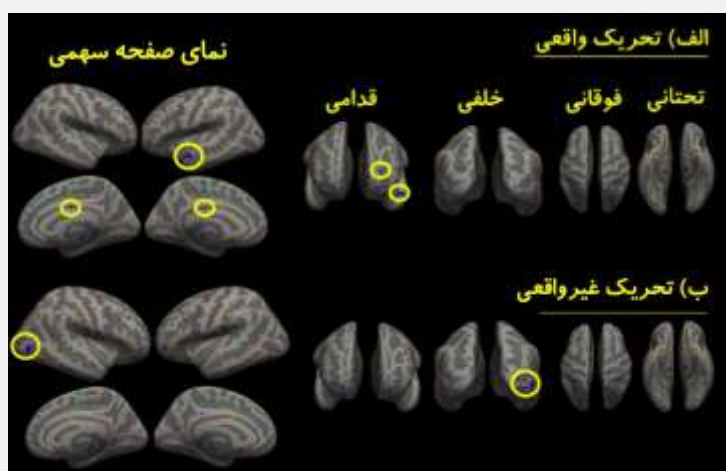


شکل (۸) - نتیجه‌ی آنالیز گروهی مدل‌های محاسباتی سر بر حسب میانگین (چپ) و انحراف معیار (راست) شدت میدان الکتریکی در فضای استاندارد fsaverage، رنگ‌های گرم (قرمز و زرد) بیان‌گر شدت میدان بیش‌تر است

نتیجه‌ی آنالیز گروهی مدل‌های سر در شکل (۸) ارائه شده که میانگین و انحراف معیار شدت میدان الکتریکی ایجاد شده در بین افراد شرکت کننده در آن قابل ملاحظه است. بیش‌ترین میانگین و انحراف معیار میدان ( $0.3424 \pm 0.07$  ولت بر متر) در بین افراد در ناحیه‌ی پل پیشانی<sup>۱</sup> ایجاد شده است. آنالیز داده‌های fMRI نشان می‌دهد که تغییرات در سیگنال BOLD بعد از تحریک نسبت به قبل از آن در کنتراست بین تصاویر نشانه‌های مواد (تصاویر مت‌آفتمین) و تصاویر خنثی،

جدول (۱) - محل و سطح معناداری ناحیه‌هایی که فعالیت آن‌ها بعد از tDCS در مقایسه با قبل از آن تفاوت معناداری داشته است

مختصات مرکز ناحیه‌ی فعال در فضای استاندارد MNI			n value	Z score	نمک‌ه	ناحیه‌ی فعال
z	y	x				
-۱۰	۴	-۵۵	$p < 0.001$	-۳/۳۱	چپ	چین گیج‌گاهی فوقانی (STG)
۲۹	-۲۰	-۶	$p < 0.001$	-۲/۹۲	چپ	قشر کمربندی خلفی (PCC)
۳۱	-۹	۷	$p < 0.001$	-۳/۰۳	راست	قشر بینایی (OCC)
-۱	-۷۶	۴۴	$p < 0.001$	-۴/۰۵	راست	پل پیشانی



شکل (۹) - نماهای مختلف مغز برای نمایش ناحیه‌هایی که فعالیت مغزی در آن‌ها بعد از دریافت tDCS در مقایسه با قبل از آن تفاوت معناداری داشته است، سطر اول) تحریک واقعی، سطر دوم) تحریک غیرواقعی، نواحی فعال در تحریک واقعی: چین گیج‌گاهی فوقانی (STG) چپ و قشر کمربندی خلفی (PCC) راست و چپ، ناحیه‌ی فعال در تحریک غیرواقعی: قشر بینایی (OCC) راست، سطح معناداری:  $0.001$

<sup>۱</sup> Posterior Cingulate Cortex (PCC)

<sup>۱</sup> Frontal Pole

<sup>۲</sup> Lateral Occipital

<sup>۲</sup> Superior Temporal Gyrus (STG)

در زمینه‌ی توزیع میدان ناشی از الکترودهای بزرگ در tDCS هم‌سو است [۱۸]. میدان الکتریکی ایجاد شده توسط الکترودهایی با سطح مقطع بزرگ به شدت گسترده بوده و نواحی وسیعی از مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱۶، ۱۷، ۱۹]. برای کاهش این گستردگی میدان با کاهش اندازه‌ی الکترودها، میدان ایجاد شده‌ی ناشی از تحریک متراکم‌تر خواهد شد [۲۲، ۴۰] اما در پژوهش لاکسو و هم‌کارانش [۴۱] نشان داده شده که با متمرکز شدن میدان الکتریکی میزان تفاوت‌های بین فردی در نحوه‌ی توزیع میدان نیز افزایش می‌یابد. بنابراین انتخاب یک مونتاژ مناسب برای tDCS با توجه به ساختار پیچیده‌ی مغز هنوز به عنوان یک چالش اساسی برای تحریک ناحیه‌ی هدف مورد بررسی قرار دارد. این هدف‌گیری به ویژه در موارد کاربردی نظیر اعتیاد که در این مطالعه مورد بحث قرار گرفته پیچیده‌تر است [۴۲]. به همین دلیل اطلاعات تکمیلی نظیر داده‌های fMRI می‌تواند برای انتخاب مناسب چیدمان الکترودها و ناحیه‌ی هدف کمک کننده باشد.

نتایج به دست آمده از داده‌های fMRI تحت تاثیر تحریک واقعی، برخی از نتایج مطالعات پیشین را تایید می‌کند [۱۳]. مطالعات fMRI در حوزه‌ی اعتیاد نشان می‌دهد که فعالیت ناحیه‌هایی نظیر PCC در ولع ناشی از نشانه‌های مواد مخدر نقش مهمی ایفا می‌کنند [۴۳]. ناحیه‌ی PCC بخش اصلی شبکه‌ی حالت پیش فرض<sup>۲</sup> (DMN) است که در پردازش‌های مربوط به خود فرد (افکار خود ارجاعی و یادآوری خاطرات) فعال می‌شود [۴۴]. در مقابل، شبکه‌ی کنترل اجرایی<sup>۳</sup> (ECN) در تصمیم‌گیری‌های منطقی و کنترل شناختی فعالیت می‌کند [۴۵]. فعالیت دو شبکه‌ی وضعیت استراحت DMN و ECN به صورت الکلنگی و در تقابل با یکدیگر است به طوری که افزایش فعالیت یکی منجر به کاهش فعالیت دیگری می‌شود [۴۶]. شواهد نشان می‌دهد که فعالیت شبکه‌ی DMN در افراد وابسته به مواد مخدر در مقایسه با افراد سالم بسیار قوی‌تر بوده و در نتیجه شبکه‌ی ECN ضعیف‌تر است [۴۷، ۴۸]. بر اساس مطالعه‌ی [۴۹]، اعمال tDCS به ناحیه‌ی DLPFC (بخشی از شبکه‌ی ECN) منجر به افزایش فعالیت در شبکه‌ی ECN و در نتیجه کاهش فعالیت در شبکه‌ی DMN شده که کاهش فعالیت در PCC که در این مطالعه پس از اعمال تحریک واقعی به دست آمده این فرضیه را تایید می‌کند و در مطالعات پیشین در حوزه‌ی کاربرد tDCS در اعتیاد نیز به تاثیر tDCS در کاهش فعالیت PCC اشاره شده است [۱۳].

با اعمال اطلس Desikan-Killiani به مدل‌های سر و سیگنال BOLD هر فرد، ارتباط بین میانگین جریان در هر ناحیه با تغییرات سیگنال BOLD بعد از اعمال تحریک نسبت به قبل از اعمال tDCS محاسبه شده که نمونه‌ی آن برای یک آزمودنی در شکل (۶) نشان داده شده است. اساس کار به این ترتیب است که پس از محاسبه‌ی میدان و تغییرات سیگنال BOLD برای هر فرد، اطلس Desikan-Killiani به هر دو دسته‌ی نتیجه‌ی به دست آمده اعمال شده و همبستگی پیرسون<sup>۱</sup> بین مقدار میدان در هر ناحیه‌ی آناتومیکی با تغییرات سیگنال BOLD در همان ناحیه محاسبه شده است. نتایج به دست آمده برای محاسبه‌ی این ارتباط نشان می‌دهد که همبستگی بین میانگین میدان ایجاد شده در هر ناحیه با تغییرات سیگنال BOLD در همان ناحیه، پس از اصلاح p-value، در هیچ یک از نواحی به دست آمده از اطلس معنادار نیست.

### ۳-۲- بحث

از نتایج این مطالعه سه یافته‌ی اصلی حاصل شده است. نتیجه‌ی اول عبارت است از این که نحوه‌ی توزیع میدان در بین افراد مختلف یکسان نبوده و اگر چه بیش‌ترین میدان در ناحیه‌ی پل پیشانی ایجاد شده اما بیش‌ترین تنوع در میدان نیز در همین ناحیه بوده است. دومین نتیجه این است که در مقایسه با تحریک غیرواقعی، تحریک واقعی فعالیت در ناحیه‌ی STG و PCC را در مقایسه با زمان پیش از تحریک به طور معناداری کاهش داده است. نتیجه‌ی سوم این است که بر اساس تقسیم‌بندی مغز به نواحی آناتومیکی به دست آمده از اطلس Desikan-Killiani، ارتباط معناداری بین میدان ایجاد شده در هر ناحیه و تغییرات سیگنال BOLD همان ناحیه وجود ندارد. بر اساس نتایج مطالعات پیشین در مورد شبیه‌سازی‌های میدان الکتریکی در گروهی از افراد و طبق شکل (۷)، شکل مغز افراد از نظر ساختاری با یکدیگر متفاوت بوده و این تفاوت در چین و شکنج‌های مغزی نحوه‌ی توزیع میدان در سر هر فرد را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این تفاوت در میزان جریان توزیع شده در نواحی مختلف می‌تواند بر عمل کرد رفتاری-شناختی tDCS تاثیرگذار باشد [۲۰].

محاسبات مربوط به ماکسیمم میدان الکتریکی برای هر فرد نشان می‌دهد که قوی‌ترین میدان ایجاد شده در داخل سر تنها در زیر الکترودها رخ نداده و بیش‌ترین میدان الکتریکی عمدتاً در فاصله‌ی بین دو الکترودها ایجاد شده که با مطالعات پیشین

<sup>۱</sup> Executive Control Network (ECN)

<sup>۱</sup> Pearson's Correlation Coefficient

<sup>۲</sup> Default Mode Network (DMN)

تاخوردگی‌های قشر مغز ممکن است به شکل وارد شونده (تاثیری شبیه به تحریک آندی) یا خارج شونده (تاثیری شبیه به تحریک کاتدی) باشد [۵۶]. به این ترتیب ممکن است برآیند میدان از نظر اندازه بزرگ بوده اما مولفه‌ی عمودی میدان که تحریک‌پذیری نورون را تغییر می‌دهد یا چندان بزرگ نباشد یا جهت آن نسبت به نورون به گونه‌ای باشد که اثر مهاری ایجاد کند. بنابراین نمی‌توان انتظار داشت که افزایش شدت میدان در یک ناحیه الزاما ارتباط مستقیمی با افزایش یا کاهش فعالیت نورونی و سیگنال BOLD داشته باشد. لحاظ کردن هم‌زمان ساختارهای نورونی و جهت‌گیری هر نورون نسبت به جهت میدان اعمالی در مطالعات بعدی می‌تواند اطلاعات کامل‌تری پیرامون تغییر در تحریک‌پذیری مغز در اختیار قرار دهد و بر این اساس ممکن است بتوان ارتباط معناداری بین سیگنال BOLD و مولفه‌ی عمودی میدان یافت.

در این مطالعه از یک روش مبتنی بر اطلس استفاده شده است در حالی که راه‌های بسیاری برای به دست آوردن نواحی مغزی وجود دارد. به عنوان مثال با استفاده از یک اطلس مناسب‌تر مانند اطلس Brainnetome که مغز را به نواحی کوچک‌تری تقسیم می‌کند (۲۱۲ ناحیه‌ی قشری به جای ۷۲ ناحیه در اطلس Desikan Killiani) می‌توان ارتباطات را با دقت بیشتری محاسبه کرد [۵۷]. البته با توجه به واریانس موجود در بین افراد، استفاده از اطلسی با تعداد نواحی بیشتر تنها زمانی پیشنهاد می‌شود که تعداد افراد مورد مطالعه به اندازه‌ی کافی زیاد باشد تا محاسبات آماری قدرت کافی<sup>۱</sup> برای نمایش نتایج معتبر را داشته باشد. هم‌چنین با توجه به پیچیدگی‌های موجود در ساختار و عمل‌کرد شبکه‌های در هم تنیده‌ی مغزی، شاید بهتر باشد که این ارتباط به جای نواحی آناتومیکی بر اساس مفهوم شبکه‌های مغزی مانند توپولوژی شبکه‌های وضعیت استراحت مورد بررسی قرار گیرد [۵۸].

### ۳-۳- محدودیت‌ها

این مطالعه مانند هر پژوهش علمی دیگر با محدودیت‌هایی روبه‌رو بوده که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به تعداد اندک شرکت‌کنندگان در این آزمایش اشاره کرد. با توجه به تفاوت‌های بین فردی موجود در داده‌های ساختاری و عمل‌کردی مغز، افزایش تعداد آزمودنی‌ها می‌تواند بر اعتبار نتایج به دست آمده بیفزاید. محدودیت دیگر در ساخت مدل‌های محاسباتی سر، در نظر گرفتن مقداری ثابت و همسان‌گرد برای هدایت الکتریکی بافت‌های سر است. مطالعه روی تصاویر دیفیوژن نشان داده که

هم‌چنین نتایج به دست آمده در این مطالعه حاکی از کاهش فعالیت در STG بوده که این ناحیه نیز بخشی از شبکه‌ی DMN است که در پاسخ به نشانه‌های مواد مخدر فعال می‌شود [۵۰، ۵۱]. در یک مطالعه‌ی fMRI روی ولع ناشی از نشانه‌های مواد مخدر در افراد وابسته به الکل نشان داده شده است که نشانه‌های مواد مخدر باعث فعال شدن ناحیه‌هایی نظیر آمیگدال، هیپوکمپ، مخچه و STG می‌شود [۵۲]. در پژوهشی دیگر نشان داده شده است که بین ولع ایجاد شده‌ی ناشی از نشانه‌های مواد مخدر در افراد وابسته به کوکائین و فعالیت ناحیه‌ی STG همبستگی مثبت معناداری وجود دارد [۵۳]. در این مطالعه نیز اعمال tDCS منجر به کاهش معنادار فعالیت در ناحیه‌ی STG شده است.

میانگین جریان و تغییرات سیگنال BOLD در هیچ‌یک از نواحی ارتباط معناداری نداشته است. عدم وجود همبستگی بین میانگین جریان و تغییرات سیگنال BOLD به معنای عدم وجود ارتباط بین توزیع جریان و فعالیت مغزی نبوده و بیش‌تر به معنای لزوم به کارگیری روابط پیچیده‌تری برای بیان این ارتباط است. در ادامه به چند راه‌کار برای یافتن ارتباطات پیچیده‌تر بین توزیع میدان و سیگنال BOLD اشاره شده است.

بدین منظور به عنوان مثال می‌توان به لحاظ کردن مدل‌های نورونی در محاسبات اشاره کرد. از یک‌سو ارتباط دقیق بین سیگنال BOLD و فعالیت نورونی مشخص نبوده و تغییرات سطح اکسیژن به طور تقریبی متناسب با فعالیت نورونی در نظر گرفته شده است. از سوی دیگر مدل‌های محاسباتی سر که به طور متداول در مطالعات تحریک مغزی از آن‌ها استفاده می‌شود تنها تحت تاثیر تاخوردگی و چین و شکنج‌های مغزی بوده و ساختارهای نورونی را در نظر نمی‌گیرند. در حالی که مطالعات سلولی بیان‌گر آن است که پاسخ به میدان اعمال شده به مغز تحت تاثیر مورفولوژی نورون، جهت‌گیری نورون نسبت به میدان اعمال شده و دامنه‌ی میدان اعمالی تغییر می‌کند [۲۶، ۵۴]. از این رو با الهام از پژوهش [۵۵]، مدل‌های محاسباتی چندمقیاسی که علاوه بر ساختار آناتومیکی مغز، مورفولوژی نورون را نیز در نظر می‌گیرند، دقت بیشتری در تعیین ارتباط پاسخ نورونی به میدان ایجاد شده دارند.

میدان الکتریکی اعمال شده به قشر مغز دارای دو مولفه‌ی مماس و عمود بر قشر مغز بوده که در این مطالعه تنها اندازه‌ی میدان الکتریکی (برآیند برداری مولفه‌های مماسی و عمودی) در نظر گرفته شده است. جهت مولفه‌ی عمودی میدان تحت تاثیر چین و شکنج‌های مغزی تغییر کرده و بر اساس

<sup>۱</sup> Statistical Power

مغز نظیر fMRI نیاز است تا بتوان ارتباط دقیق و پیچیده‌ی بین جریان تزریق شده و تغییرات فعالیت مغزی که منجر به تغییرات رفتاری ناشی از tDCS می‌شود را مشخص کرد.

#### ۵- سپاس‌گزاری

نویسندگان این مقاله از جناب آقای دکتر محمدعلی عقابیان و آقای دکتر علیرضا شاه‌بابایی برای فراهم نمودن داده‌های مورد استفاده در این مقاله سپاس‌گزار هستند. همچنین نویسنده‌ی اول این مقاله از دکتر گلناز بغدادی برای حمایت‌های همیشگی و بی‌دریغ ایشان در جهت پیش‌برد اهداف پروژه و آقای مهندس علیرضا هاشمی‌فرد جهت فراهم نمودن امکانات سخت‌افزاری برای انجام محاسبات این مطالعه کمال تشکر را دارد.

#### ۶- مراجع

- [1] Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206-223.
- [2] Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., ... & Knotkova, H. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical neurophysiology*, 127(2), 1031-1048.
- [3] Boggio, P. S., Bermanpohl, F., Vergara, A. O., Muniz, A. L., Nahas, F. H., Leme, P. B., ... & Fregni, F. (2007). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of affective disorders*, 101(1-3), 91-98.
- [4] Song, J. J., Vanneste, S., Van de Heyning, P., & De Ridder, D. (2012). Transcranial direct current stimulation in tinnitus patients: a systemic review and meta-analysis. *The Scientific World Journal*, 2012.
- [5] Doruk, D., Gray, Z., Bravo, G. L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2014). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 582, 27-31.
- [6] Brunelin, J., Mondino, M., Bation, R., Palm, U., Saoud, M., & Poulet, E. (2018). Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *Brain sciences*, 8(2), 37.
- [7] Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., ... & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research*, 166(1), 23-30.
- [8] Sparing, R., Dafotakis, M., Meister, I. G., Thirugnanasambandam, N., & Fink, G. R. (2008). Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation—a transcranial

رشته‌های عصبی موجود در ماده‌ی سفید و مجمله دارای ناهمسان‌گردی است و می‌تواند نحوه‌ی توزیع میدان الکتریکی را تحت تاثیر قرار دهد [۵۹]. البته در پژوهش شهید و هم‌کارانش نشان داده شده که لحاظ کردن این ناهمسان‌گردی بیش‌تر در مطالعات سلولی و نحوه‌ی توزیع میدان در سلول‌های عصبی مهم است و در مدل‌های ماکروسکوپی نظیر این مطالعه، لحاظ کردن هدایت ناهمسان‌گرد، توزیع میدان در مغز را چندان تغییر نمی‌دهد [۶۰].

#### ۳-۴- افق‌های پیش‌رو

در مطالعات آینده با استفاده از جامعه‌ی آماری بزرگ‌تر و وارد کردن داده‌های رفتاری مربوط به آزمودنی‌ها (مانند تاثیر تحریک الکتریکی در کاهش نمره‌ی ولع ناشی از نشانه‌های مواد مخدر) می‌توان از ترکیب مدل‌های سر با داده‌های fMRI برای پیش‌بینی اثر تحریک و تقسیم‌بندی آزمودنی‌ها به دو گروه پاسخ‌گو به تحریک (افرادى که نمره‌ی ولع آن‌ها پس از دریافت tDCS کاهش یافته) و غیرپاسخ‌گو به تحریک (افرادى که نمره‌ی ولع آن‌ها پس از تحریک کم‌تر نشده) بهره گرفت. همچنین می‌توان ارتباط بین توزیع جریان و سیگنال BOLD را در داده‌های fMRI وضعیت استراحت و شبکه‌های مغزی مقیاس بزرگ مورد بررسی قرار داد.

#### ۴- نتیجه‌گیری

با توجه به پیچیدگی و تفاوت‌های بین فردی موجود در ساختار و فعالیت‌های مغزی، ترکیب اطلاعات نحوه‌ی توزیع میدان الکتریکی tDCS در مغز و تاثیر آن بر فعالیت مغزی در گروهی از افراد که بیان‌گر تفاوت‌های بین فردی باشد می‌تواند اطلاعات جامع‌تری پیرامون مکانیسم اثر این مداخله در اختیار قرار دهد. در این مطالعه در یک آنالیز گروهی مدل‌های محاسباتی سر، مشخص شده که میدان الکتریکی ناشی از tDCS سطح وسیعی از مغز را تحت تاثیر قرار داده و تفاوت‌های بین فردی موجود در ساختارهای مغز، واریانس قابل ملاحظه‌ای را در نحوه‌ی توزیع میدان ایجاد می‌کند. در آنالیز داده‌های fMRI نیز مشخص شده که تغییرات سیگنال BOLD در مقایسه بین تحریک واقعی و غیرواقعی منجر به کاهش فعالیت معناداری در ناحیه‌ی STG و PCC شده اما همبستگی بین میدان الکتریکی و تغییرات در سیگنال BOLD ناشی از اعمال میدان در نواحی آناتومیکی ارتباط معناداری را نشان نداده است. بر این اساس به مطالعات بیش‌تری برای ترکیب داده‌های به دست آمده از شبیه‌سازی‌های مدل سر و داده‌های نقشه‌برداری

- [19] Laakso, I., Mikkonen, M., Koyama, S., Hirata, A., & Tanaka, S. (2019). Can electric fields explain inter-individual variability in transcranial direct current stimulation of the motor cortex?. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.
- [20] Kim, J. H., Kim, D. W., Chang, W. H., Kim, Y. H., Kim, K., & Im, C. H. (2014). Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: electric field simulation using individual MRI data. *Neuroscience letters*, 564, 6-10.
- [21] Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D., & Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain stimulation*, 2(4), 201-207.
- [22] Dmochowski, J. P., Datta, A., Bikson, M., Su, Y., & Parra, L. C. (2011). Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *Journal of neural engineering*, 8(4), 046011.
- [23] Gomez-Tames, J., Asai, A., Mikkonen, M., Laakso, I., Tanaka, S., Uehara, S., ... & Hirata, A. (2019). Group-level and functional-region analysis of electric-field shape during cerebellar transcranial direct current stimulation with different electrode montages. *Journal of neural engineering*, 16(3), 036001.
- [24] Truong, D. Q., Magerowski, G., Blackburn, G. L., Bikson, M., & Alonso-Alonso, M. (2013). Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: impact of head fat and dose guidelines. *NeuroImage: Clinical*, 2, 759-766.
- [25] Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204.
- [26] Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L. C., & Bikson, M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *The Journal of physiology*, 591(10), 2563-2578.
- [27] Cancel, L. M., Arias, K., Bikson, M., & Tarbell, J. M. (2018). Direct current stimulation of endothelial monolayers induces a transient and reversible increase in transport due to the electroosmotic effect. *Scientific reports*, 8(1), 1-13.
- [28] Kronberg, G., Rahman, A., Sharma, M., Bikson, M., & Parra, L. C. (2020). Direct current stimulation boosts hebbian plasticity in vitro. *Brain Stimulation*, 13(2), 287-301.
- [29] Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., ... & Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia*, 46(1), 261-268.
- [9] Foerster, Á., Rocha, S., Wiesiolek, C., Chagas, A. P., Machado, G., Silva, E., ... & Monte-Silva, K. (2013). Site-specific effects of mental practice combined with transcranial direct current stimulation on motor learning. *European Journal of Neuroscience*, 37(5), 786-794.
- [10] Ekhtiari, H., Tavakoli, H., Addolorato, G., Baeken, C., Bonci, A., Campanella, S., ... & Dannon, P. N. (2019). Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104, 118-140.
- [11] Yang, L. Z., Shi, B., Li, H., Zhang, W., Liu, Y., Wang, H., ... & Hudak, J. (2017). Electrical stimulation reduces smokers' craving by modulating the coupling between dorsal lateral prefrontal cortex and parahippocampal gyrus. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(8), 1296-1302.
- [12] Boggio, P. S., Zaghi, S., Villani, A. B., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug and alcohol dependence*, 112(3), 220-225.
- [13] Shahbabaie, A., Ebrahimipour, M., Hariri, A., Nitsche, M. A., Hatami, J., Fatemizadeh, E., ... & Ekhtiari, H. (2018). Transcranial DC stimulation modifies functional connectivity of large-scale brain networks in abstinent methamphetamine users. *Brain and behavior*, 8(3), e00922.
- [14] Batista, E. K., Klauss, J., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Nakamura-Palacios, E. M. (2015). A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(12), pyv066.
- [15] Hsu, T. Y., Juan, C. H., & Tseng, P. (2016). Individual differences and state-dependent responses in transcranial direct current stimulation. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 643.
- [16] Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 181.
- [17] Laakso, I., Tanaka, S., Koyama, S., De Santis, V., & Hirata, A. (2015). Inter-subject variability in electric fields of motor cortical tDCS. *Brain stimulation*, 8(5), 906-913.
- [18] Datta, A. (2012). Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models. *Frontiers in psychiatry*, 3, 91.



- [41] Mikkonen, M., Laakso, I., Tanaka, S., & Hirata, A. (2020). Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields. *Brain stimulation*, 13(1), 117-124.
- [42] Shahbabaie, A., Hatami, J., Farhoudian, A., Ekhtiari, H., Khatibi, A., & Nitsche, M. A. (2018). Optimizing electrode montages of transcranial direct current stimulation for attentional bias modification in early abstinent methamphetamine users. *Frontiers in pharmacology*, 9, 907.
- [43] Sinha, R., & Li, C. S. (2007). Imaging stress-and cue-induced drug and alcohol craving: association with relapse and clinical implications. *Drug and alcohol review*, 26(1), 25-31.
- [44] Fransson, P., & Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, 42(3), 1178-1184.
- [45] Hester, R., Lubman, D. I., & Yücel, M. (2010). The role of executive control in human drug addiction. In *Behavioral neuroscience of drug addiction* (pp. 301-318). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [46] Spreng, R. N., Sepulcre, J., Turner, G. R., Stevens, W. D., & Schacter, D. L. (2013). Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain. *Journal of cognitive neuroscience*, 25(1), 74-86.
- [47] Ma, N., Liu, Y., Fu, X. M., Li, N., Wang, C. X., Zhang, H., ... & Zhang, D. R. (2011). Abnormal brain default-mode network functional connectivity in drug addicts. *PloS one*, 6(1), e16560.
- [48] Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature reviews neuroscience*, 12(11), 652-669.
- [49] Liston, C., Chen, A. C., Zebley, B. D., Drysdale, A. T., Gordon, R., Leuchter, B., ... & Dubin, M. J. (2014). Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biological psychiatry*, 76(7), 517-526.
- [50] Alves, P. N., Foulon, C., Karolis, V., Bzdok, D., Margulies, D. S., Volle, E., & de Schotten, M. T. (2019). An improved neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings. *Communications biology*, 2(1), 1-14.
- [51] Kilts, C. D., Gross, R. E., Ely, T. D., & Drexler, K. P. (2004). The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 233-241.
- [52] Park, M. S., Sohn, J. H., Suk, J. A., Kim, S. H., Sohn, S., & Sparacio, R. (2007). Brain substrates of craving to alcohol cues in subjects with neuronal activity in the human brain?. *European Journal of Neuroscience*, 22(2), 495-504.
- [30] Polanía, R., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, 32(8), 1236-1249.
- [31] Reato, D., Rahman, A., Bikson, M., & Parra, L. C. (2010). Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *Journal of Neuroscience*, 30(45), 15067-15079.
- [32] Esmailpour, Z., Shereen, A. D., Ghobadi-Azbari, P., Datta, A., Woods, A. J., Ironside, M., ... & Ekhtiari, H. (2020). Methodology for tDCS integration with fMRI. *Human Brain Mapping*, 41(7), 1950-1967.
- [33] Logothetis, N. K., & Pfeuffer, J. (2004). On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magnetic resonance imaging*, 22(10), 1517-1531.
- [34] Howseman, A. M., & Bowtell, R. W. (1999). Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 354(1387), 1179-1194.
- [35] Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527(Pt 3), 633.
- [36] Conti, C. L., & Nakamura-Palacios, E. M. (2014). Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cued reactivity in the anterior cingulate cortex of crack-cocaine addicts. *Brain Stimulation*, 7(1), 130-132.
- [37] Thielscher, A., Antunes, A., & Saturnino, G. B. (2015, August). Field modeling for transcranial magnetic stimulation: a useful tool to understand the physiological effects of TMS?. In *2015 37th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society (EMBC)* (pp. 222-225). IEEE.
- [38] Geuzaine, C., & Remacle, J. F. (2009). Gmsh: A 3-D finite element mesh generator with built-in pre-and post-processing facilities. *International journal for numerical methods in engineering*, 79(11), 1309-1331.
- [39] Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C. R., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2(1), 45-53.
- [40] Fischer, D. B., Fried, P. J., Ruffini, G., Ripolles, O., Salvador, R., Banus, J., ... & Fox, M. D. (2017). Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex. *Neuroimage*, 157, 34-44.

- [57] Fan, L., Li, H., Zhuo, J., Zhang, Y., Wang, J., Chen, L., ... & Fox, P. T. (2016). The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connectonal architecture. *Cerebral cortex*, 26(8), 3508-3526.
- [58] Hacker, C. D., Laumann, T. O., Szrama, N. P., Baldassarre, A., Snyder, A. Z., Leuthardt, E. C., & Corbetta, M. (2013). Resting state network estimation in individual subjects. *Neuroimage*, 82, 616-633.
- [59] Suh, H. S., Lee, W. H., & Kim, T. S. (2012). Influence of anisotropic conductivity in the skull and white matter on transcranial direct current stimulation via an anatomically realistic finite element head model. *Physics in Medicine & Biology*, 57(21), 6961.
- [60] Shahid, S. S., Bikson, M., Salman, H., Wen, P., & Ahfock, T. (2014). The value and cost of complexity in predictive modelling: role of tissue anisotropic conductivity and fibre tracts in neuromodulation. *Journal of neural engineering*, 11(3), 036002.
- alcohol use disorder. *Alcohol & Alcoholism*, 42(5), 417-422.
- [53] Bonson, K. R., Grant, S. J., Contoreggi, C. S., Links, J. M., Metcalfe, J., Weyl, H. L., ... & London, E. D. (2002). Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*, 26(3), 376-386.
- [54] Pelletier, S. J., & Cicchetti, F. (2015). Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(2), pyu047.
- [55] Seo, H., Schaworonkow, N., Jun, S. C., & Triesch, J. (2016). A multi-scale computational model of the effects of TMS on motor cortex. *F1000Research*, 5.
- [56] Saturnino, G. B., Puonti, O., Nielsen, J. D., Antonenko, D., Madsen, K. H., & Thielscher, A. (2019). Simnibs 2.1: A comprehensive pipeline for individualized electric field modelling for transcranial brain stimulation. In *Brain and Human Body Modeling* (pp. 3-25). Springer, Cham.