



Brain Global Topology Alternations in Methamphetamine Use Disorders

Talesh Jafadideh, Alireza¹ / Ghaderi, Sadegh^{2*}

¹ - Assistant Professor, Biomedical Engineering, School of Engineering Science, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

² - Ph.D., Institute for Cognitive & Brain Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/ijbme.2024.2028380.1899

Received: 6 May 2024

Revised: 28 August 2024

Accepted: 13 September 2024

KEY WORDS

Methamphetamine Use Disorder
Healthy Controls
Electroencephalography
Functional Connectivity
Graph Global Metrics

ABSTRACT

Over the past twenty years, methamphetamine use disorder (MUD) has become a significant public health challenge, with prevalence rates soaring to epidemic levels. Understanding the brain functional changes of MUD subjects can pave the way for earlier and more accurate diagnosis, development of more effective treatments, preventative strategies, and promote long-term recovery. Hence, in this study, the graph global metrics were extracted from functional connectivity matrices of the MUD and healthy controls (HC) groups and compared between two groups in order to find out if there are changes in the brain global topology of the MUD subjects. In a detailed explanation, resting-state electroencephalography (EEG) data (with eyes open) of 14 MUD participants and 17 age and sex matched HCs were recorded and preprocessed. For each individual, the functional connectivity matrix was calculated using the wPLI method in Delta, Theta, Alpha I, Alpha II, Beta I, Beta II, Beta III, Beta IV, and Gamma frequency bands. From each connectivity matrix, 10 global metrics of graph, including global efficiency, eccentricity, radius, diameter, assortativity coefficient, clustering coefficient, eigenvector centrality, modularity, betweenness centrality, and degree, were extracted. Statistically significant changes in brain global topology of MUD subjects were found in high frequencies, i.e., Beta IV (25-30 Hz) and Gamma (30-45 Hz). The efficiency, clustering coefficient, modularity, betweenness centrality, and degree were higher for MUDs whereas the eccentricity and radius were higher for HCs. These changes may reflect disrupted balance between segregation and integration of brain function in MUD subjects. Also, these significant metrics showed significant correlations with impulsivity scores. The observed results in this study demonstrate that methamphetamines can affect global topology of functional connectivity, which in turn may lead to more impulsivity of MUD subjects. This study justifies further studies into the effects of MUD on brain global topology.

*Corresponding Author

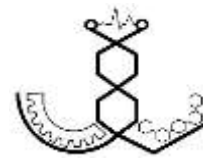
Address: Institute for Cognitive & Brain Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Postal Code: 1983969411

E-Mail: s_ghaderi@sbu.ac.ir

Tel: +98-21-22431617





تغییرات توپولوژی سراسری مغز در افراد مبتلا به اختلال مصرف مت‌آمفتامین

طالش جفادیده، علیرضا^۱ / قادری، صادق^{۲*}

^۱ - استادیار، گروه مهندسی ورزش، دانشکده‌ی علوم مهندسی، دانشکدگان فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۲ - دکتری تخصصی، پژوهشکده‌ی علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/ijbme.2024.2028380.1899

پذیرش: ۲۳ شهریور ۱۴۰۳

بازنگری: ۷ شهریور ۱۴۰۳

ثبت در سامانه: ۱۷ اردیبهشت ۱۴۰۳

چکیده

واژه‌های کلیدی

در طول بیست سال گذشته، اختلال مصرف مت‌آمفتامین (MUD) به یک چالش مهم بهداشت عمومی تبدیل شده و میزان شیوع آن تا سطوح اپیدمی افزایش یافته است. درک تغییرات عمل‌کردی مغز افراد MUD می‌تواند راه را برای تشخیص زودهنگام و دقیق‌تر، توسعه‌ی درمان‌های موثرتر، رویکردهای پیش‌گیرانه و ترویج بهبودی طولانی‌مدت هموار کند. از این رو در این مطالعه معیارهای سراسری گراف حاصل از ارتباطات عمل‌کردی گروه MUD با گروه کنترل (HC) مقایسه شده است تا وجود یا عدم وجود تغییرات در توپولوژی ارتباطات عمل‌کردی مغزی افراد MUD مشخص شود. در بیان جزئی‌تر، داده‌ی EEG در حالت استراحت (با چشمان باز) ۱۷ شرکت‌کننده‌ی MUD و ۱۴ شرکت‌کننده‌ی HC که از لحاظ سن و جنسیت تفاوت معنی‌داری با گروه MUD نداشتند ثبت و پیش‌پردازش شده است. برای هر فرد، ماتریس ارتباطات عمل‌کردی با روش wPLI و برای هر یک از ۹ باند فرکانسی دلتا، تتا، آلفا ۱، آلفا ۲، بتا ۱، بتا ۲، بتا ۳، بتا ۴ و گاما محاسبه شده است. معیارهای سراسری گراف شامل کارآمدی، خروج از مرکز، شعاع، قطر، ضریب دسته‌بندی، ضریب خوشه‌بندی، مرکزیت بردار ویژه، مدولار بودن، مرکزیت بینابینی و درجه از هر ماتریس استخراج گردیده است. نتایج آماری معنی‌دار در فرکانس‌های بالا یعنی بتا ۴ (۲۵-۳۰ هرتز) و گاما (۳۰-۴۵ هرتز) پیدا شده است. معیارهای کارآمدی، ضریب خوشه‌بندی، مدولار بودن، مرکزیت بینابینی و درجه برای گروه MUD و معیارهای خروج از مرکز و شعاع برای گروه HC بیش‌تر بوده است. این نتایج ممکن است نشان‌دهنده‌ی اختلال در تعادل بین تفکیک و یک‌پارچگی عمل‌کردهای مغزی گروه MUD باشد. هم‌چنین این معیارهای عنوان شده با نمرات مربوط به تکانش‌گری نیز همبستگی معنی‌داری داشته‌اند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف مت‌آمفتامین می‌تواند بر توپولوژی سراسری حاکم بر ارتباطات عمل‌کردی مغز تاثیر بگذارد که این امر به نوبه خود ممکن است باعث تکانش‌گری بیش‌تر مصرف‌کنندگان گردد. این مطالعه، انجام مطالعات بیش‌تر در مورد اثرات MUD بر توپولوژی سراسری مغز را توجیه می‌کند.

اختلال مصرف مت‌آمفتامین
افراد سالم کنترل
الکتروانسفالوگرافی
ارتباطات عمل‌کردی
معیارهای سراسری گراف

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی: پژوهشکده‌ی علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۱۶۱۷-۹۸+

پست الکترونیکی: s_ghadari@sbu.ac.ir

کد پستی: ۱۹۸۳۹۶۹۴۱۱



۱- مقدمه

مت‌آمفتامین یک داروی روان‌گردان غیرقانونی است که بسیار اعتیادآور بوده و به طور گسترده مورد سوء استفاده قرار می‌گیرد [۱، ۲]. استفاده‌ی طولانی‌مدت از مت‌آمفتامین در نهایت می‌تواند منجر به اعتیاد به مواد مخدر و آسیب جدی به سیستم‌های چندگانه‌ی بدن، به ویژه سیستم عصبی مرکزی شود [۲-۴]. اختلال مصرف مت‌آمفتامین^۱ (MUD) یک بیماری مزمن عود کننده است که به طور فزاینده‌ای منجر به اختلال شناختی، از دست دادن حافظه، اختلال مهارت‌های حرکتی، کمبود توجه، اختلالات روان‌پریشی، رفتار خشونت‌آمیز و غیره می‌شود [۵، ۶]. علی‌رغم این عواقب جدی، استفاده از آن در سال‌های اخیر در بسیاری از کشورها رشد قابل توجهی داشته است [۷]. تا کنون علی‌رغم تحقیقات گسترده‌ای که مداخلات دارویی بالقوه را بررسی می‌کنند، هیچ داروی تایید شده‌ای برای درمان اختلال مصرف مت‌آمفتامین وجود ندارد [۵، ۸، ۹]. علاوه بر این حتی پس از انجام درمان برای سوء مصرف مواد، احتمال بازگشت به مصرف بالا بوده مخصوصاً زمانی که بیماران با محیط‌های پرخطری مواجه می‌شوند که ممکن است باعث سوء مصرف مواد شود. با این حال مکانیسم‌های بازگشت اعتیاد به مت‌آمفتامین به طور کامل بررسی نشده است [۱۰]. بنابراین درک مکانیسم‌های عصبی زیربنایی MUD برای توسعه‌ی راه‌کارهای بالینی که بازگشت را کاهش داده یا منجر به بهبود اثر درمان شود، حیاتی است [۱۱، ۱۲].

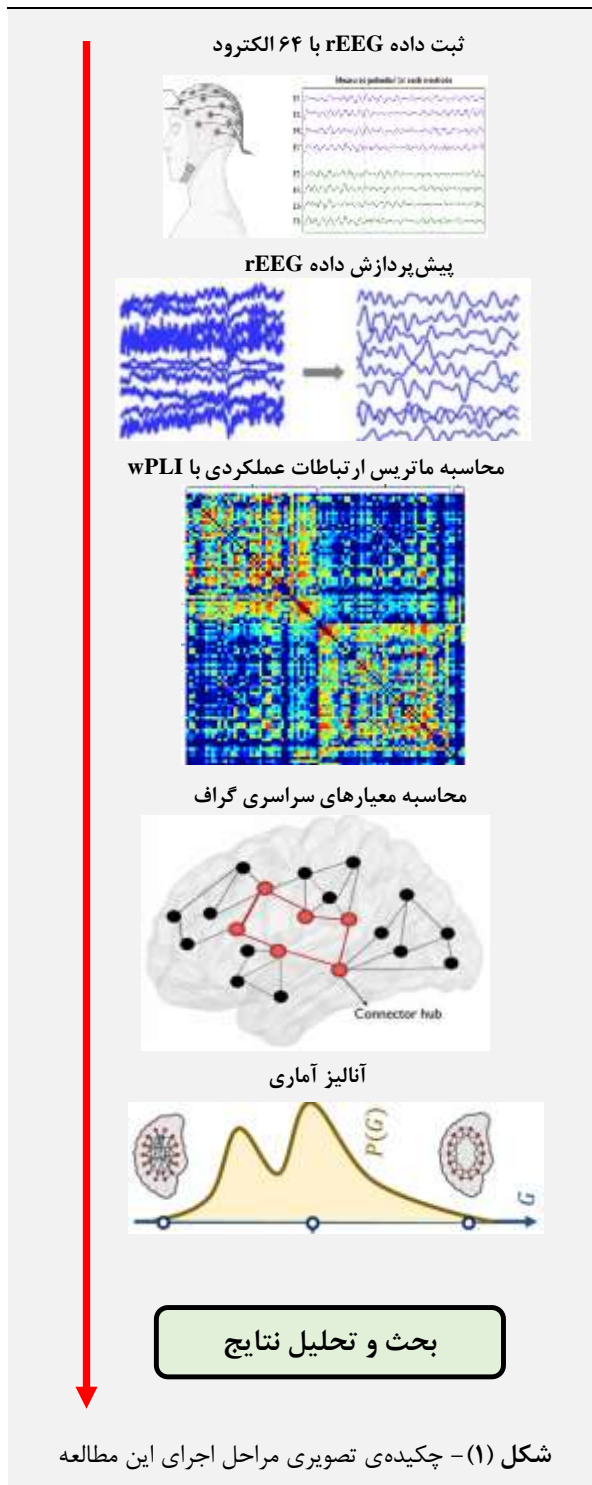
یکی از ابزارها برای به دست آوردن درک مکانیسم‌های عصبی تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل‌کردی در حالت استراحت^۲ (rfMRI) است [۱۳]. داده در حالت استراحت فعالیت مغز را زمانی که شرکت کننده بیدار است و نیاز به انجام کار خاصی ندارد، ثبت می‌کند. تصور می‌شود که داده‌های حالت استراحت فعالیت ذاتی مغز را منعکس می‌کنند [۱۴]. مطالعات روی بیماران مبتلا به MUD با استفاده از rfMRI نتایج مختلفی از جمله اختلال در شبکه‌ی حالت پیش‌فرض [۱۵]، اختلال در مدار انگیزشی مغز [۱۶]، تغییرات در ویژگی‌های توپولوژیکی گراف [۱۷]، مختل شدن ارتباطات عمل‌کردی در شبکه‌های برجسته و مخچه [۱۸] و افزایش ارتباط بین تالاموس و مخچه و بین نواحی حسی حرکتی و شکنج گیج‌گاهی میانی و کاهش ارتباط بین شبکه‌های حسی حرکتی و شکنج گیج‌گاهی میانی [۱۹] را گزارش کرده‌اند. هم‌چنین در جدیدترین پژوهش،

ویژگی‌های توپولوژیکی گره‌ای^۳ بیش‌تر در مخچه، قدرت اتصال عمل‌کردی بیش‌تر در مخچه و بین مخچه و مغز و کاهش قدرت اتصال عمل‌کردی پیشانی-آهیانه‌ای گزارش شده است [۲۰]. یکی دیگر از ابزارهای درک مکانیسم عصبی و کمک کننده به طبقه‌بندی و توصیف ویژگی‌های عصبی وابسته به MUD برای بهینه‌سازی درمان‌ها، داده‌ی الکتروانسفالوگرافی^۴ (EEG) است. همانند rfMRI با EEG نیز می‌توان تغییرات در ارتباطات عمل‌کردی بین نواحی قشری که با هم به عنوان شبکه‌های مغز عمل می‌کنند را تشخیص داد [۲۰، ۲۱]. باید به این نکته اشاره کرد که تعداد کارهای انجام شده در زمینه‌ی EEG حالت استراحت^۵ (rEEG) بسیار محدود است. بسیاری از کارها در زمینه‌ی rEEG ارتباطات عمل‌کردی را به عنوان ویژگی استخراج کرده و از رویکرد طبقه‌بندی دو گروه MUD و کنترل سالم^۶ (HC) استفاده کرده‌اند [۲۰، ۲۲-۲۴]. در تعدادی از مطالعات، افزایش ارتباطات عمل‌کردی محلی و ارتباطات عمل‌کردی نواحی مغزی دور از هم در دو باند آلفا و بتای افراد پرهیز کننده^۷ (افراد) که از مصرف مواد برای مدتی خودداری کرده‌اند [۱۴، ۲۵] و در برخی نیز کاهش ارتباطات عمل‌کردی برای نواحی مغزی دور از هم گزارش شده است [۲۶، ۲۷].

مغز انسان ذاتاً پیچیده است که به نوبه خود منجر به معماری پیچیده برای ارتباطات عمل‌کردی مغز می‌شود. برای مدیریت بهتر این پیچیدگی، برخی رویکردها به منظور مطالعه‌ی ارتباطات از نقطه نظر توپولوژیکی توسعه داده شده است. یکی از این رویکردها نظریه‌ی گراف بوده که معماری ارتباطات را با گرافی ساده می‌کند که راس‌های آن گراف نواحی مغزی (الکترودها) و یال‌های آن نشان دهنده‌ی ارتباط بین دو ناحیه است [۲۸]. متداول‌ترین معیارهای استفاده شده در گراف به معیارهای محلی و سراسری طبقه‌بندی می‌شوند [۲۹، ۳۰]. مورد اول رفتار شبکه را در سطح ناحیه‌ی مغزی و مورد دوم ویژگی‌های حاکم بر کل شبکه‌ی مغز را توصیف می‌کند. از گراف برای آنالیز داده‌ی حالت استراحت افراد MUD بسیار کم استفاده شده است. یان و هم‌کارانش با داده‌ی rfMRI و با استفاده از ویژگی‌های محلی و سراسری گراف به صحت ۷۳/۲٪ برای تفکیک MUD از HC رسیده‌اند. از این دو گروه به ترتیب ۴۳ و ۳۸ نفر شرکت کننده در آزمایش حضور داشته‌اند [۳۱]. در آنالیز rfMRI دیگری که توسط منصوری و هم‌کارانش انجام شده مختل شدن خواص سراسری توپولوژی گراف گزارش شده

^۵ Resting-State EEG^۶ Healthy Controls^۷ Abstainers^۱ Methamphetamine Use Disorder^۲ Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging^۳ Nodal^۴ Electroencephalography

مغزی هستند. همچنین در صورت معنی‌دار شدن نتایج برای یک معیار، همبستگی نمرات حاصل از پرسش‌نامه‌ی رفتاری و اطلاعات جمعیت‌شناسی (مدت زمان مصرف مواد و مدت زمان پرهیز کردن از مصرف مواد) با مقادیر آن معیار محاسبه شده است تا در تفسیر بهتر نتایج و ارائه‌ی شواهد بهتر برای نتایج حاصله کمک کننده باشد. در شکل (۱) چکیده‌ی تصویری از مراحل اجرای این تحقیق نمایش داده شده است.



است [۳۱، ۳۲]. لی و هم‌کارانش نیز با استفاده از rfMRI و ویژگی‌های محلی و سراسری گراف به صحت ۹۴٪ برای تفکیک MUD از HC رسیده‌اند. از این دو گروه به ترتیب ۴۶ و ۴۶ نفر شرکت کننده در آزمایش حضور داشته‌اند [۳۳].

هدف این مطالعه پیدا کردن تغییرات توپولوژیکی سراسری ذاتی (تغییرات در حالت استراحت) در مغز افراد MUD است. برای داده‌ی مغزی از داده‌ی EEG استفاده شده زیرا معمولاً دستگاه این داده به نسبت دستگاه داده‌ی rfMRI ارزان‌تر و قابل حمل بوده و در بسیاری از کلینیک‌ها و مراکز تحقیقاتی در دسترس است. برای پیدا کردن تغییرات توپولوژیکی سراسری مغز گروه MUD نیز ۱۰ معیار سراسری گراف در ۹ باند فرکانسی مختلف و پرکاربرد آنالیز داده‌ی EEG بین دو گروه MUD و HC مورد مقایسه قرار گرفته تا مشخص شود که کدام معیار در کدام باند بین دو گروه متمایز کننده است. در بیان جزئی‌تر برای رسیدن به هدف مطالعه، داده‌ی rEEG از ۱۴ شرکت کننده‌ی MUD و ۱۷ شرکت کننده‌ی HC به همراه پرسش‌نامه‌ی رفتاری ثبت گردیده است. بعد از پیش‌پردازش داده‌ها، داده‌ی هر فرد شرکت کننده تحت فیلتر میان‌گذر قرار گرفته است تا داده‌ی rEEG برای ۹ باند فرکانسی دلتا (۴-۵/۴ هرتز)، تتا (۴-۸ هرتز)، آلفا ۱ (۸-۱۰ هرتز)، آلفا ۲ (۱۰-۱۲ هرتز)، بتا ۱ (۱۲-۱۵ هرتز)، بتا ۲ (۱۵-۱۸ هرتز)، بتا ۳ (۱۸-۲۵ هرتز)، گاما (۲۵-۳۰ هرتز) و سپس ماتریس ارتباطات عمل‌کردی با روش شاخص وزنی تاخیر فاز^۱ (wPLI) [۳۴] برای هر یک از ۹ باند عنوان شده محاسبه گردیده است تا برای هر فرد ۹ ماتریس ارتباطات حاصل شود. در ادامه ۱۰ معیار سراسری گراف شامل کارآمدی، خروج از مرکز، شعاع، قطر، ضریب دسته‌بندی، ضریب خوشه‌بندی، مرکزیت بردار ویژه، مدولار بودن، مرکزیت بینابینی و درجه از هر ماتریس استخراج شده است. البته باید اشاره کرد که برخی از معیارها مانند درجه محلی هستند که برای محاسبه‌ی سراسری آن‌ها در این مطالعه مقدار معیار برای هر الکتروود محاسبه و متوسط‌گیری شده است تا مقدار برای سراسر مغز به دست آید. برای هر باند جداگانه، این ویژگی‌ها بین دو گروه و با روش غیرپارامتری آزمون مجموع رتبه ویلکاکسون^۲ [۳۵] مورد مقایسه قرار گرفته است. در صورت پیدا شدن معیار سراسری تفکیک کننده بین دو گروه مورد مطالعه و در صورت وجود نوع محلی آن معیار (بعضی از معیارها هر دو نوع سراسری و محلی را دارند)، نتایج محلی آن معیار بین دو گروه نیز مورد بررسی قرار گرفته است تا مشخص شود این تفاوت‌های سراسری ناشی از تفاوت در کدام نواحی

^۱ Wilcoxon Rank-Sum Test

^۲ Weighted Phase Lag Index

کنندگان ثبت نام شده مت‌آمفتامین بوده است. برای جلوگیری از اثرات درد جسمانی و کاهش اختلالات شناختی ناشی از مصرف مت‌آمفتامین، تمام افراد MUD با سابقه‌ی بستری بین ۲۱ تا ۹۰ روز، در فرایند مطالعه قرار گرفته‌اند. معیارهای ورود افراد HC عدم سابقه‌ی مصرف مواد و سایر اختلالات DSM-IV بوده است. علاوه بر این برای هر دو گروه MUD و HC سابقه‌ی آسیب مغزی، اختلالات عصبی و مصرف هر گونه داروی روان‌پزشکی به عنوان معیارهای اصلی خروج از مطالعه در نظر گرفته شده است. علاوه بر معیارهای غربال‌گری فوق، تمام شرکت کنندگان توسط روان‌شناس برای اختلالات شناختی و روان‌پریشی مصاحبه شده‌اند. توجه داشته باشید که تمام شرکت کنندگان داوطلب بوده و قبل از شروع آزمایش رضایت کتبی و آگاهانه داده‌اند. نکته‌ی مهم این است که تمام شرکت کنندگان، به ویژه افراد دارای MUD می‌توانستند آزادانه هر زمان که خواستند آزمایش را ترک کنند و تصمیم افراد مبتلا به وابستگی به مت‌آمفتامین بر فعالیت‌های درمانی عادی آن‌ها تاثیری نداشته است. داده‌ها بر اساس پروتکل فدراسیون هلسینکی جمع‌آوری شده و با کد اخلاقی IR.SBU.REC.1400.008 توسط هیات اخلاقی دانشگاه شهید بهشتی تایید شده است.

۲-۲- ثبت داده

سیگنال‌های EEG با استفاده از یک سیستم الکتروکود فعال ۶۴ کاناله که مطابق با سیستم ۱۰-۲۰ مرتب شده و با یک تقویت کننده‌ی g.Hiamp (امپدانس‌ها کم‌تر از ۱۰ کیلوهم) تقویت شده، به دست آمده است. هم‌چنین مرجع آنالین یک کانال منفرد متصل به ماستوئید سمت راست بوده است. در زمان ثبت سیگنال، افراد شرکت کننده در حالت استراحت با چشمان باز بوده و سیگنال‌های EEG به مدت ۳ دقیقه و با فرکانس ۵۱۲ هرتز نمونه‌برداری و در باند گذر بین ۰/۵ تا ۴۸ هرتز فیلتر شده است. داده‌ی پیش‌پردازش و تجزیه و تحلیل آفلاین EEG در بخش پیش‌پردازش داده توضیح داده شده است.

۲-۳- پرسش‌نامه‌ی ارزیابی

جنبه‌های مختلف تکانش‌گری^۲ از جمله جنبه‌ی غیربرنامه‌ریزی، حرکتی و توجه با استفاده از مقیاس تکانش‌گری بارات^۳ (BIS) اندازه‌گیری شده است [۳۶]. مقیاس BIS یک پرسش‌نامه‌ی خودتکمیلی ۳۰ سوالی بوده که بین ۰ تا ۴ امتیاز دارد و برای سنجش سه جنبه‌ی مختلف عنوان شده طراحی گردیده است. نمرات بالاتر در این پرسش‌نامه‌ی معتبر نشان دهنده‌ی

در ادامه‌ی مقاله درباره‌ی شرکت کنندگان در فرایند ثبت داده، نحوه‌ی ثبت داده، تهیه‌ی پرسش‌نامه از شرکت کنندگان، پیش‌پردازش داده‌ی EEG، محاسبه‌ی ماتریس ارتباطات عمل‌کردی، معیارهای سراسری گراف مورد استفاده و آنالیز آماری توضیحاتی ارائه شده است. سپس نتایج حاصل از طبقه‌بندی گزارش شده و بحث روی نتایج و محدودیت‌های کار ارائه گردیده است. در انتها جمع‌بندی و مشخصات مراجع مورد استفاده بیان شده است.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- شرکت کنندگان در آزمایش

دو گروه برای این مطالعه انتخاب شده که شامل ۱۴ شرکت کننده‌ی مرد راست‌دست با سابقه‌ی اعتیاد به مت‌آمفتامین از کلینیک ترک اعتیاد دولتی (تهران، ایران) و ۱۷ مرد سالم بدون سابقه‌ی مصرف مواد یا سایر اختلالات^۱ که با گروه MUD از نظر سن مطابقت داشتند می‌باشد (جدول ۱). به عنوان بخشی از آنالیز این مقاله، همبستگی مدت زمان مصرف مواد و مدت زمان پرهیز کردن از مصرف مواد با معیارهای سراسری گراف که بین دو گروه متمایز کننده شده بوده گرفته شده است.

جدول (۱) - اطلاعات جمعیت‌شناسی افراد شرکت کننده در

آزمایش، منظور از پرهیز مدت زمان مصرف نکردن مواد است، z، p و sd به ترتیب مقدار آماره‌ی آزمون ویلکاکسون، مقدار احتمال و مقدار انحراف معیار است

	p	z	HC mean±sd	MUD mean±sd	سن
	۰/۹۴	۰/۰۸	۲۷/۵±۳/۷۵	۲۸/۰۷±۴/۳	
مدت زمان مصرف (سال)	-	-	-	۶/۳۵±۴/۶	
مدت زمان پرهیز (روز)	-	-	-	۵۷±۲۷	

با هدف کاهش دادن عوامل مخدوش کننده‌ی بالقوه‌ی مربوط به تفاوت‌های جنسیتی و داشتن یک جمعیت همگن فقط از شرکت کنندگان مرد در این مطالعه استفاده شده است. برای گروه وابسته به مت‌آمفتامین، شرکت کنندگان از طریق ارائه‌ی پوستری در کلینیک انتخاب شده و سپس تشخیص روان‌پزشک بر اساس معیارهای DSM-IV، خوداظهاری و آزمایش ادرار هنگام ورود به کلینیک، وابستگی شرکت کننده به مت‌آمفتامین را تایید کرده است. ماده‌ی غالب مورد استفاده در شرکت

^۲ Barratt Impulsiveness Scale

^۱ The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

^۲ Impulsivity



واقعی (که به دلیل هادی حجمی نیست) توزیعی از زوایای فاز ایجاد می‌کند که عمدتاً در سمت مثبت یا منفی محور موهومی است. بنابراین با شاخص تأخیر فاز، علامت قسمت موهومی چگالی طیفی میانگین‌گیری می‌شود. اگر تمام اختلاف زاویه‌ی فاز در یک طرف محور موهومی باشد، شاخص تأخیر فاز بالا است. در مقابل، اگر نیمی از اختلاف زاویه‌ی فاز نسبت به محور موهومی مثبت و نیمی منفی باشد، شاخص تأخیر فاز صفر خواهد بود. شاخص تأخیر فاز نسبت به نقاط پرت حساسیت کمتری دارد، اما نسبت به میزان خوشه‌بندی در توزیع نیز حساسیت کمتری دارد. به این معنا که اگر مقادیر فاز در فضای مختلط پخش شوند اما همه در یک سمت محور موهومی باشند، شاخص تأخیر فاز هم‌چنان بالا خواهد بود [۳۴]. برای حل این مشکل روش شاخص وزنی تأخیر فاز wPLI توسعه داده شده است که در آن تفاوت‌های فاز با توجه به فاصله‌ی آن‌ها از محور حقیقی وزن‌دهی می‌شود. رابطه‌ی (۱) علامت زوایا را با بزرگی مولفه‌ی موهومی مقیاس می‌دهد، بنابراین بردارهای دورتر از رادیان صفر یا π تأثیر بیش‌تری بر تخمین ارتباطات دارند [۳۴].

۲-۶- معیارهای سراسری گراف

گراف G مجموعه‌ای از رئوس V و یال‌های E است. ماتریس ارتباطات عمل‌کردی را می‌توان با یک گراف مدل کرد که در آن الکترودها همان راس‌ها بوده و به دست آوردن مقدار ارتباط مخالف صفر (محاسبه شده توسط wPLI) به معنی وجود داشتن یال (ارتباط) بین دو الکترودها است. مقدار ارتباط بین دو الکترودها وزن روی یال‌ها است. این مدل‌سازی کمک می‌کند تا بتوان تفاوت‌های توپولوژیکی بین گروه‌های MUD و HC را با استفاده از معیارهای سراسری گراف بررسی کرد.

در این مطالعه ۱۰ معیار سراسری گراف شامل کارآمدی، خروج از مرکز، شعاع، قطر، ضریب دسته‌بندی، ضریب خوشه‌بندی، مرکزیت بردار ویژه، مدولار بودن، مرکزیت بینابینی و درجه از هر ماتریس ارتباطات عمل‌کردی استخراج شده است. باید اشاره کرد که برخی از معیارها مانند ضریب خوشه‌بندی محلی بوده که برای محاسبه‌ی سراسری آن در این مطالعه مقدار معیار برای هر الکترودها محاسبه و متوسط‌گیری شده است تا مقدار برای سراسر مغز به دست آید. تمام معیارها توسط کدهای موجود در جعبه‌ابزار ارتباطات مغزی^۳ (BCT) محاسبه شده است [۴۲].

برای محاسبه‌ی بعضی از معیارهای گراف نیاز به ماتریس فاصله می‌باشد. در یک شبکه که وزن یال‌ها بیان‌گر ارتباطات عمل‌کردی است، مقدار ارتباط بالاتر به طور طبیعی به عنوان

تکانش‌گری بیش‌تر است [۳۷]. به عنوان بخشی از آنالیز این مقاله، همبستگی نمرات BIS با معیارهای سراسری گراف که بین دو گروه متمایز کننده بوده گرفته شده است.

۲-۴- پیش‌پردازش داده

داده‌ها با نرم‌افزار EEGLAB پیش‌پردازش شده است [۳۸]. برای پیش‌پردازش، کانال ماستوئید از ساختار داده حذف شده و سپس داده‌ها برای بخش‌های بد، کانال‌های بد و آرتیفکت‌های گذرا به طور بصری بررسی شده است. در این مقاله تمام داده‌ها از کیفیت رضایت‌بخشی برخوردار بوده‌اند. پیش‌پردازش بیش‌تر با استفاده از تجزیه و تحلیل اجزای مستقل^۱ (ICA) برای حذف آرتیفکت‌های پلک زدن چشم، حرکت افقی و عمودی چشم و عضلانی انجام شده است. داده‌ی EEG هر فرد با استفاده از فیلتر میان‌گذر FIR فیلتر شده است تا برای هر فرد ۹ داده به دست آید که هر داده برای یکی از ۹ باند فرکانسی دلتا (۰/۵-۴ هرتز)، تتا (۴-۸ هرتز)، آلفا ۱ (۸-۱۰ هرتز)، آلفا ۲ (۱۰-۱۲ هرتز)، بتا ۱ (۱۲-۱۵ هرتز)، بتا ۲ (۱۵-۱۸ هرتز)، بتا ۳ (۱۸-۲۵ هرتز)، بتا ۴ (۲۵-۳۰ هرتز) و گاما (۳۰-۴۵ هرتز) می‌باشد.

۲-۵- ارتباطات عمل‌کردی

برای محاسبه‌ی ماتریس ارتباطات عمل‌کردی، از روش شاخص وزنی تأخیر فاز (wPLI) استفاده شده است [۳۴]. روش wPLI در مدالیته‌ی EEG به دلیل تکرارپذیری [۳۹] و مقاوم بودن در برابر مشکل هادی حجمی سر [۴۰، ۴۱] محبوبیت فراوانی دارد. این روش، تقدم و تاخر فازی بین دو سیگنال زمانی متعلق به دو الکترودها x و y را با استفاده از قسمت موهومی چگالی طیفی S_{xy} سیگنال‌های دو الکترودها اندازه‌گیری می‌کند.

$$wPLI_{xy} = \left| \frac{\sum_{t=1}^n |imag(S_{xy,t})| sgn(imag(S_{xy,t}))}{\sum_{t=1}^n |imag(S_{xy,t})|} \right| \quad (1)$$

در این رابطه $| \cdot |$ تابع قدر مطلق، sgn تابع علامت، $imag$ قسمت موهومی و t و n شاخص زمان و تعداد کل نقاط زمانی است. مطابق رابطه‌ی (۱) مقدار ارتباط محاسبه شده با روش wPLI بین صفر (عدم ارتباط) و ۱ (بیش‌ترین ارتباط) است. شاخص تأخیر فاز^۲ (PLI) میزان توزیع اختلاف زاویه‌ی فاز بین سیگنال دو الکترودها را به سمت مثبت یا منفی محور موهومی در صفحه‌ی مختلط اندازه‌گیری می‌کند. ایده‌ی اصلی این است که اگر ارتباط کاذب به دلیل هادی حجمی باشد، اختلاف زاویه‌ی فاز حول رادیان صفر توزیع می‌شود. در مقابل، ارتباط

^۲ Brain Connectivity Toolbox

^۱ Independent Component Analysis

^۲ Phase Lag Index

۲-۶-۲- خروج از مرکز (ECC)

برای هر الکتروود، خروج از مرکز^۵ برابر با حداکثر فاصله‌ی بین آن الکتروود و سایر الکتروودها است. خروج از مرکز (ECC) یک الکتروود i داده شده با رابطه‌ی (۳) تعریف می‌شود [۲۹].

$$ECC(i) = \max\{d_G(i, j); i, j \in V\} \quad (3)$$

در این رابطه $d_G(i, j)$ کوتاه‌ترین فاصله‌ی بین الکتروود i و j است. در این مقاله میانگین خروج از مرکز تمام الکتروودها به عنوان یک معیار لحاظ شده و با ME نشان داده شده است.

$$ME = \left(\sum_{i \in V} ECC(i) \right) / M \quad (4)$$

۲-۶-۳- شعاع

حداقل مقدار خروج از مرکز برابر با شعاع^۶ است.

$$Radius = \min\{ECC(r); r \in V(G)\} \quad (5)$$

۲-۶-۴- قطر

حداکثر مقدار خروج از مرکز برابر با قطر^۷ است [۲۹].

$$Diameter = \max\{ECC(r); r \in V(G)\} \quad (6)$$

۲-۶-۵- درجه

درجه^۸ هر الکتروود برابر مجموع وزن‌های یال‌هایی بوده که مستقیماً به آن الکتروود متصل هستند. درجه برای الکتروود i با رابطه‌ی (۷) محاسبه می‌شود [۲۹].

$$Degree(i) = \sum_{j \in \text{direct link}} w_{ij} \quad (7)$$

در این رابطه w_{ij} وزن یال بین الکتروود i و j است. تمام الکتروودها به عنوان یک معیار مورد بررسی در نظر گرفته شده و با MD نشان داده شده است.

$$MD = \left(\sum_{i \in V} Degree(i) \right) / M \quad (8)$$

طول ارتباطی^۱ کوتاه‌تر تفسیر می‌شود. بر همین اساس و با توجه به این که مقدار ارتباط w محاسبه شده توسط WPLI بین صفر و ۱ قرار دارد، در این مطالعه مقدار طول L بین دو الکتروود برابر $L=1-w$ تعریف شده است. با استفاده از این ماتریس طول ماتریس فاصله (کوتاه‌ترین فاصله‌ی وزنی بین هر جفت گره) به دست می‌آید. از این ماتریس در محاسبه‌ی معیارهای کارآمدی، خروج از مرکز، شعاع و قطر و از ماتریس طول برای محاسبه‌ی معیار مرکزیت بینابینی استفاده می‌شود.

رفتار غیرعادی معیارهای گراف بر دو خصوصیت مهم شبکه‌های مغزی یعنی تفکیک^۲ و یک‌پارچگی^۳ اثرگذار است. تفکیک به تخصصی شدن مناطق مختلف مغز اشاره دارد. مناطق مختلف وظایف مختلفی مانند بینایی، حرکت و احساسات را بر عهده دارند. تفکیک به مغز اجازه می‌دهد تا با جدا نگه داشتن وظایف مختلف، اطلاعات را به طور موثر پردازش کند. تفکیک با ضریب خوشه‌بندی و مدولار بودن همبستگی مثبت دارد. یک‌پارچگی به ارتباط بین مناطق مختلف مغز اشاره دارد. برای این که مغز به درستی کار کند، باید بتواند اطلاعات مناطق مختلف را یک‌پارچه کند. به عنوان مثال وقتی یک سیب را می‌بینید، قشر بینایی باید با قشر حرکتی ارتباط برقرار کند تا شما دست خود را دراز کنید و آن را بگیرید. یک‌پارچگی با کارآمدی سراسری همبستگی مثبت و با شعاع، قطر و خروج از مرکز که معیارهای از جنس فاصله هستند رابطه‌ی عکس دارد. تعادل بین تفکیک و یک‌پارچگی برای عمل کرد سالم مغز ضروری است. تفکیک بیش از حد می‌تواند منجر به مشکلاتی در ارتباط و هماهنگی بین مناطق مختلف مغز شود. یک‌پارچگی بیش از حد می‌تواند منجر به پردازش ناکارآمد و مشکل در تمرکز بر وظایف خاص شود [۴۳]. در ادامه این معیارها توضیح داده شده است.

۲-۶-۱- کارآمدی (GE)

کارآمدی^۴ (GE) برابر با میانگین معکوس کوتاه‌ترین طول مسیر در شبکه است. در این مطالعه کوتاه‌ترین مسیر بین دو الکتروود به صورت فاصله‌ی بین آن‌ها تعریف شده است. کارآمدی با رابطه‌ی (۲) محاسبه می‌شود [۲۹] که در آن l_{ij} کوتاه‌ترین فاصله‌ی بین الکتروود i و j و M تعداد کل الکتروودها است.

$$GE = \left(\sum_{i \neq j} 1/l_{ij} \right) / M(M-1) \quad (2)$$

^۵ Eccentricity

^۶ Radius

^۷ Diameter

^۸ Degree

^۱ Connection-Length

^۲ Segregation

^۳ Integration

^۴ Global Efficiency



۲-۶-۸- مرکزیت بردار ویژه (EC)

مرکزیت بردار ویژه^۴ به هر الکترون یک نمره‌ی نسبی نسبت می‌دهد به طوری که اگر یک الکترون با تعدادی الکترودهای با نمره‌ی بالا در ارتباط باشد نمره‌ی بهتری به نسبت یک الکترون دیگری می‌گیرد که همان تعداد ارتباط اما با الکترودهای با نمره‌ی پایین دارد. نمره برای الکترون مجموع قدرت ارتباطی است که با دیگر الکترونها دارد. معیار EC یک الکترون تاثیر آن الکترون را بر یک شبکه بیان می‌کند. الکترون با EC بالا به الکترودهایی با امتیاز بالا متصل می‌شود. مقدار EC الکترون i -ام با رابطه‌ی (۱۲) محاسبه می‌شود [۲۹].

$$EC(i) = \left(\sum_{j=1}^M A_{ij} a_j \right) / \lambda_1 \quad (12)$$

در این رابطه A ماتریس ارتباطات عمل‌کردی، a_j j -امین عنصر اولین بردار ویژه‌ی A و λ_1 اولین (بزرگ‌ترین) مقدار ویژه‌ی A است. در این مطالعه میانگین مقادیر EC تمام الکترونها به عنوان یک معیار مورد بررسی در نظر گرفته شده و با MEC نشان داده شده است.

$$MEC = \left(\sum_{i \in V} EC(i) \right) / M \quad (13)$$

۲-۶-۹- مدولار بودن

مدولار بودن^۵ قدرت تقسیم یک شبکه به چند مدول (خوشه یا گروه) را بیان می‌کند. شبکه با مدولاریتی بالا دارای تعداد زیادی ارتباط در داخل مدول‌ها و ارتباطات کمی بین مدول‌ها است. این معیار با رابطه‌ی (۱۴) تعریف می‌شود [۲۹].

$$\text{Modularity} = \left(\sum_{ij} (w_{ij} - e_{ij}^w) \delta(m_i, m_j) \right) / \left(\sum_{ij} w_{ij} \right) \quad (14)$$

در این رابطه w_{ij} وزن ارتباط بین الکترون i -ام و j -ام است. وزن ارتباط در یال‌هایی که دو الکترون را در همان خوشه و به طور تصادفی انتظار می‌رود به هم متصل کند به صورت زیر بوده که در آن S_i و S_j قدرت (درجه) مربوط به دو الکترون i و j است.

$$e_{ij}^w = (S_i S_j) / \sum_{ij} w_{ij}$$

^۴ Eigenvector Centrality

^۵ Modularity

لازم به توضیح است که تعریف گفته شده برای معیار درجه برابر تعریف معیار قدرت^۱ نیز می‌باشد.

۲-۶-۶- ضریب دسته‌بندی (AC)

برای هر ارتباط عمل‌کردی دو الکترون درگیر هستند. درجه‌ی الکترون اول و دوم درگیر به ترتیب x و y نامیده می‌شود. با این کار برای تمام ارتباطات موجود دو بردار X و Y به دست می‌آید که اولی مجموعه‌ی درجات x و دومی مجموعه‌ی درجات y را دارد. با محاسبه‌ی ضریب همبستگی X و Y مقدار AC به دست می‌آید. این ضریب مقادیری بین -1 و 1 دارد. مقادیر مثبت نشان می‌دهد که الکترونها با درجات مشابه تمایل به ارتباط با یکدیگر دارند. مقدار منفی AC بیان می‌کند که تمایل الکترون با درجات بزرگ‌تر، ارتباط با الکترون با درجات کوچک‌تر است. مقدار AC با رابطه‌ی (۹) محاسبه می‌شود [۲۹].

$$AC = \frac{(N^{-1} \sum_i x_i y_i - [N^{-1} \sum_i 0.5(x_i + y_i)]^2)}{(N^{-1} \sum_i 0.5(x_i^2 + y_i^2) - [N^{-1} \sum_i 0.5(x_i + y_i)]^2)} \quad (9)$$

در این رابطه x_i و y_i درجات الکترونها در انتهای ارتباط عمل‌کردی i -ام است.

۲-۶-۷- ضریب خوشه‌بندی (CC)

ضریب خوشه‌بندی^۳ کسری از مثلث‌های اطراف یک الکترون است و مقادیری بین صفر و 1 دارد. ارتباطات با وزن کم‌تر در همسایگی یک الکترون منجر به مقدار کم‌تری از ضریب خوشه‌بندی می‌شود. ضریب خوشه‌بندی الکترون i -ام با رابطه‌ی (۱۰) به دست می‌آید [۲۹].

$$CC(i) = (2t_r) / (\kappa_i(\kappa_i - 1)) = \left(2 \sum_{j,h} (w_{ij} w_{ih} w_{jh})^{1/3} \right) / (\kappa_i(\kappa_i - 1)) \quad (10)$$

در این رابطه x_i درجه‌ی الکترون i -ام، t_r تعداد مثلث‌های بسته‌ی متصل به الکترون i -ام و w مقادیر وزن یال است. در این مطالعه میانگین مقادیر ضرایب خوشه‌بندی تمام الکترونها به عنوان یک معیار در نظر گرفته شده و با MCC نشان داده شده است.

$$MCC = \left(\sum_{i \in V} CC(i) \right) / M \quad (11)$$

^۱ Strength

^۲ Assortativity Coefficient

^۳ Clustering Coefficient

فرکانسی نتایج معیار مورد بررسی برای دو گروه درهم شده، آزمون مجموع رتبه‌ی ویلکاکسون اعمال گردیده و نمره‌ی Z در یک متغیر مثلاً Z ذخیره شده است. این کار برای هر ۹ باند فرکانسی و برای آن معیار مورد نظر به طور جداگانه انجام شده و نمره‌ی Z آن‌ها در متغیر Z ذخیره شده است. این کار چندین بار تکرار شده (۱۰۰ بار) و نتایج Z تمام تکرارها برای تمام ۹ باند در متغیر Z ذخیره گردیده است تا یک توزیع برای مقادیر Z به دست آید (تعداد اعضای این توزیع در این مطالعه برابر ۹۰۰ است، ۱۰۰ تکرار برای ۹ باند فرکانسی). احتمال رخ دادن Z اصلی (Z) به دست آمده بدون درهم کردن مقادیر آن معیار دو گروه در یک‌دیگر) آن معیار در آن باندی که معنی‌دار شده در توزیع جدید به دست آمده از نمرات Z محاسبه شده و به عنوان p تصحیح‌سازی شده در نظر گرفته شده است. برای اطمینان از این که این احتمال به دست آمده تصادفی به دست نیامده باشد کل فرایند توضیح داده شده برای محاسبه‌ی p تصحیح‌سازی شده ۵۰ بار تکرار شده تا ۵۰ p تصحیح‌سازی به دست آمده و متوسط این ۵۰ مقدار احتمال تصحیح شده به عنوان مقدار احتمال تصحیح شده‌ی نهایی در مقاله گزارش شده است.

در این مطالعه همبستگی مقادیر معیارهای سراسری معنی‌دار شده با نمرات حاصل از پرسش‌نامه‌ی رفتاری BIS، مدت زمان مصرف مواد و مدت زمان پرهیز از مصرف مواد محاسبه و گزارش شده است. تمام آنالیزهای مربوط به همبستگی با استفاده از روش ضریب پیرسون انجام شده است [۴۴].

۳- نتایج و بحث

هدف این مطالعه پیدا کردن تغییرات توپولوژیکی سراسری ذاتی (بدون انجام وظیفه‌ی خاص و در حالت استراحت، تصور می‌شود که داده‌های حالت استراحت فعالیت ذاتی مغز را منعکس می‌کنند [۱۴]) مغز افراد MUD نسبت به افراد HC است. بدین منظور معیارهای سراسری گراف این دو گروه افراد با استفاده از rEEG در ۹ باند فرکانسی EEG محاسبه شده و مورد آنالیز آماری قرار گرفته است. این ۱۰ معیار گراف شامل کارآمدی، خروج از مرکز، شعاع، قطر، ضریب دسته‌بندی، ضریب خوشه‌بندی، مرکزیت بردار ویژه، مدولاریتی، مرکزیت بینابینی و درجه و ۹ باند فرکانسی شامل دلتا (۴-۵ هرتز)، تتا (۴-۸ هرتز)، آلفا ۱ (۸-۱۰ هرتز)، آلفا ۲ (۱۰-۱۲ هرتز)، بتا ۱ (۱۵-۱۲ هرتز)، بتا ۲ (۱۵-۱۸ هرتز)، بتا ۳ (۱۸-۲۵ هرتز)، بتا ۴ (۲۵-۳۰ هرتز) و گاما (۳۰-۴۵ هرتز) است. نتایج آماری مربوط به معیارهای سراسری گراف در جدول (۲) گزارش شده است.

تابع $\delta(m_i, m_j)$ دلتای کرونکر بوده که اگر الکترودهای i و j برای یک ماژول باشند ($m_i = m_j$) و در غیر این صورت صفر است.

۲-۶-۱۰- مرکزیت بینابینی (BC)

مرکزیت بینابینی^۱ برای الکترودهای i -ام کسری از کوتاه‌ترین مسیرهای شبکه بوده که شامل این الکترودها است. الکترودهایی با مقادیر بالای مرکزیت میانی در تعداد زیادی از کوتاه‌ترین مسیرها شرکت می‌کنند. این معیار برای الکترودهای i -ام با استفاده از رابطه‌ی (۱۵) محاسبه می‌شود [۲۹].

$$BC(i) = \sum_{s \neq i \neq t} \sigma_{st}(i) / \sigma_{st} \quad (15)$$

در این رابطه σ_{st} تعداد تمام کوتاه‌ترین مسیرها بین الکترودهای s و الکترودهای t و $\sigma_{st}(i)$ تعداد کوتاه‌ترین مسیرها بین الکترودهای s و الکترودهای t است که از الکترودهای i -ام نیز می‌گذرند. سه الکترودهای s ، t و i مجزا از هم هستند. در این مطالعه میانگین مقادیر BC تمام الکترودها به عنوان یک معیار مورد بررسی در نظر گرفته شده و با MBC نشان داده شده است.

$$MBC = \left(\sum_{i \in V} BC(i) \right) / M \quad (16)$$

۲-۷- آنالیز آماری

برای هر یک از ۹ باند فرکانسی به طور جداگانه ۱۰ معیار سراسری گراف بین دو گروه MUD و HC مورد آنالیز آماری با روش غیرپارامتری آزمون مجموع رتبه‌ی ویلکاکسون [۳۵] قرار گرفته است. معیارها برای MUD نسبت به HC مقایسه شده و مقادیر آماره‌ی Z و احتمال p گزارش شده است. بنابراین مقدار منفی/مثبت آماره‌ی Z برای یک معیار بیان‌گر کم‌تر/بیش‌تر بودن مقدار آن معیار برای گروه MUD نسبت به گروه HC است.

هر معیار در ۹ باند فرکانسی به طور جداگانه بین دو گروه مقایسه شده و برای آن نتیجه‌ی آماری ارائه گردیده است. در نتیجه این امکان وجود دارد که نرخ خطای نوع اول آماری (رد اشتباه فرضیه‌ی صفر یعنی عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه از لحاظ معیار مورد بررسی) افزایش یابد. در این مقاله اگر معیاری در یک باند فرکانسی مقدار آماره‌ی $p < 0.05$ را ارائه کند، تحت جبران‌سازی مقایسه‌ی چندگانه قرار گرفته تا مقدار آماره‌ی آن تصحیح شود. برای جبران‌سازی مقایسه‌ی چندگانه به منظور تصحیح‌سازی و کنترل خطای نوع اول از روش آزمون جایگشتی استفاده شده است. برای این منظور و برای هر باند

^۱ Betweenness Centrality



جدول (۲) - نتایج آنالیز آماری ویلکاکسون رتبه‌ای علامت‌دار حاصل از مقایسه‌ی ۱۰ معیار سراسری گراف مغزی گروه MUD نسبت به گروه HC در ۹ باند فرکانسی مختلف، مقدار آماری z و مقدار احتمال p در جدول گزارش شده است، مقدار مثبت/منفی آماری z بیان‌گر بیش‌تر/کم‌تر بودن آن معیار برای گروه MUD نسبت به گروه HC است

گاما	بتا	۳بتا	۲بتا	۱بتا	۲آلفا	۱آلفا	تتا	دلتا		
۲/۰۴۴	۲/۳۲۲	۰/۶۵۵	۰/۱۳۹	۰/۴۹۶	۰/۴۱۷	-۰/۹۳۳	-۰/۱۳۹	-۰/۶۹۵	z	کارآمدی
۰/۰۱۶	۰/۰۰۴	۰/۵۱۲	۰/۸۹	۰/۶۲	۰/۶۷۷	۰/۳۵۱	۰/۸۹	۰/۴۸۷	p	
-۲/۲۴۳	-۲/۴۴۱	-۰/۴۱۷	۰/۳۷۷	-۰/۵۳۶	-۰/۳۷۷	۰/۵۷۶	۰/۳۳۷	۰/۵۷۶	z	خروج از مرکز
۰/۰۱	۰/۰۰۹	۰/۶۷۷	۰/۷۰۶	۰/۵۹۲	۰/۷۰۶	۰/۵۶۵	۰/۷۳۶	۰/۵۶۵	p	
-۱/۵۲۸	-۲/۵۶	-۰/۲۵۸	۰/۱۷۹	-۰/۶۵۵	-۱/۰۱۲	۱/۱۳۱	۰/۶۱۵	۱/۰۹۲	z	شعاع
۰/۱۲۶	۰/۰۰۴	۰/۷۹۶	۰/۸۵۸	۰/۵۱۲	۰/۳۱۱	۰/۲۵۸	۰/۵۳۸	۰/۲۷۵	p	
-۰/۰۹۹	-۱/۸۰۶	-۰/۶۹۵	-۰/۳۷۷	-۱/۲۹	-۰/۴۱۷	۰/۹۳۳	۰/۰۲	۰/۱۳۹	z	قطر
۰/۹۲۱	۰/۰۷۱	۰/۴۸۷	۰/۷۳۶	۰/۱۹۷	۰/۶۷۷	۰/۳۵۱	۰/۹۸۴	۰/۸۹	p	
-۰/۴۵۶	-۰/۲۱۸	-۱/۲۵	۰/۵۳۶	-۱/۷۶۶	۰/۸۵۳	-۱/۵۲۸	۰/۶۱۵	۰/۸۱۴	z	ضریب دسته‌بندی
۰/۶۴۸	۰/۸۲۷	۰/۲۱۱	۰/۵۹۲	۰/۰۷۷	۰/۳۹۳	۰/۱۲۶	۰/۵۳۸	۰/۴۱۶	p	
۱/۸۴۶	۲/۰۸۴	۰/۸۹۳	-۰/۰۲	۰/۸۱۴	۰/۲۵۸	-۰/۲۵۸	-۰/۲۹۸	-۰/۶۱۵	z	ضریب خوشه‌بندی
۰/۰۶۵	۰/۰۱	۰/۳۷۲	۰/۹۸۴	۰/۴۱۶	۰/۷۹۶	۰/۷۹۶	۰/۷۶۶	۰/۵۳۸	p	
-۰/۶۹۵	-۱/۶۴۷	-۱/۵۶۸	۰/۳۷۷	۱/۹۶۵	-۰/۵۷۶	۱/۲۱۱	۰/۰۹۹	۱/۱۷۱	z	مرکزیت بردار ویژه
۰/۴۸۷	۰/۰۹۹	۰/۱۱۷	۰/۷۰۶	۰/۰۱۸	۰/۵۶۵	۰/۲۲۶	۰/۹۲۱	۰/۲۴۲	p	
۰	۱/۹۶۵	۱/۱۷۱	۱/۳۶۹	-۱/۳۶۹	۰/۲۵۸	۰/۳۷۷	۰/۲۵۸	۰/۲۵۸	z	مدولار بودن
۱	۰/۰۱۸	۰/۲۴۲	۰/۱۷۱	۰/۱۷۱	۰/۷۹۶	۰/۷۰۶	۰/۷۹۶	۰/۷۹۶	p	
۲/۰۲۵	۲/۵۲۱	۱/۱۵۱	۰/۲۵۸	۰/۰۲	۱/۰۹۲	-۱/۲۵	-۰/۰۶	-۰/۳۱۸	z	مرکزیت بینابینی
۰/۰۱۸	۰/۰۰۴	۰/۲۵	۰/۷۹۶	۰/۹۸۴	۰/۲۷۵	۰/۲۱۱	۰/۹۵۳	۰/۷۵۱	p	
۱/۹۶۵	۱/۹۶۵	۰/۹۳۳	۰/۰۶	۰/۷۷۴	۰/۲۵۸	-۰/۲۵۸	-۰/۲۹۸	-۰/۵۷۶	z	درجه
۰/۰۱	۰/۰۱	۰/۳۵۱	۰/۹۵۳	۰/۴۳۹	۰/۷۹۶	۰/۷۹۶	۰/۷۶۶	۰/۵۶۵	p	

تمام تفاوت‌های معنی‌دار بین MUD و HC در فرکانس‌های بالا (بتا و گاما) پیدا شده یعنی تغییرات عمل‌کردی و سراسری مغز ناشی از MUD در فرکانس‌های بالا رخ داده است. باندهای فرکانس بالاتر مانند بتا و گاما معمولاً به ترتیب با شناخت حسی حرکتی و پیوند ادراکی^۱ مرتبط هستند [۴۵]. اکثر مطالعات EEG مربوط به MUD در مورد ویژگی توان سیگنال در باندهای مختلف EEG است. بلبهار و هم‌کارانش با مرور مطالعات EEG مربوط به اختلال مصرف مواد (الکل، کوکائین، حشیش، متامفتامین، تنباکو/نیکوتین، مواد افیونی و مخلوط چند مواد مختلف) و گذراندن دوره‌ی پرهیز و درمان، به این نتیجه رسیده‌اند که توان بتا و گامای غیرعادی در MUD و اصلاح آن با پرهیز یا درمان و ارتباط آن با طیف وسیعی از فرایندهای عصبی-شناختی، نشان می‌دهد که توان بتای بالاتر ممکن است به عنوان نشان‌گری از نقص‌های عصبی رفتاری در کنترل حرکتی و اجرایی^۲، تکانش‌گری و عادات درون‌زا^۳ عمل کند. آن‌ها عنوان کرده‌اند که این نواقص به دلیل مصرف مواد می‌باشد

مقادیر معیارهای معنی‌دار ($p < 0.05$) با استفاده از نمودار جعبه‌ای در شکل (۲) ارائه شده است. این نمودار نشان می‌دهد که تفاوت زیادی بین توزیع مقادیر معیارها برای دو گروه از لحاظ میانگین، میانه و چارک‌ها وجود داشته که منجر به تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه شده است. بیش‌تر بودن پراکندگی معیارها در شکل (۲) در گروه MUD نسبت به HC برای اکثر معیارها می‌تواند ریشه در شدت اعتیاد متفاوت (BIS با انحراف معیار \pm میانگین برابر با 10.5 ± 7.3)، مدت زمان پرهیز از مصرف مواد (انحراف معیار \pm میانگین برابر با 27 ± 57 روز)، مدت زمان مصرف مواد (انحراف معیار \pm میانگین برابر با 4.6 ± 3.5 سال) و پاسخ متفاوت افراد به مصرف متامفتامین داشته باشد. پنج معیار خروج از مرکز، ضریب خوشه‌بندی، مرکزیت بردار ویژه، مرکزیت بینابینی و درجه به صورت محلی نیز بررسی شده است. برای این منظور، آنالیز آماری برای نتایج محلی این معیارها در باندهایی که نسخه‌ی سراسری آن‌ها معنی‌دار شده انجام گرفته و نتایج در شکل (۳) نشان داده شده است.

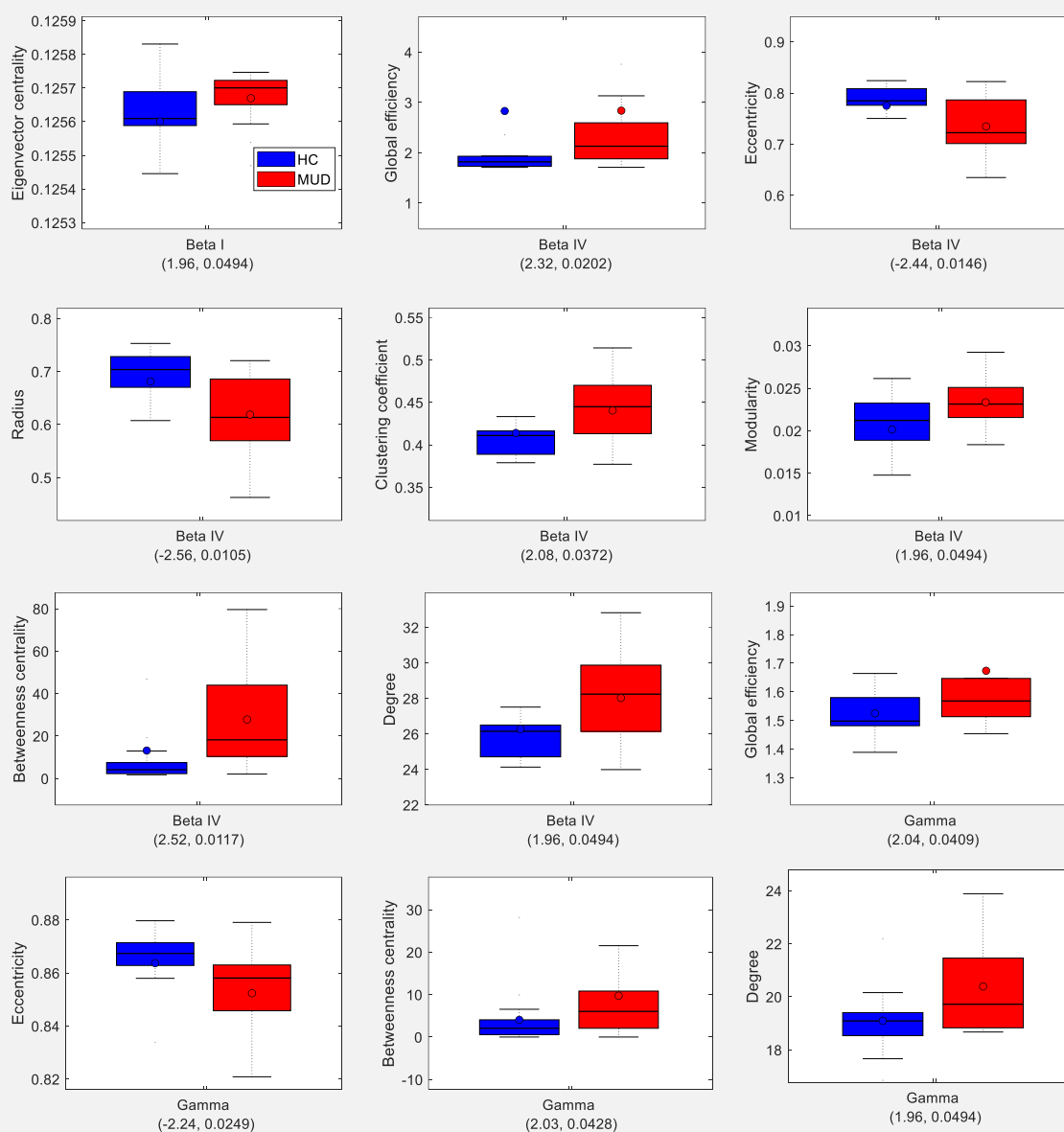
^۱ Endogenously-Driven Habits

^۲ Percept Binding

^۳ Motor And Executive Control

قدیمی‌تر که توسط نیوزون و تیاگاراچان برای الکل و مواد افیونی انجام شده، نتیجه‌ی مشابه یعنی تغییرات عمل‌کردی در باندهای فرانکس بالا گزارش شده است [۴۶، ۴۷].

چون با گذراندن دوره‌ی پرهیز و درمان، توان این دو باند کاهش یافته و احتمالاً این نواقص ناشی از مصرف مواد، رو به بهبودی برود [۴۵]. در بسیاری از مطالعات دیگر از جمله در کار مروری

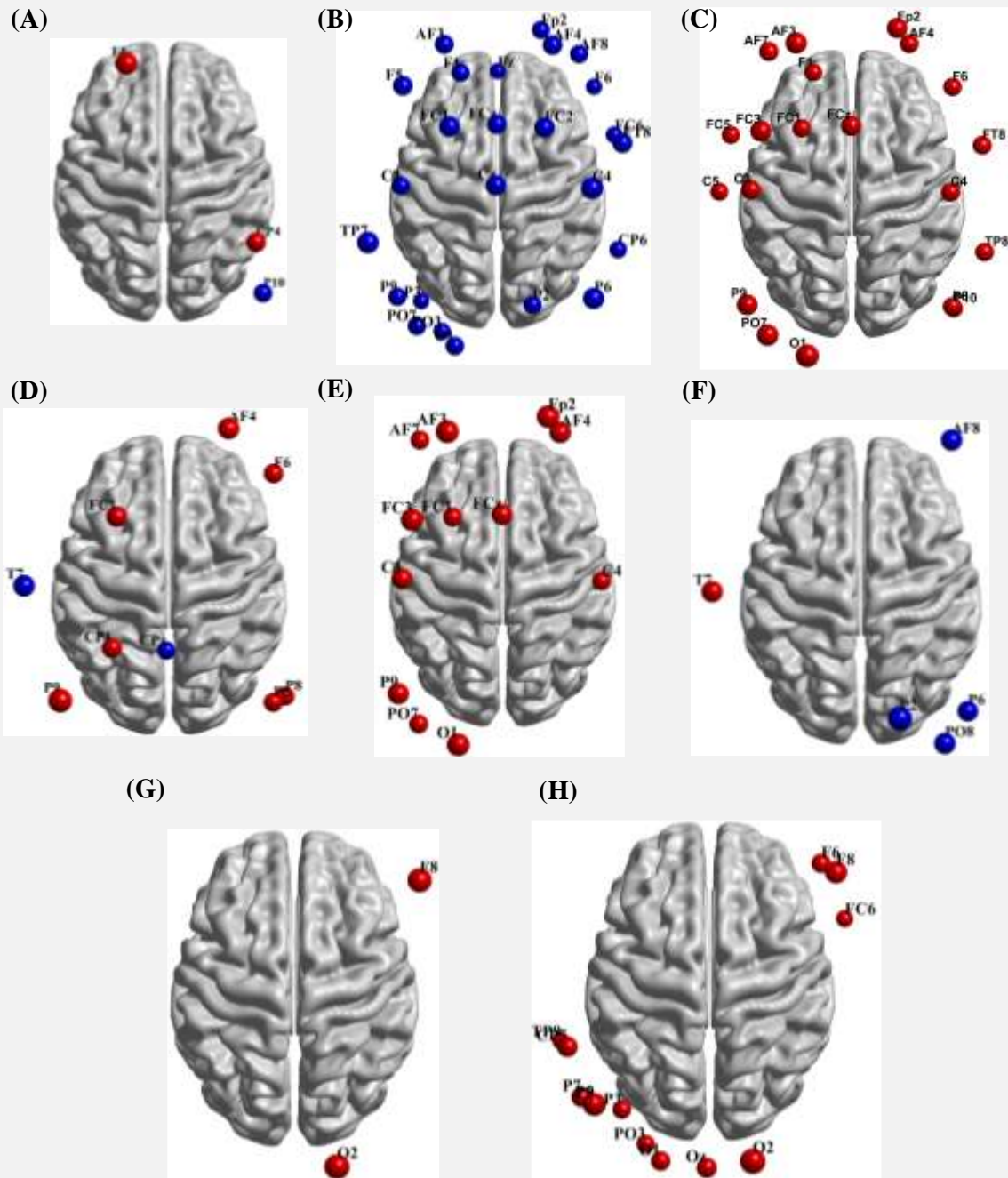


شکل (۲) - مقادیر معیارهای سراسری گراف معنی‌دار شده در جدول (۲) برای دو گروه MUD و HC، اعداد داخل پیرانتز زیر شکل هر نمودار جعبه‌ای به ترتیب از چپ به راست برابر مقدار آماره‌ی z و مقدار احتمال p است، خط مشکی داخل نمودار جعبه‌ای و دایره‌ی مشکی توخالی به ترتیب مقدار میانه و میانگین را نشان می‌دهد

بودن درجه برای گروه MUD در باند بتا ۴ ($p=0/01, z=1/965$) و گاما ($p=0/01, z=1/965$) نیز دلالت بر بیش‌ارتباطی^۱ بین نواحی مغزی این گروه نسبت به گروه HC دارد. افزایش درجه و تعداد ارتباطات محلی ممکن است نشان‌دهنده‌ی اختلال در پالایش شبکه (فرایند بهینه‌سازی ارتباطات مغزی) در باندهای فرانکس بالای گروه MUD باشد [۴۸].

بیش‌تر بودن ضریب خوشه‌بندی ($p=0/01, z=2/84$) و مدولار بودن ($p=0/018, z=1/965$) برای MUD در باند بتا ۴ ممکن است کاهش ویژگی تفکیک مغز به دلیل داشتن تعداد ارتباطات محلی بیش‌تر از تعداد عادی را نشان دهد [۴۸]. با توجه به شکل (۳-۳) می‌توان گفت که این خوشه‌بندی محلی غیرعادی بیش‌تر در بخش پیشانی مغز گروه MUD رخ داده است. بیش‌تر

^۱ Over-Connectivity



شکل (۳) - نتایج مقایسه‌ی معیارهای محلی، (A) مرکزیت بردار ویژه (بتا ۱)، (B) خروج از مرکز (بتا ۴)، (C) ضریب خوشه‌بندی، (D) مرکزیت بینابینی (بتا ۴)، (E) درجه (بتا ۴)، (F) خروج از مرکز (گاما)، (G) مرکزیت بینابینی (گاما) و (H) درجه (گاما)، فقط نتایج معنی‌دار ($p < 0.05$) نشان داده شده است، رنگ‌های قرمز و آبی برای مقادیر آماره‌ی Z مثبت و منفی است، اندازه‌ی الکترودها متناسب با مقدار آماره‌ی Z بوده یعنی هر چه مقدار Z بیش‌تر باشد اندازه‌ی الکترودها بزرگ‌تر است، رنگ قرمز/آبی بیان‌گر بیش‌تر/کم‌تر بودن معیار برای گروه MUD نسبت به گروه HC است

نتایج کارآمدی در باند بتا ۴ ($p = 0.009$, $z = -2/441$) و باند گاما ($p = 0.01$, $z = -2/243$) و شعاع در باند بتا ۴ ($p = 0.004$, $z = -2/56$) که از جنس فاصله هستند نیز این نتایج معیار کارآمدی را تایید می‌کنند زیرا معیار کارآمدی رابطه‌ی عکس با فاصله دارد به همین دلیل معیارهای خروج از مرکز و شعاع برای گروه MUD کم‌تر و معیار کارآمدی برای گروه MUD بیش‌تر است. شکل‌های (B-۳) و (G-۳) نیز نشان می‌دهند که خروج از مرکز در باند بتا ۴ در بخش‌های

نتایج کارآمدی در باند بتا ۴ ($p = 0.004$, $z = 2/322$) و باند گاما ($p = 0.016$, $z = 2/44$) می‌تواند نشان دهنده‌ی اختلال در یک‌پارچگی سراسری شبکه‌ی مغزی گروه MUD باشد. با توجه به این که ضریب خوشه‌بندی محلی و کارآمدی محلی نیز تا حد گسترده‌ای معادل هم هستند [۴۹] می‌توان گفت که برای گروه MUD معیار کارآمدی محلی در بخش پیشانی افزایش پیدا کرده است. نتایج معیارهای خروج از مرکز در باند بتا ۴

عادی و ظرفیت پردازشی آن‌ها بر این نواحی وارد شود که به نوبه خود موجب کاهش سرعت برقراری ارتباط و تبادل اطلاعات با نواحی دیگر می‌شود. هم‌چنین مرکزیت و در نتیجه بار پردازشی بیش از حد یک ناحیه می‌تواند در عمل کرد تخصصی که آن ناحیه دارد اختلال ایجاد کند. هم‌چنین برای الکتروود T7 نیز مقدار مرکزیت بینابینی برای گروه MUD کم شده است.

معیار درجه برای گروه MUD نسبت به گروه HC در باند بتا^۱ ($p=0/01, z=1/965$) و باند گاما ($p=0/01, z=1/965$) بیش‌تر است. مطابق شکل‌های (F-۳) و (J-۳) بیش‌تر تفاوت‌ها در مقدار درجه در نواحی پیشانی و آهیانه‌ای رخ داده است.

برای چندین نتیجه و با بررسی نتایج معیارها در سطح محلی (الکتروودها) به تفاوت در توپولوژی ارتباطات عمل‌کردی مغز گروه MUD در دو لوب اصلی پیشانی و آهیانه‌ای اشاره شده است. بسیاری از تحقیقات MUD نیز تفاوت‌ها در این دو لوب را گزارش کرده که می‌تواند باعث مشکل در تصمیم‌گیری، برنامه‌ریزی، حافظه‌ی کاری، حل مساله، حساسیت به لمس و درد، تمرکز و توجه و سرعت پردازش شود [۵۶-۶۰].

بسیاری از نتایج معنی‌دار مربوط به آنالیز معیارهای سراسری گراف در باند فرکانسی گاما یا بتا^۴ که خیلی نزدیک به گاما بوده مشاهده شده است. مطالعات نشان داده که فرکانس‌های باند گاما با ادراک، توجه، انتخاب محرک، فرایند حافظه و آگاهی آگاهانه مرتبط است [۶۱، ۶۲]. هم‌چنین این تفاوت‌ها به گونه‌ای است که بسیاری از معیارها برای MUD بیش‌تر از HC بوده و به نوعی بیش‌تر شدن ارتباطات و قدرت ارتباطات در MUD را نشان می‌دهد. افزایش غیرعادی ارتباطات در باند گاما ممکن است به معنای اختلال در کنترل شناختی در مورد توجه و نظارت بر خود باشد که می‌تواند در منظر تغییر توجه نسبت به محرک‌های مرتبط با مواد مخدر تفسیر شود [۶۳].

نتایج مربوط به همبستگی معیارهای سراسری معنی‌دار گراف با نمرات BIS، مدت زمان مصرف مواد و مدت زمان پرهیز کردن از مصرف مواد در جدول (۳) گزارش شده است. همبستگی معیارهای خروج از مرکز (بتا^۴)، شعاع (بتا^۴)، ضریب خوشه‌بندی (بتا^۴)، مرکزیت بینابینی (بتا^۴)، درجه (بتا^۴) و درجه (گاما) با نمرات تکانش‌گری BIS رابطه‌ی معنی‌داری داشته است. از این معیارها دو معیار اول عنوان شده دارای رابطه‌ی معنی‌دار منفی هستند. تمام نتایج همبستگی مثبت و منفی معنی‌دار ($p<0/025$) مربوط به نمرات BIS در توافق با نمرات z آماری ویلکاکسون متناظر خود در جدول (۳) است زیرا تکانش‌گری و در نتیجه نمرات BIS برای افراد MUD نسبت

پیشانی و آهیانه‌ای نیم‌کره‌ی چپ و در باند گاما در بخش آهیانه‌ای نیم‌کره‌ی راست برای گروه MUD کم‌تر است.

معیارهای کارآمدی و فاصله، یک‌پارچگی و جریان انتقال اطلاعات در سرتاسر شبکه را توصیف می‌کنند [۵۰]. بنابراین نتایج معیارهای کارآمدی و خروج از مرکز و شعاع می‌تواند نشان دهنده‌ی اختلال در یک‌پارچگی سراسری و انتقال اطلاعات در شبکه‌ی مغزی گروه MUD باشد. افزایش ضریب خوشه‌بندی و مدولاریتی و کارآمدی سراسری نشان دهنده‌ی افزایش ویژگی cliquishness شبکه‌های عمل‌کردی گروه MUD است که از ایده‌ی تعادل مختل شده بین یک‌پارچگی سراسری و تفکیک حمایت می‌کند. ویژگی cliquishness بدین معنی است که شبکه‌ی مغزی از چندین خوشه (زیرگراف) تشکیل شده که این خوشه‌ها با یک یا چند لینک به هم متصل هستند برای همین ضریب خوشه‌بندی و مدولاریتی (به دلیل داشتن ساختار خوشه‌ای) زیاد و کارآمدی سراسری نیز (به دلیل وجود لینک کوتاه بین خوشه‌ها) زیاد است [۴۹، ۵۱].

مرکزیت بردار ویژه در باند بتا^۱ برای گروه MUD بیش‌تر است ($p=0/018, z=1/965$). با بررسی شکل (A-۳) مشخص می‌شود که این معیار در الکتروود F1، P10 و CP4 برای گروه MUD بیش‌تر از گروه HC بوده و این بیش‌تر بودن برای الکتروود F1 بیش‌تر خود را نشان می‌دهد. این الکتروود در شکنج پیشانی بالاتر^۱ قرار دارد. تصور می‌شود که این شکنج به عمل‌کردهای شناختی بالاتر و به ویژه حافظه‌ی کاری^۲ کمک می‌کند [۵۲]. بنابراین با استفاده از نتیجه‌ی مرکزیت بردار ویژه و نتایج خروج از مرکز (شکل B-۳) و ضریب خوشه‌بندی (شکل C-۳) که نتایج الکتروود F1 را معنی‌دار پیدا کرده‌اند می‌توان گفت که حافظه‌ی کاری افراد MUD دچار اختلال شده است [۵۳]. مصرف مزمن مت‌آمفتامین باعث افزایش انتقال مهاری سیناپسی به نورون‌های هرمی در قشر جلوی مغز و در نتیجه نقص در حافظه‌ی کاری می‌شود [۵۴].

گروه MUD در مقایسه با گروه HC مرکزیت بینابینی بیش‌تری در باند فرکانسی بتا^۴ ($p=0/004, z=2/521$) و گاما ($p=2/025, z=2/025$) دارد. با توجه به نتایج محلی این معیار در شکل‌های (E-۳) و (I-۳) می‌توان مشاهده کرد که این رفتار غیرعادی در مرکزیت بینابینی بیش‌تر در نواحی پیشانی و آهیانه‌ای رخ داده است که می‌تواند نشان دهنده‌ی انعطاف‌پذیری کم‌تر در ارتباطات عمل‌کردی مربوط به این نواحی باشد [۵۵]. افزایش مرکزیت بینابینی می‌تواند کارآمدی انتقال اطلاعات را کاهش دهد زیرا به نوعی ممکن است بار پردازشی اضافه‌تر از حالت

^۱ Working Memory^۲ Superior Frontal Gyrus



زمان مصرف مواد رابطه‌ی همبستگی معنی‌دار با معیارهای گراف پیدا نشده است. شاید یک توجیه این باشد که مصرف مواد در طی یک مدت اثرات خود بر توپولوژی عمل‌کردی مغز را گذاشته و بعد از آن مدت، مصرف مواد دیگر اثرات چندان قابل توجهی بر توپولوژی ندارد چون زمان مصرف مواد برای اکثر افراد شرکت کننده در این تحقیق بین ۳-۱۵ سال بوده است (به جز سه نفر با ۲ سال و یک نفر با ۱ سال سابقه‌ی مصرف). در نتیجه شاید بتوان گفت که در طی این مدت ۳ سال یا حتی کم‌تر مصرف مواد، تغییرات توپولوژیکی قابل توجه رخ داده و بعد از آن زمان دیگر مصرف مواد موجب تغییرات زیاد توپولوژی عمل‌کردی سراسری مغز (کمی شده توسط معیارهای سراسری گراف جدول ۳) نمی‌شود.

به گروه HC بیش‌تر می‌باشد. در نتیجه انتظار می‌رود اگر معیار گرافی برای گروه MUD نسبت به گروه HC بیش‌تر/کم‌تر باشد (z آن مثبت/منفی باشد) همبستگی آن معیار با نمرات BIS نیز مثبت/منفی باشد. این توافق می‌تواند نشان دهنده‌ی اثر تغییرات توپولوژی سراسری شبکه‌ی مغزی بر رفتار تکانش‌گری گروه MUD باشد. معیار درجه در باند گاما با مدت زمان پرهیز از مصرف مواد همبستگی منفی معنی‌دار ($p < 0.028$) دارد. هر چقدر مدت زمان پرهیز کم‌تر باشد عمل‌کرد مغز افراد پرهیز کننده به افراد گروه MUD نزدیک‌تر بوده و از افراد گروه HC دورتر است. به همین دلیل معیاری از گراف که برای MUD نسبت به HC بیش‌تر است ($z > 0$) انتظار می‌رود با تعداد روز پرهیز رابطه‌ی همبستگی منفی ($r < 0$) داشته باشد. برای مدت

جدول (۳) - نتایج همبستگی نمرات پرسش‌نامه‌ی BIS مدت زمان مصرف مواد و مدت زمان پرهیز از مصرف مواد با معیارهای سراسری گراف که بین دو گروه MUD و HC متمایز کننده بوده گزارش شده است، دو مورد آخر فقط برای گروه MUD محاسبه شده است، برای همبستگی مقدار ضریب همبستگی r و مقدار احتمال p فراهم شده است، به منظور استنباط بهتر نتایج آنالیز آماری ویلکاکسون جدول (۲) برای معیارهای سراسری گراف با $p < 0.05$ نیز گزارش شده است

همبستگی معیار با زمان پرهیز از مصرف		همبستگی معیار با زمان مصرف		همبستگی با BIS		آنالیز آماری ویلکاکسون MUD و HC برای معیار سراسری گراف		
p	r	p	r	p	r	p	z	
۰/۳۷	۰/۲۵	۰/۲۵	۰/۳۳	۰/۵۲	۰/۱۲	۰/۰۱۸	۱/۹۶۵	مرکزیت بردار ویژه (بتا)
۰/۲	۰/۳۶	۰/۲	-۰/۳۶	۰/۴۵	۰/۱۴	۰/۰۰۴	۲/۳۲۲	کارآمدی (بتا)
۰/۱	-۰/۴۵	۰/۱۹	۰/۳۷	۰/۰۱۷	-۰/۴۲	۰/۰۰۹	-۲/۴۴۱	خروج از مرکز (بتا)
۰/۱۸	-۰/۳۷	۰/۲	۰/۳۶	۰/۰۰۷	-۰/۴۷	۰/۰۰۴	-۲/۵۶	شعاع (بتا)
۰/۲۳	۰/۳۴	۰/۰۹۴	-۰/۴۶	۰/۰۰۵	۰/۴۹	۰/۰۱	۲/۳۲۲	ضریب خوشه‌بندی (بتا)
۰/۸۲	-۰/۰۶	۰/۰۷	۰/۴۹	۰/۷۶	-۰/۰۶	۰/۰۱۸	۱/۹۶۵	مدولار بودن (بتا)
۰/۲۱	۰/۳۵	۰/۱۵	-۰/۴	۰/۰۲۵	۰/۴	۰/۰۰۴	۲/۵۲۱	مرکزیت بینابینی (بتا)
۰/۲۲	۰/۳۴۷	۰/۰۹۴	-۰/۴۶	۰/۰۰۴	۰/۵	۰/۰۱	۱/۹۶۵	درجه (بتا)
۰/۰۵۸	-۰/۵۲	۰/۰۹۴	-۰/۴۶	۰/۱۲	۰/۲۹	۰/۰۱۶	۲/۰۴۴	کارآمدی (گاما)
۰/۰۵۵	۰/۵۲۴	۰/۲۵	۰/۳۳	۰/۵	-۰/۱۳	۰/۰۱	-۲/۲۴۳	خروج از مرکز (گاما)
۰/۱۶	-۰/۳۹	۰/۱۵	-۰/۴۱	۰/۴	۰/۱۵	۰/۰۱۸	۲/۰۲۵	مرکزیت بینابینی (گاما)
۰/۰۲۸	-۰/۵۸	۰/۰۹۵	-۰/۴۶	۰/۰۱۶	۰/۴۲	۰/۰۱	۱/۹۶۵	درجه (گاما)

گزارش شده در جدول (۲) برای هر یک از دو گروه محاسبه شده و نتایج آماری p و مقدار همبستگی r برای دو گروه و فقط آن جفت معیارهایی در جدول (۴) گزارش گردیده که برای یک گروه معنی‌دار بوده ($p < 0.05$) و برای گروه دیگر معنی‌دار نبوده است ($p \geq 0.05$).

این امکان وجود دارد که جفت معیاری برای یک گروه همبستگی بالا و معنی‌داری داشته و برای گروه دیگر همبستگی آن‌ها پایین باشد که همین امر نیز می‌تواند نشان دهنده‌ی تفاوت در توپولوژی سراسری دو گروه MUD و HC باشد. برای بررسی این موضوع، همبستگی بین مقادیر ۱۲ معیار معنی‌دار

جدول (۴) - میزان همبستگی بین مقادیر معیارهای معنی‌دار گزارش شده در جدول (۲) برای هر گروه محاسبه شده و فقط نتایج همبستگی که برای یک گروه معنی‌دار بوده ($p < 0.05$) و برای گروه دیگر معنی‌دار نبوده ($p \geq 0.05$) ارائه شده است، برای همبستگی مقدار ضریب همبستگی r و مقدار احتمال p گزارش شده است

HC		MUD		جفت معیار با همبستگی بالا فقط برای یک گروه
p	r	p	r	
۰/۷۹	-۰/۰۶	۰/۰۱	۰/۶۳	مرکزیت بردار ویژه (بتا ۱)، مدولار بودن (بتا ۴)
۰/۰۱	-۰/۵۸	۰/۳۸	۰/۲۵	مرکزیت بردار ویژه (بتا ۱)، کارآمدی (گاما)
۰/۰۰۹	۰/۶۱	۰/۷۵	-۰/۰۹	مرکزیت بردار ویژه (بتا ۱)، خروج از مرکز (گاما)
۰/۰۰۱	-۰/۷۲	۰/۱۶	۰/۳۹	مرکزیت بردار ویژه (بتا ۱)، مرکزیت بینابینی (گاما)
<۱۰ ^{-۱۰}	-۰/۹۷	۰/۱۱	-۰/۴۴	کارآمدی (بتا ۴)، خروج از مرکز (بتا ۴)
<۱۰ ^{-۷}	-۰/۸۹	۰/۱۷	-۰/۳۸	کارآمدی (بتا ۴)، شعاع (بتا ۴)
<۱۰ ^{-۷}	۰/۹۲	۰/۲	۰/۳۶	کارآمدی (بتا ۴)، ضریب خوشه‌بندی (بتا ۴)
<۱۰ ^{-۴}	-۰/۷۷	۰/۷۴	-۰/۰۹	کارآمدی (بتا ۴)، مدولار بودن (بتا ۴)
<۱۰ ^{-۷}	۰/۹۲	۰/۱۷	۰/۳۸	کارآمدی (بتا ۴)، درجه (بتا ۴)
<۱۰ ^{-۵}	۰/۸۱	۰/۱۳	۰/۴۲	مدولار بودن (بتا ۴)، خروج از مرکز (بتا ۴)
<۱۰ ^{-۴}	۰/۷۸	۰/۱۳	۰/۴۲	مدولار بودن (بتا ۴)، شعاع (بتا ۴)
<۱۰ ^{-۶}	-۰/۸۷	۰/۰۸	-۰/۴۸	مدولار بودن (بتا ۴)، ضریب خوشه‌بندی (بتا ۴)
۰/۰۰۲	-۰/۶۸	۰/۵	-۰/۱۹	مدولار بودن (بتا ۴)، مرکزیت بینابینی (بتا ۴)
<۱۰ ^{-۶}	-۰/۸۶	۰/۰۹	-۰/۴۶	مدولار بودن (بتا ۴)، درجه (بتا ۴)
۰/۱۳	۰/۳۷	۰/۰۰۴	۰/۷۱	درجه (گاما)، کارآمدی (گاما)
۰/۱۱	-۰/۳۹	۰/۰۰۰۱	-۰/۸۵	درجه (گاما)، خروج از مرکز (گاما)
۰/۸۳	-۰/۰۵	۰/۰۴۸	۰/۵۳	درجه (گاما)، مرکزیت بینابینی (گاما)

و تشکیل اجتماع جدید جبران کند. با این حال این فرایند جبرانی ممکن است به طور کامل موثر نباشد. مورد دوم این که در دو مورد مرکزیت بردار ویژه (بتا ۱)، کارآمدی (گاما) و مرکزیت بردار ویژه (بتا ۱)، مرکزیت بینابینی (گاما) همبستگی برای گروه HC به طور معنی‌داری منفی بوده در حالی که برای گروه MUD مثبت نسبتاً زیاد است. این نتایج نشان می‌دهد که شبکه‌های مغزی افراد مبتلا به MUD ممکن است ساختار سلسله‌مراتبی بیشتری را نشان دهند، با تعداد کمی گره مرکزی که جریان اطلاعات را کنترل می‌کنند. در واقع استفاده از مت‌آمفتامین ممکن است الگوهای اتصال طبیعی مغز را مختل کرده و منجر به ساختار شبکه‌ی متمرکزتر شده باشد که در آن تعداد محدودی نواحی مغزی که مهم بوده (مرکزیت بردار ویژه‌ی بیش‌تر) پل ارتباطی (مرکزیت بینابینی بالاتر) بین نواحی مغزی بوده و انتقال اطلاعات را انجام می‌دهند. ساختار سلسله‌مراتبی شبکه‌ی مغزی می‌تواند توانایی مغز را برای انطباق با شرایط یا چالش‌های متغیر محدود کند. در نتیجه، مشکلات در عمل‌کرد اجرایی، حل مساله و تصمیم‌گیری رخ می‌دهد، عمل‌کردهای شناختی که اغلب در افراد مبتلا به MUD مختل شده است [۵۶-۶۰]. این نتایج در کنار نتایج

حداقل دو نکته در این جدول برجسته‌تر به نظر می‌رسد. اول این که از ۱۷ جفت معیار گزارش شده، گروه MUD فقط در ۴ مورد دارای $p < 0.05$ بوده (که دو مورد آن نیز در حد ۰/۰۱ به بالا است) اما گروه HC در ۱۳ مورد دیگر همبستگی معنی‌دار داشته که ۹ مورد آن بسیار قابل توجه ($p < 1e-5$) بوده است. همبستگی منفی بین کارآمدی و مدولاریتی گروه HC در مقایسه با همبستگی نزدیک به صفر این دو معیار برای گروه MUD را با توجه به بیش‌تر بودن قابل توجه مقدار این دو معیار برای گروه MUD در مقایسه با گروه HC شاید بتوان این‌طور تفسیر کرد که یک همبستگی منفی بین کارآمدی و مدولار بودن در HC یک ساختار شبکه‌ی متعادل را نشان می‌دهد که در آن افزایش مقدار ارتباط با تشکیل اجتماع^۱ متمایز همراه نیست. عدم وجود همبستگی بین کارآمدی و مدولار بودن می‌تواند نشان دهنده‌ی این موضوع باشد که ارتباط بین این دو معیار در گروه‌های MUD ممکن است پیچیده‌تر و شامل عوامل متعددی شود که توسط یک تحلیل همبستگی ساده به دست نمی‌آید. در مورد بیش‌تر بودن این دو معیار برای MUD نسبت به HC نیز شاید بتوان گفت که مغز گروه MUD ممکن است در تلاش باشد تا اثرات مصرف مت‌آمفتامین را با افزایش ارتباط

^۱ Community

- [2] Zhou, Y., Tang, J., Sun, Y., Yang, W. F. Z., Ma, Y., Wu, Q., ... & Liao, Y. (2022). A brainnetome atlas-based methamphetamine dependence identification using neighborhood component analysis and machine learning on functional MRI data. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 958437.
- [3] Nestor, L. J., Ghahremani, D. G., & London, E. D. (2023). Reduced neural functional connectivity during working memory performance in methamphetamine use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 243, 109764.
- [4] Prakash, M. D., Tangalakis, K., Antonipillai, J., Stojanovska, L., Nurgali, K., & Apostolopoulos, V. (2017). Methamphetamine: effects on the brain, gut and immune system. *Pharmacological research*, 120, 60-67.
- [5] Brett, J., Knock, E., Korthuis, P. T., Liknaitzky, P., Murnane, K. S., Nicholas, C. R., ... & Stauffer, C. S. (2023). Exploring psilocybin-assisted psychotherapy in the treatment of methamphetamine use disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1123424.
- [6] Ghaderi, S., Rad, J. A., Hemami, M., & Khosrowabadi, R. (2024). Dysfunctional feedback processing in male methamphetamine abusers: Evidence from neurophysiological and computational approaches. *Neuropsychologia*, 108847.
- [7] Bach, P., Hayashi, K., Milloy, M. J., Nosova, E., Kerr, T., Wood, E., & Fairbairn, N. (2020). Characterising the increasing prevalence of crystal methamphetamine use in Vancouver, Canada, from 2006–2017: A gender-based analysis. *Drug and alcohol review*, 39(7), 932-940.
- [8] Edinoff, A. N., Thompson, E., Merriman, C. E., Alvarez, M. R., Alpaugh, E. S., Cornett, E. M., ... & Kaye, A. D. (2022). Oxytocin, a novel treatment for methamphetamine use disorder. *Neurology international*, 14(1), 186-198.
- [9] Siefried, K. J., Acheson, L. S., Lintzeris, N., & Ezard, N. (2020). Pharmacological treatment of methamphetamine/amphetamine dependence: a systematic review. *CNS drugs*, 34(4), 337-365.
- [10] Li, X., Cong, J., Liu, K., Wang, P., Sun, M., & Wei, B. (2023). Aberrant intrinsic functional brain topology in methamphetamine-dependent individuals after six-months of abstinence. *Mathematical biosciences and engineering: MBE*, 20(11), 19565-19583.
- [11] Ghaderi, S., Hemami, M., Khosrowabadi, R., & Rad, J. A. (2024). The role of reinforcement learning in shaping the decision policy in methamphetamine use disorders. *Journal of choice modelling*, 50, 100469.
- [12] Jiang, P., Sun, J., Zhou, X., Lu, L., Li, L., Xu, J., ... & Gong, Q. (2022). Dynamics of intrinsic whole-brain functional connectivity in abstinent males with methamphetamine use

ضرب خوشه‌بندی و مدولاریتی، درجه و مرکزیت بینابینی جدول (۲) و در کنار نتایج معیارهای مبتنی بر فاصله‌ی جدول (۲) یعنی شعاع و خروج از مرکز نیز ممکن است به نوعی همان تفسیر پاراگراف‌های ابتدایی این بخش مبنی بر افزایش ویژگی cliquishness در گروه MUD را تایید کند که cliquishness. گره‌های مرکزی همان گره‌هایی می‌توانند باشند که چندین خوشه‌ی کوچک و متمرکز را به هم وصل کرده (مرکزیت بردار ویژه‌ی بالا) و به نوعی پل ارتباطی (مرکزیت بینابینی بالا) بین گره‌های درون و بین خوشه‌های هستند. نتایج همبستگی بین مرکزیت بردار ویژه و مدولاریتی جدول (۴) برای گروه MUD نیز بیان‌گر آن است که اگر برای فردی مرکزیت بردار ویژه بیشتر باشد (گره‌های با اهمیت بیشتر ارتباط قوی‌تری با گره‌های با اهمیت بیشتر دارند) مدولاریتی شبکه‌های مغزی آن نیز بیشتر است (اهمیت به نوعی مجموع قدرت ارتباطاتی است که یک گره با گره‌های دیگر در گراف دارد). این مرکزیت بردار ویژه شاید به دلیل وجود گره‌های مرکزی باشد که پل ارتباطی بین خوشه‌های مختلف هستند. البته برای اثبات این مطالب نیاز به داده‌های بیشتر و طراحی تکلیف و پژوهشی جدا است که می‌تواند به عنوان کارهای آینده در نظر گرفته شود.

۴- نتیجه‌گیری

در این مطالعه داده‌ی rEEG از ۱۴ نفر مصرف‌کننده‌ی مواد مت‌آمفتامین و ۱۷ نفر کنترل ثبت گردیده است. معیارهای سراسری گراف به منظور بررسی تغییرات توپولوژیکی مغز گروه MUD در مقایسه با گروه HC مورد استفاده قرار گرفته است. مقایسه‌ی معیارها در ۹ باند فرکانسی شناخته شده‌ی داده‌های EEG صورت گرفته است. بیش‌ترین تغییرات در باندهای فرکانس بالا یعنی باندهای بتا (۲۵-۳۰ هرتز) و گاما (۳۰-۴۵ هرتز) مشاهده شده است. تغییرات مشاهده شده ممکن است نشان دهنده‌ی برهم خوردن تعادل بین خصوصیات تفکیک و یک‌پارچگی عمل‌کردی مغز گروه MUD باشد. هم‌چنین نتایج همبستگی با نمرات BIS نشان داده که تغییرات توپولوژیکی ممکن است با تکانش‌گری افراد مصرف‌کننده‌ی مواد مرتبط باشد. با توجه به نتایج می‌توان نتیجه گرفت که معیارهای سراسری گراف می‌توانند ابزارهای مفیدی برای بررسی تغییرات توپولوژیکی مغز افراد مصرف‌کننده‌ی مت‌آمفتامین فراهم آورند.

۵- مراجع

- [1] Qie, X., Wen, D., Guo, H., Xu, G., Liu, S., Shen, Q., ... & Ma, C. (2017). Endoplasmic reticulum stress mediates methamphetamine-induced blood-brain barrier damage. *Frontiers in pharmacology*, 8, 286058.



- review. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 169.
- [24] Khajehpour, H., Mohagheghian, F., Ekhtiari, H., Makkiabadi, B., Jafari, A. H., Eqlimi, E., & Harirchian, M. H. (2019). Computer-aided classifying and characterizing of methamphetamine use disorder using resting-state EEG. *Cognitive Neurodynamics*, 13(6), 519-530.
- [25] Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., Kivisaari, R., Autti, T., Borisov, S., Puuskari, V., ... & Kähkönen, S. (2007). Opioid withdrawal results in an increased local and remote functional connectivity at EEG alpha and beta frequency bands. *Neuroscience research*, 58(1), 40-49.
- [26] Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., Kivisaari, R., Autti, T., Borisov, S., Puuskari, V., ... & Kähkönen, S. (2006). Increased local and decreased remote functional connectivity at EEG alpha and beta frequency bands in opioid-dependent patients. *Psychopharmacology*, 188, 42-52.
- [27] Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., Kivisaari, R., Autti, T., Borisov, S., Puuskari, V., ... & Kähkönen, S. (2009). Methadone restores local and remote EEG functional connectivity in opioid-dependent patients. *International Journal of Neuroscience*, 119(9), 1469-1493.
- [28] de Vico Fallani, F., Richiardi, J., Chavez, M., & Achard, S. (2014). Graph analysis of functional brain networks: practical issues in translational neuroscience. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1653), 20130521.
- [29] Fornito, A., Zalesky, A., & Bullmore, E. (2016). *Fundamentals of brain network analysis*. Academic press.
- [30] Yan, C., Yang, X., Yang, R., Yang, W., Huang, S., & Liu, J. (2021). Treatment response prediction and individualized identification of short-term abstinence methamphetamine dependence using brain graph metrics. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 583950.
- [31] Yan, C., Yang, X., Yang, R., Yang, W., Huang, S., & Liu, J. (2021). Treatment response prediction and individualized identification of short-term abstinence methamphetamine dependence using brain graph metrics. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 583950.
- [32] Mansoory, M. S., Oghabian, M. A., Jafari, A. H., & Shahbabaie, A. (2017). Analysis of resting-state fMRI topological graph theory properties in methamphetamine drug users applying box-counting fractal dimension. *Basic and Clinical Neuroscience*, 8(5), 371.
- [33] Li, Y., Cheng, P., Liang, L., Dong, H., Liu, H., Shen, W., & Zhou, W. (2022). Abnormal resting-state functional connectome in methamphetamine-dependent patients and its application in machine-learning-based classification. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 1014539.
- disorder. *Drug and Alcohol Dependence Reports*, 3, 100065.
- [13] Gong, Q., Kendrick, K. M., & Lu, L. (2021). Psychoradiology: A new era for neuropsychiatric imaging. *Psychoradiology*, 1(1), 1-2.
- [14] Liu, Y., Chen, Y., Fraga-González, G., Szpak, V., Laverman, J., Wiers, R. W., & Richard Ridderinkhof, K. (2022). Resting-state EEG, substance use and abstinence after chronic use: A systematic review. *Clinical EEG and Neuroscience*, 53(4), 344-366.
- [15] Ipser, J. C., Uhlmann, A., Taylor, P., Harvey, B. H., Wilson, D., & Stein, D. J. (2018). Distinct intrinsic functional brain network abnormalities in methamphetamine-dependent patients with and without a history of psychosis. *Addiction Biology*, 23(1), 347-358.
- [16] Mansoory, M. S., Sharini, H., Behboudi, M., Farnia, V., Khodamoradi, M., & Alikhani, M. (2020). Resting-state effective connectivity in the motive circuit of methamphetamine users: A case controlled fMRI study. *Behavioural brain research*, 383, 112498.
- [17] Mansoory, M. S., Oghabian, M. A., Jafari, A. H., & Shahbabaie, A. (2017). Analysis of resting-state fMRI topological graph theory properties in methamphetamine drug users applying box-counting fractal dimension. *Basic and Clinical Neuroscience*, 8(5), 371.
- [18] Jiang, P., Sun, J., Zhou, X., Lu, L., Li, L., Huang, X., Gong, Q. (2021). Functional connectivity abnormalities underlying mood disturbances in male abstinent methamphetamine abusers. *Human brain mapping*, 42(11), 3366-3378.
- [19] Kohno, M., Okita, K., Morales, A. M., Robertson, C. L., Dean, A. C., Ghahremani, D. G., ... & London, E. D. (2016). Midbrain functional connectivity and ventral striatal dopamine D2-type receptors: link to impulsivity in methamphetamine users. *Molecular psychiatry*, 21(11), 1554-1560.
- [20] Luo, D., He, W., Shen, D., Tang, B., Tao, H., Tang, Q., ... & Li, J. (2024). Alterations in the brain functional network of abstinent male individuals with methamphetamine use disorder. *Cerebral Cortex*, 34(2), bhad523.
- [21] Liu, Y., Chen, Y., Fraga-González, G., Szpak, V., Laverman, J., Wiers, R. W., & Richard Ridderinkhof, K. (2022). Resting-state EEG, substance use and abstinence after chronic use: A systematic review. *Clinical EEG and Neuroscience*, 53(4), 344-366.
- [22] Hu, B., Dong, Q., Hao, Y., Zhao, Q., Shen, J., & Zheng, F. (2017). Effective brain network analysis with resting-state EEG data: a comparison between heroin abstinent and non-addicted subjects. *Journal of neural engineering*, 14(4), 046002.
- [23] Jeong, H. F. H., & Yuan, Z. (2017). Resting-state neuroimaging and neuropsychological findings in opioid use disorder during abstinence: a

- review of resting state studies. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 521.
- [48] Ye A. X., Leung R. C., Schafer C. B., Taylor M. J., Doesburg S. M. (2014). Atypical resting synchrony in autism spectrum disorder. *Human brain mapping*, 35(12), 6049–6066. <https://doi.org/10.1002/hbm.22604> PMID: 25116896.
- [49] Onnela, J. P., Saramäki, J., Kertész, J., & Kaski, K. (2005). Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks. *Physical Review E*, 71(6), 065103.
- [50] Sporns, O. (2016). *Networks of the Brain*. MIT press.
- [51] Roberts, F. S., & Spencer, J. H. (1971). A characterization of clique graphs. *Journal of Combinatorial Theory, Series B*, 10(2), 102-108.
- [52] Boisgueheneuc, F. D., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., ... & Dubois, B. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*, 129(12), 3315-3328.
- [53] Nestor, L. J., Ghahremani, D. G., & London, E. D. (2023). Reduced neural functional connectivity during working memory performance in methamphetamine use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 243, 109764.
- [54] Armenta-Resendiz, M., Assali, A., Tsvetkov, E., Cowan, C. W., & Lavin, A. (2022). Repeated methamphetamine administration produces cognitive deficits through augmentation of GABAergic synaptic transmission in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 47(10), 1816-1825.
- [55] Chen, H., Deng, K., Zhang, Y., Jiang, X., & Wang, Y. (2023). Higher betweenness and degree centrality in the frontal and cerebellum cortex of Meige's syndrome patients than hemifacial spasm patients. *NeuroReport*, 34(2), 102-107.
- [56] Jan, R. K., Kydd, R. R., & Russell, B. R. (2012). Functional and structural brain changes associated with methamphetamine abuse. *Brain sciences*, 2(4), 434-482.
- [57] Guerin, A. A., Bonomo, Y., Lawrence, A. J., Baune, B. T., Nestler, E. J., Rossell, S. L., & Kim, J. H. (2019). Cognition and related neural findings on methamphetamine use disorder: insights and treatment implications from schizophrenia research. *Frontiers in psychiatry*, 10, 491675.
- [58] Luo, D., He, W., Shen, D., Tang, B., Tao, H., Tang, Q., ... & Li, J. (2024). Alterations in the brain functional network of abstinent male individuals with methamphetamine use disorder. *Cerebral Cortex*, 34(2), bhad523.
- [59] Edinoff, A. N., Kaufman, S. E., Green, K. M., Provenzano, D. A., Lawson, J., Cornett, E. M., ... & Kaye, A. D. (2022). Methamphetamine use: a narrative review of adverse effects and related toxicities. *Health Psychology Research*, 10(3).
- [34] Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: theory and practice*. MIT press.
- [35] Wilcoxon, F. (1992). Individual comparisons by ranking methods. In *Breakthroughs in statistics: Methodology and distribution* (pp. 196-202). New York, NY: Springer New York.
- [36] Barratt, E. S. (1975). Barratt impulsiveness scale. *ETS m* 1975.
- [37] Massah, O., Rafiey, H., Shariatirad, S., Radfar, S. R., Ahounbar, E., & Farhoudian, A. (2019). The validity and reliability of the Persian Version of the Leeds Dependence Questionnaire. *Iranian Rehabilitation Journal*, 17(2), 91-96.
- [38] Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, 134(1), 9-21.
- [39] Hardmeier, M., Hatz, F., Bousleiman, H., Schindler, C., Stam, C. J., & Fuhr, P. (2014). Reproducibility of functional connectivity and graph measures based on the phase lag index (PLI) and weighted phase lag index (wPLI) derived from high resolution EEG. *PLoS one*, 9(10), e108648.
- [40] Haufe, S., Nikulin, V. V., Müller, K. R., & Nolte, G. (2013). A critical assessment of connectivity measures for EEG data: a simulation study. *NeuroImage*, 64, 120-133.
- [41] Talesh, A., Zarei, A., Yazdi-Ravandi, S., Ghaleiha, A., Shamsaei, F., Matinnia, N., ... & Khosrowabadi, R. (2023). Balance-energy of resting state network in obsessive-compulsive disorder. *Scientific Reports*, 13(1), 10423.
- [42] Rubinov, M., Kötter, R., Hagmann, P., & Sporns, O. (2009). Brain connectivity toolbox: a collection of complex network measurements and brain connectivity datasets. *NeuroImage*, 47, S169.
- [43] Cohen, J. R., & D'Esposito, M. (2016). The segregation and integration of distinct brain networks and their relationship to cognition. *Journal of Neuroscience*, 36(48), 12083-12094.
- [44] Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia & analgesia*, 126(5), 1763-1768.
- [45] Bel-Bahar, T. S., Khan, A. A., Shaik, R. B., & Parvaz, M. A. (2022). A scoping review of electroencephalographic (EEG) markers for tracking neurophysiological changes and predicting outcomes in substance use disorder treatment. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 995534.
- [46] Li, D. X., Zhou, X. Y., Lin, Q. Q., Wu, Y., Hu, C., Shen, Z. H., & Wang, Y. G. (2023). Increased EEG gamma power under exposure to drug-related cues: a translational index for cue-elicited craving in METH-dependent individuals. *BMC psychiatry*, 23(1), 367.
- [47] Newson, J. J., & Thiagarajan, T. C. (2019). EEG frequency bands in psychiatric disorders: a



- [62] Jensen, O., Kaiser, J., & Lachaux, J. P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in neurosciences*, 30(7), 317-324.
- [63] Ahmadlou, M., Ahmadi, K., Rezaade, M., & Azad-Marzabadi, E. (2013). Global organization of functional brain connectivity in methamphetamine abusers. *Clinical neurophysiology*, 124(6), 1122-1131.

- [60] Farhadian, M., Akbarfahimi, M., Abharian, P. H., Hosseini, S. G., & Shokri, S. (2017). Assessment of executive functions in methamphetamine-addicted individuals: Emphasis on duration of addiction and abstinence. *Basic and Clinical Neuroscience*, 8(2), 147.
- [61] Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual review of neuroscience*, 32(1), 209-224.