

Research Article

Functional connectivity alterations of orbitofrontal cortex in chronic insomnia

R. Ahmadi¹, S. Rahimi¹, Kh. Noori², M. Rostam Pour²,
H. Khazaei², M. Tahmasian^{3*}

1. Faculty of Education & Psychology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

2. Sleep Disorders Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

3. Institute of Medical Science and Technology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran. Email: m_tahmasian@sbu.ac.ir

Abstract

Aim: Many neuroimaging studies have been done, to illustrate neuropathology of chronic insomnia, as one of the most common psychological disorders. Recent studies, emphasis on the role of orbitofrontal cortex. But the functional connectivity of OFC hasn't been studied yet. To the best of our knowledge, it is the first study to discuss about it. **Methods:** In a case-control study, functional connectivity of OFC with whole brain was carried out to compare the functional connectivity alterations of this region between forty-two chronic insomnia patients, obtained at sleep disorders research center in Kermanshah university of medical sciences, and fifty-two healthy controls without sleep problems. Additionally, Pittsburgh Sleep Quality Index and nocturnal polysomnography was taken from subjects. **Results:** Patients showed decreased inter-functional connectivity of right OFC and intra functional connectivity of right OFC with right frontal pole, right insular cortex, right and left inferior frontal gyrus, left middle temporal gyrus and right frontal operculum cortex. Additionally, the functional connectivity of right OFC with precentral gyrus was increased in patients compared with controls ($p < 0.05$ corrected for multiple comparisons). Above mentioned alterations were significantly correlated with subjective sleep quality. **Conclusion:** Our results show functional connectivity alterations of OFC in patients in comparison to healthy controls and these changes are correlated with subjective sleep quality. Therefore, this cortex can discuss some signs of chronic insomnia and even same neuropathology with depression.

Key words: chronic insomnia, functional connectivity, neuroimaging, prefrontal cortex

تغییرات ارتباطات عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی مغز در اختلال

بی‌خوابی مزمن

ریحانه احمدی^۱، سما رحیمی جعفری^۱، خدیجه نوری^۲، معصومه رستم‌پور^۲،

حبیب‌الله خزایی^۲، مسعود طهماسیان^{۳*}

۱. دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲. مرکز تحقیقات اختلالات خواب، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۳. پژوهشکده علوم و فناوری‌های پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران. ایمیل: m_tahmasian@sbu.ac.ir

چکیده

هدف: اختلال بی‌خوابی مزمن، به عنوان یکی از شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی، تاکنون مکانیسم عصبی آن کاملاً شناخته نشده است. برخی از مطالعات جدید بر نقش قشر حدقه‌ای پیشانی در اختلال بی‌خوابی مزمن تأکید کرده‌اند، اما تاکنون ارتباط عملکردی این منطقه با دیگر نواحی مغز بررسی نشده است. **روش:** این مطالعه تحلیلی و مورد-شاهدی با روش تصویربرداری مغناطیسی رزونانس عملکردی (fMRI) در حالت استراحت انجام شده است. با روش نمونه‌گیری در دسترس، ۴۲ فرد مبتلا به این اختلال از کلینیک خواب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و ۵۲ مورد سالم در این مطالعه وارد شدند. همچنین، پلی‌سومنوگرافی شبانه و پرسشنامه شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ از آن‌ها گرفته شد. ارتباط عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی با تمام واکسل‌های مغز در دو گروه بیمار و سالم محاسبه و مقایسه گردید. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که در بیماران مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن در مقایسه با گروه سالم، ارتباط عملکردی درون‌زاد این قشر کاهش و با شکنج پایینی چپ قشر پیشانی، قشر جلویی اپرکالم راست، اینسولا راست و شکنج گیجگاهی میانی چپ کاهش یافته، و همچنین ارتباط عملکردی این قشر با شکنج پیش مرکزی افزایش یافته است ($p < 0.05$ اصلاح‌شده برای مقایسه‌های مکرر). تغییرات ارتباطات عملکردی مذکور نیز با کیفیت خواب رابطه معنی‌داری دارد. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه حاکی از ارتباط عملکردی مختل قشر حدقه‌ای پیشانی با دیگر نواحی مغز و ارتباط آن با شاخص‌های کیفیت خواب است که می‌تواند تبیین‌کننده بخش مهمی از آسیب‌شناسی عصبی این اختلال باشد.

کلید واژه‌ها: اختلال بی‌خوابی مزمن، ارتباط عملکردی، تصویربرداری مغزی، قشر حدقه‌ای پیشانی

مقدمه

اختلال بی‌خوابی مزمن^۱ به‌عنوان یکی از شایع‌ترین اختلال‌های روان‌پزشکی، که به‌طور متوسط حدود ۱۰ درصد جمعیت را درگیر می‌کند، به‌صورت مشکل در شروع‌کردن و حفظ‌تداوم و نگهداری خواب تعریف می‌شود (گنگ و همکاران، ۲۰۱۹). همچنین با علائم بالینی مثل خستگی روزانه، مشکلات خلقی، مشکل در تمرکز و مشکلات حافظه همراه است. اختلال بی‌خوابی مزمن منجر به کاهش کیفیت زندگی و مشکل در تصمیم‌گیری‌ها، حل مسئله و پریشانی ذهنی فرد می‌شود. افزون بر این، طبق گزارشی در آمریکا این مشکل منجر به بروز اختلال‌هایی در انجام وظایف کاری نیز می‌شود (مورین و همکاران، ۲۰۱۵). مطالعات قبلی نشان می‌دهند که این اختلال همبودی قابل توجهی با برخی از دیگر اختلال‌های روان‌پزشکی مثل افسردگی (شیل، ۲۰۲۰؛ باقرزاده ازباری، ۲۰۱۹)، افسردگی پس از زایمان (امامیان، خزایی، اوکن، طهماسیان و سپهری، ۲۰۱۹)، اختلال‌های اضطرابی (ون‌میل، هوگندیگ، وگلزنگز، ون‌دیک و پنینکس، ۲۰۱۰)، اختلال استرس پس از سانحه (طهماسیان و همکاران، ۲۰۱۷)، آلزایمر (وو، چن و جین، ۲۰۱۰)، اختلال‌های خوردن و اختلال وسواس فکری عملی (ریمان، ۲۰۱۷) دارد. آسیب‌شناسی عصبی این اختلال بر تغییرات ساختاری و عملکردی مناطق مغزی متعددی تأکید می‌کند (خزایی و همکاران، ۲۰۱۷)؛ هر چند که شناخت دقیق مکانیسم‌های عصبی این اختلال همچنان نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

تغییرات ساختاری متعددی تاکنون در اختلال بی‌خوابی مزمن گزارش شده‌اند. در یک مطالعه اندازه‌گیری مبتنی بر واکسل^۲ به نقش مناطق زاویه‌ای چپ، گیجگاهی میانی^۳ چپ، فوقانی دو طرفه پیشانی^۴، فوزیفورم^۵ چپ، شکنج پس‌مرکزی^۶ دو طرفه، تالاموس^۷ و هایپوکمپ^۸ راست اشاره شده است (گراو ریورا و همکاران، ۲۰۲۰). افزون بر این در یک مطالعه اندازه‌گیری مبتنی بر واکسل دیگر نیز نشان داده شد که افراد مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن در مقایسه با گروه شاهد در آزمون‌هایی که مبتنی بر تصمیم‌گیری هستند، عملکرد ضعیف‌تری نشان می‌دهند که این

1. Chronic insomnia
1. voxel-based morphometry
3. middle temporal gyrus
4. frontal cortex

5. fusiform
6. post central gyrus
7. thalamus
8. hippocampus

یافته با کاهش حجم ماده خاکستری در قشر حدقه‌ای پیشانی رابطه دارد (آلتنا، ورنکن، ون‌درورف، ون‌دن‌هیوول و ون‌سومرن، ۲۰۱۰).

مطالعات عملکردی هم بر نقش مناطق مغزی متعددی اشاره می‌کنند. بر اساس یک مطالعه تصویربرداری مغناطیسی رزونانس عملکردی^۱ قشر حدقه‌ای پیشانی دوطرفه با بخش شکمی اینسولا قدامی راست ارتباط مؤثر منفی دارند (لی و همکاران، ۲۰۱۸). همچنین داده‌های مستحکمی پیرامون رابطه قشر پیش‌پیشانی^۲ میانی با عملکرد شناختی^۳ سراسری مختل وجود دارد (پنگ و همکاران، ۲۰۱۸). افزون بر این در یک مطالعه^۴ توموگرافی با انتشار پوزیترون^۴ نقش مناطق مغز میانی، مخچه، تالاموس قدامی، قشر سینگولیت^۵ قدامی، قشر حدقه‌ای پیشانی و اینسولا^۶ قدامی مورد تأکید قرار گرفته است (یاکارینو و همکاران، ۲۰۱۸).

به‌طور خلاصه طبق یافته‌های ساختاری و عملکردی تصویربرداری از مغز، مناطق مختلف قشر پیشانی در تبیین بخشی از سبب‌شناسی عصبی اختلال بی‌خوابی مزمن نقش دارند. افزون بر این، در فراتحلیل طهماسیان و همکاران (۲۰۱۸) نیز نقش قشر حدقه‌ای پیشانی در اختلال بی‌خوابی مزمن مورد تأکید قرار گرفته است. بنابراین، از آنجایی که بر اساس مطالعات پیشین حجم ماده خاکستری در قشر حدقه‌ای پیشانی در افراد مبتلا کاهش یافته (آلتنا و همکاران، ۲۰۱۰) و با اذعان به اینکه این ناحیه از مغز در تکالیف پیچیده‌ای مثل حل مسئله و تصمیم‌گیری که در بیماران مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن نیز دچار اختلال است (گراو ریورا و همکاران، ۲۰۲۰) درگیر می‌شود، می‌توان گفت که نقش عملکردی این منطقه و ارتباط آن با سایر نواحی مغز باید مورد مطالعه قرار گیرد. در همین راستا، مطالعه حاضر برای نخستین بار با استفاده از تصویربرداری مغناطیسی رزونانس عملکردی در حالت استراحت، ضمن بررسی رابطه عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی با سایر نواحی مغزی در بیماران مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن در مقایسه با گروه سالم، به منظور درک جامع‌تر از آسیب‌شناسی عصبی این اختلال، درصدد پاسخگویی به پرسش‌های زیر است:

1. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)
2. prefrontal cortex
3. functional connectivity

4. Positron Emission Tomography (PET)
5. cingulate cortex
6. insula

آیا ارتباط عملکردی این منطقه با دیگر نواحی مغز در بیماران مبتلا به بی‌خوابی مزمن دچار کژکاری شده است؟

و آیا در صورت وجود کژکاری، این تغییرات با شاخص کیفیت خواب بیماران همبسته است؟

روش

این پژوهش از نوع تحلیلی و به صورت مورد-شاهدی با استفاده از تصویربرداری عملکردی رزونانس مغناطیسی در حال استراحت انجام شده است. نمونه آماری این پژوهش شامل ۹۴ نفر در دو گروه سالم و بیمار بوده است. گروه بیمار شامل ۴۲ نفر از افراد مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن (۶۲٪ خانم، میانگین سن 40.1 ± 11.06) بودند. گروه سالم نیز شامل ۵۲ نفر (۵۱٪ خانم، میانگین سن 40.2 ± 12.54) بودند. گروه بیمار از مراجعه‌کنندگان به مرکز اختلالات خواب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه بودند که بر اساس نسخه سوم طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات خواب (ICSD-3) مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن تشخیص داده شدند. بر اساس این طبقه‌بندی، اختلال بی‌خوابی مزمن به شکایت شبانه افراد نسبت به خواب ناکافی و یا برطرف نشدن خستگی بعد از عادت خواب همراه با اشکال در عملکرد اجتماعی و شغلی و علائم بالینی مشخص، با تکرار حداقل سه روز در هفته و به مدت سه ماه تعریف شده است. تمامی بیماران قبل از تصویربرداری، تحت یک شب پلی‌سومنوگرافی شبانه برای بررسی عینی الگوی خواب قرار گرفته و برای بررسی کیفیت خواب‌شان نیز پرسشنامه شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ (PSQI)^۱ را تکمیل کردند. گروه سالم از طریق فراخوان محلی و بررسی روان‌پزشک مبنی بر نداشتن هرگونه سابقه اختلال روان‌پزشکی یا بیماری‌های اعصاب و همچنین نمره PSQI پایین‌تر از پنج به‌عنوان شاخص، گرد-آوری شدند. در زمان انجام مطالعه هیچ یک از شرکت‌کنندگان داروهای مؤثر بر خواب مصرف نمی‌کردند و هیچ فردی منع انجام تصویربرداری مغزی را نداشت. برای اطلاعات بیشتر به جدول شماره (۱) مراجعه کنید.

1. The Pittsburg insomnia quality index

ابزار پژوهش

(۱) پرسشنامه کیفیت خواب

پرسشنامه شاخص کیفیت خواب پیتسبورگ (بایس، رینالدز، مانک، برمان و کوپفر، ۱۹۸۹) شامل ۱۸ عبارت خودگزارشی با هدف بررسی کیفیت خواب در طی یک ماه گذشته است. هفت زیرمقیاس تشکیل‌دهنده این پرسشنامه عبارت‌اند از: کیفیت ذهنی خواب، تأخیر در به خواب رفتن، طول مدت خواب، کارآیی خواب، اختلال‌های خواب، مصرف داروهای خواب‌آور و اختلال عملکرد روزانه. نمره کل این پرسشنامه از صفر تا ۲۱ متغیر بوده و نمره بالاتر نیز نشان‌دهنده کیفیت ضعیف‌تر خواب است. مقدم و همکاران پایایی نسخه فارسی این پرسشنامه را ۷۷٪، اعتبار آن با حساسیت را ۹۴٪ و اعتبار با ویژگی را ۷۲٪ گزارش کرده‌اند (فرهی مقدم، نخعی، شبیانی، گروسی و امیرکافی، ۲۰۱۲).

(۲) تصویربرداری رزونانس مغناطیسی

برای انجام این پژوهش از دستگاه تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) با شدت ۱/۵ تسلا^۱ و زیمنس^۲ متعلق به مرکز اختلالات خواب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه استفاده شده است. به این منظور افراد در دستگاه قرار گرفته و فعالیت مغزی درونزاد آنان با استفاده از تکنیک تصویربرداری عملکردی رزونانس مغناطیسی در حال استراحت از طریق ثبت سیگنال وابسته به تغییرات غلظت اکسیژن خون‌شان^۳ مورد سنجش و اندازه‌گیری قرار گرفت. همچنین از شرکت‌کنندگان تصویربرداری ساختاری مغز T1 نیز انجام شد. در مجموع تصاویر مورد نظر با مشخصات پارامتری $TE=3.1\text{ ms}$, $TR=1950\text{ ms}$ و $matrix=256 \times 256\text{ mm}^2$ و $voxel\ size=1 \times 1 \times 1\text{ mm}^3$ برای تصویربرداری ساختاری و مشخصات پارامتری $TE=49\text{ ms}$, $TR=3000\text{ ms}$ و $matrix=64 \times 64\text{ mm}^2$ و $voxel\ size=3.5 \times 3.5 \times 3\text{ mm}^3$ برای تصویربرداری عملکردی، جمع‌آوری شد. تمامی تصاویر از لحاظ ظاهری توسط یک متخصص رادیولوژیست به منظور تشخیص هرگونه بیماری مغزی کنترل شد.

1. Magnetic Resonance Imaging

(MRI)

2. Siemens

3. Blood-Oxygen Level Dependent

(BOLD) signal

شیوه اجرای پژوهش

پردازش تصویر و تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های تصویربرداری توسط نرم‌افزار CONN19.c و SPM12 بر روی نسخه‌ی 2019b نرم‌افزار MATLAB تحت پیش‌پردازش و سپس پردازش و تحلیل تصویر قرار گرفتند. در ابتدا برای شروع فرایند پردازش تصویر، فرمت تصاویر از DICOM^۱ به NIFTI^۲ توسط نرم‌افزار SPM12 تغییر داده شد. پس از آماده‌سازی فرمت تصاویر، مراحل پیش‌پردازش، بر روی تصاویر با بازه اطمینان نود و هفت درصدی^۳ صورت گرفت.

۱. *realignment and unwrapping*: به منظور حذف اثر مصنوع‌های^۴ حرکتی در سری زمانی تصویر در تصاویر عملکردی افراد، با مرجع قرار دادن تصویر اولیه یا میانی در سری زمانی به دست آمده، تمام تصاویر ابتدا با استفاده از یک تبدیل فضایی یا مکانی دوباره سمت‌دهی شده و تصاویر از لحاظ نسبت اندازه با تصویر مرجع نیز مورد اصلاح قرار گرفت. میزان جابه‌جایی هر تصویر نیز در این مرحله محاسبه شد.

۲. *slice timing*: در این مرحله اختلاف زمانی میان ثبت تصاویر لایه‌های مختلف در یک حجم مغز محاسبه و تصحیح گردید.

۳. *outlier detection*: اسکن‌هایی که به طور بالقوه پرت محسوب می‌شوند، در این مرحله از پیش‌پردازش برای حذف آرتیفکت‌های موجود از سری تصاویر فرد حذف شدند.

۴. *coregistration*: در این مرحله تصاویر عملکردی با فضای تصاویر ساختاری منطبق شد.

۵. *structural segmentation and normalization*: برای نرمال کردن^۵ تصاویر به فضای استاندارد که در این پژوهش MNI305^۶ بوده است، تصاویر ساختاری و سپس عملکردی با این فضای استاندارد منطبق شده و به بخش‌های مختلف ماده خاکستری، ماده سفید و بافت مایع مغزی-نخاعی طبقه‌بندی گردید.

1. Digital Imaging and Communications in Medicine
2. Neuroimaging Informatics Technology Initiative
3. confidence interval
4. artifact

5. Normalization

۶. فضای استاندارد متشکل از میانگین تصاویر ساختاری ۳۰۵ نفر که به‌عنوان تصویر مرجع برای مقایسه میان گروه‌های مختلف به کار می‌رود.

۶. smoothing: در آخر، به منظور یکسان‌سازی اطلاعات در تصویر عملکردی و جلوگیری از اختلاف میان سیگنال‌های فرکانس بالا و پایین، با استفاده از میانگین تمام نقاط داده‌ای نسبت به نقطهٔ مجاور خود و منحنی گوسی و معیار $FWHM^1$ پنج میلی‌متر تصاویر هموار گردید. پس از انجام مراحل پیش‌پردازش، نوبت به مرحلهٔ denoising می‌رسد. در این مرحله تأثیرات فیزیولوژیک (مانند تنفس، ضربان قلب)، حرکت فرد در اسکنر و دیگر اثرات گیج‌کننده از روی سیگنال BOLD به منظور دستیابی به سیگنال خالص پاکسازی گردید. به این منظور ابتدا اثرات نامطلوب حرکات سر افراد با اعمال رگرسیون خطی (ART-based scrubbing) که از روش‌های سخت‌گیرانه تصحیح حرکت سر هست، حذف شده و سپس برای سیگنال‌های دریافت شده، بازهٔ فیلتری $0/1-0/1$ تعیین شد (band-pass filtering) که از ورود سیگنال‌هایی با فرکانس بالاتر یا پایین‌تر از این بازه جلوگیری به عمل آورد. پس از این مراحل، تصاویر هفت نفر از گروه سالم و تصاویر شش نفر از گروه بیمار به دلیل حرکات زیاد و اثرات مصنوعی غیر قابل تصحیح برای ورود به مرحلهٔ تحلیل حذف گردید.

برای بررسی ارتباط عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی میان دو گروه بیمار و سالم، ابتدا این ناحیه از اطلس هاروارد-آکسفورد انتخاب شده و در نرم‌افزار CONN به‌عنوان دو منطقهٔ مجزای راست و چپ برای انجام تحلیل‌های بعدی مشخص گردید. در مرحلهٔ پردازش نهایی، ارتباط عملکردی تمام واکسل‌های مغز با ناحیه OFC² در همهٔ شرکت‌کنندگان محاسبه گردید و میانگین میزان ارتباط عملکردی بین دو گروه با آزمون تی مقایسه شد. مقدار p-value برای آستانهٔ واکسل کوچکتر از $0/05$ و برای آستانهٔ دسته³ کوچک‌تر از $0/05$ در نظر گرفته شد. به منظور بررسی میزان خطای نوع اول در آزمون از روش آماری میزان کشف اشتباه (FDR)⁴ و پس از اصلاح برای مقایسه‌های مکرر استفاده شد.

1. Full Width at Half Maximum
2. Seed to whole brain analysis

3. cluster
4. False Discovery Rate

یافته‌ها

بررسی داده‌های جمعیت‌شناختی نشان داد که میان دو گروه بیمار و سالم از لحاظ جنس تفاوت معناداری وجود داشته اما از لحاظ سن ($p=0/096$) تفاوتی میان دو گروه مشاهده نشد.

تحلیل ارتباط عملکردی تمام واکسل‌های مغز با ناحیه OFC

ارزیابی ارتباطات عملکردی قشر حذقه‌ای پیشانی راست^۱ در گروه بیمار نشان داد، این ناحیه به صورت معنادار نسبت به گروه سالم کاهش ارتباط داشته است که از جمله مهم‌ترین آن‌ها شامل کاهش ارتباط عملکردی درونی rOFC^۲ و کاهش ارتباط عملکردی این ناحیه با قشر اینسولا^۳ راست است. همچنین ارتباط این قشر با قطب قشر پیشانی راست، شکنج پایینی چپ قشر پیشانی، قشر جلویی اپرکالم راست و شکنج گیجگاهی میانی چپ کاهش یافته است. افزون بر این، این افراد نسبت به گروه سالم افزایش ارتباط عملکردی rOFC با شکنج پیش‌مرکزی^۴ را نشان داده‌اند (شکل ۱). تمامی نتایج در سطح $FDR < 0.05$ معنادار بوده‌اند. همچنین هیچ تغییر معناداری میان ارتباطات عملکردی میان قشر حذقه‌ای پیشانی چپ^۵ بین دو گروه سالم و بیمار مشاهده نشد. برای مشاهده اطلاعات کامل‌تر به جدول شماره (۲) مراجعه کنید.

رابطه بین تغییرات ارتباط عملکردی با کیفیت خواب

با بررسی میانگین عددی به دست آمده برای هر فرد برای نقاط دارای افزایش و کاهش ارتباط عملکردی با rOFC، با نمرات پرسشنامه PSQI، نتایج نشان داد که نمرات PSQI افراد به صورت مثبت و معنادار ($p=0/575$) با مقادیر عددی شکنج پیش‌مرکزی همبستگی داشته است. چنانچه قبلاً گفته شد، شکنج پیش‌مرکزی در گروه بیمار نسبت به گروه سالم با rOFC افزایش ارتباط

1. rOFC
2. inter functional connectivity
3. insular cortex

4. precentral gyrus
5. IOFC

عملکردی داشته و این نتیجه نشان می‌دهد که با افزایش نمرات PSQI و در نتیجه کاهش کیفیت خواب گزارش شده، ارتباط عملکردی این ناحیه افزایش داشته است (شکل ۲ نمودار الف). همچنین نمرات پرسشنامه کیفیت خواب پیتسبورگ همبستگی معنادار و منفی ($p = -0/610$) با مقادیر عددی نقاطی که با rOFC کاهش ارتباط عملکردی داشته، نشان داده‌است. به این معنا که هر چه نمرات PSQI افراد افزایش یافته و کیفیت خواب فرد بدتر باشد، ارتباط عملکردی با rOFC با نقاط مذکور کاهش بیشتری یافته است (شکل ۲ نمودار ب).

بحث و نتیجه‌گیری

به طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن در مقایسه با گروه سالم ارتباط عملکردی درون‌زاد قشر حدقه‌ای پیشانی راست کاهش یافته است. همچنین ارتباط قشر حدقه‌ای پیشانی راست با قطب قشر پیشانی راست، شکنج پایینی^۱ چپ قشر پیشانی، قشر جلویی اپرکالم^۲ راست، اینسولا راست و شکنج گیجگاهی میانی چپ کاهش و با شکنج پیش مرکزی افزایش یافته است. همبستگی تغییرات ارتباط عملکردی مذکور با کیفیت خواب نشان داد که افراد با کیفیت خواب بدتر دچار کاهش ارتباط بیشتر در قشر حدقه‌ای پیشانی راست با مناطق مغزی اشاره شده، و افزایش ارتباط عملکردی بیشتر در قشر حدقه‌ای پیشانی راست با شکنج پیش مرکزی هستند.

کاهش ارتباطات قشر حدقه‌ای پیشانی مشاهده شده در بیماران مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن با سایر مطالعات همسو است. برای مثال، نقص در مهار و بازداری رفتاری، تصمیم‌گیری و پردازش پاداش در افراد مبتلا به بی‌خوابی مزمن مشاهده می‌شود (بلند، برتولیس، لیونگ، تاس و گرمان، ۲۰۱۹؛ چون‌هوا، جیاکوی، ژو و کای، ۲۰۱۹). هرچند که معدودی از مطالعات نقص عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی را الزاماً در اختلال در بازداری رفتاری مؤثر نمی‌دانند (استالناکر، کوچ، شوغبناوم، ۲۰۱۵)، اما برخی دیگر تخریب این نقش را با اختلال عملکردی این قشر مرتبط دانسته‌اند (میر و بوچی، ۲۰۱۶؛ طهماسیان، ۲۰۱۵). همچنین در این بیماران با توجه به شدت اختلال عملکردی، بازداری رفتاری نیز دچار مشکل می‌شود (بالسیو، اوتاویانی و لومباردو، ۲۰۱۹).

1. inferior frontal gyrus

2. frontal operculum cortex

در یک مطالعه مروری دیگری نیز به این نکته اشاره شده است که قشر حدقه‌ای پیشانی در گرفتن یک تصمیم درست نقش دارد و آسیب به آن رفتارهای هدفمند را مختل می‌کند (پادوآ-شیوپا و کونن، ۲۰۱۷). افزون بر این ادبیات پژوهشی نیز از نقص بیماران مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن در پردازش پاداش حمایت می‌کند (ته‌لیندرت و همکاران، ۲۰۱۸). اشاره به این نکته نیز حائز اهمیت است که رابطه بین اختلال در پردازش پاداش و نقص عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی در بیماران پارکینسون هم نشان داده شده است (دوپلیسیس و همکاران، ۲۰۱۸).

یافته‌های پیشین نیز از کاهش ارتباط عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی با شکنج گیجگاهی میانی چپ حمایت می‌کنند و نشان می‌دهند که قشر حدقه‌ای پیشانی درون داده‌های دیداری خود را از بخش پایینی قشر گیجگاهی دریافت می‌کند، که این مسئله با یادگیری محرک‌های تقویت‌کننده و پاداش مرتبط است (طهماسیان و همکاران، ۲۰۲۰). در نتیجه به نظر می‌رسد زمانی که ارتباط قشر حدقه‌ای پیشانی با بخش پایینی قشر گیجگاهی کاهش می‌یابد، شاهد اختلال در فرایند پردازش پاداش و مشکل در یادگیری مرتبط با پاداش به‌عنوان یکی از مؤلفه‌های فرایند مذکور در بیماران باشیم. همچنین اختلال در پردازش پاداش در افراد دارای اختلال بی‌خوابی مزمن در تحقیقات پیشین گزارش شده است؛ خصوصاً اگر بی‌خوابی مزمن همراه با علایم افسردگی باشد (بلند و همکاران، ۲۰۱۹).

همانند یافته‌های این تحقیق، کاهش رابطه عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی با اینسولا نیز در افراد مبتلا به اختلال بی‌خوابی مزمن در مطالعات دیگر هم گزارش شده است. به‌ویژه در افراد افسرده دارای مشکلات مرتبط با خواب، این تفاوت رابطه عملکردی بیشتر دیده می‌شود (چنگ، رولز، روان و فنگ، ۲۰۱۸). همچنین اینسولا در یکپارچه‌کردن حالات هیجانی و فیزیکی نقش ویژه‌ای دارد که ارتباط مختل آن با دیگر مناطق مغزی، توضیحی برای برخی علائم این اختلال به نظر می‌رسد (خزایی و همکاران، ۲۰۱۷).

از طرف دیگر، نتایج این مطالعه نشان داد در افراد دارای اختلال بی‌خوابی مزمن ارتباط عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی با ناحیه شکنج پیش‌مرکزی افزایش می‌یابد. افزایش فعالیت در این مناطق، در افرادی که نمرات بالایی در مقیاس شیدایی خفیف^۱ می‌گیرند نیز بیشتر مشاهده

1. hypomania

شده است (شوآرتز و همکاران، ۲۰۱۹). در نتیجه بین مؤلفه‌های رفتاری شیدایی خفیف مثل تکانشگری، و اختلال بی‌خوابی مزمن رابطه وجود دارد. پژوهش‌های پیشین این رابطه را همچنین در بیمارانی که ریتم شبانه‌روزی بدن‌شان منطبق با دیرخوابی است، تأیید می‌کنند (کانگ و همکاران، ۲۰۱۵). افزون بر این، میان مدت زمان خواب و ضخامت قشر مغز در لوب پیشانی به‌ویژه در شکنج فوقانی پیشانی و قشر پیش‌مرکزی، رابطه‌ای معکوس در افراد سالم مشاهده شده است (طهماسیان و همکاران، ۲۰۲۰). لازم به ذکر است بسیاری از مطالعات نشان‌دهنده آسیب‌شناسی مشترک این اختلال و اختلال افسردگی هستند و از قشر حدقه‌ای پیشانی به‌عنوان ناحیه کلیدی در افرادی که به‌طور هم‌بود دارای افسردگی و اختلال بی‌خوابی مزمن هستند، ذکر می‌شود (یو و همکاران، ۲۰۱۸). تغییراتی نیز در باب ارتباط عملکردی این ناحیه با نواحی از جمله اینسولا مشاهده می‌شود، که با توجه به نقش این ناحیه در اختلال افسردگی، از نظر نویسندگان، این تغییرات هم‌راستا با آسیب‌شناسی مشترک این دو اختلال به نظر می‌رسند (باقرزاده ازباری، ۲۰۱۹؛ یو و همکاران، ۲۰۱۸). همچنین یافته‌های مطالعات پیشین یکی از نویسندگان این مقاله از این نتیجه حمایت می‌کند که در این افراد بین نشانه‌های ذهنی مرتبط با بی‌خوابی مزمن و افسردگی و ارتباط عملکردی بیشتر بین بخش جانبی قشر حدقه‌ای پیشانی، بخش‌هایی از قشر جلویی مغز، قشر سینگولیت، اینسولا، آمیگدال و هایپوکمپ رابطه وجود دارد (باقرزاده ازباری، ۲۰۱۹).

در مطالعه حاضر با توجه به این مسئله که تعداد گروه بیمار و شاهد می‌تواند بیش از این باشد، نتایج باید با احتیاط تفسیر شود. همچنین اسکنر تصویربرداری ۱/۵ تسلا بوده است؛ در حالی که امروزه بیشتر از اسکنرهای ۳ تسلا استفاده می‌شود. با این وجود، طبق مرور نویسندگان این مقاله بر ادبیات تحقیق، این مقاله نخستین مطالعه‌ای است که ارتباط عملکردی قشر حدقه‌ای پیشانی را با تمامی نواحی مغزی دیگر در اختلال بی‌خوابی مزمن مورد بررسی قرار داده است. با توجه به نتایج این مطالعه، هرچه افراد نمرات بالاتری در شاخص‌های کیفیت نامطلوب خواب می‌گیرند، ارتباط عملکردی این قشر با مناطق مذکور نسبت به افراد با نمرات پایین‌تر تغییرات بیشتری می‌کند. یافته‌های حاصل از این مطالعه، با برخی مطالعات پیشین، هم‌پوشانی دارد و نقش کلیدی این ناحیه را در سبب‌شناسی عصبی اختلال بی‌خوابی مزمن نشان می‌دهد. به منظور بررسی

دقیق‌تر نقش قشر حدقه‌ای پیشانی در سیر این اختلال بهتر است تغییرات ساختاری و عملکردی این ناحیه به صورت طولی بررسی و تأثیرات درمان‌های دارویی و غیردارویی بی‌خوابی مزمن بر عملکرد این قشر واکاوی گردد. همچنین قابل توجه به نظر می‌رسد که نقش قشر حدقه‌ای پیشانی با دیگر نواحی به صورت ارتباط مؤثر بررسی شود تا تأثیرات علی این قشر با دیگر مناطق مغز مشخص شود. از آنجایی که داده‌های این مطالعه در حالت استراحت گرفته شده است، عملکرد این قشر در حالت انجام آزمون‌های شناختی و هیجانی نیز قابل توجه است. همچنین می‌توان نقش این قشر را با دیگر مناطق مغزی در بیمارانی که به طور همبود دارای علائم بی‌خوابی و افسردگی هستند، مورد تحلیل قرار داد.

موازین اخلاقی

تمام اطلاعات افراد با تمایل شخصی و رضایت کتبی مورد پژوهش قرار گرفتند و اطلاعات آن‌ها به صورت محرمانه نگهداری می‌شود. همه بیماران در طول مطالعه به پزشک دسترسی داشتند. کد اخلاق برای انجام این پژوهش IR.KUMS.REC.1398.971 از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه است.

سپاسگزاری

از تمامی شرکت‌کنندگان و همکاران مرکز اختلالات خواب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که در این پژوهش ما را برای جمع‌آوری داده‌ها یاری کردند، مراتب قدردانی و سپاسگزاری را به جا می‌آوریم.

مشارکت نویسندگان

- ریحانه احمدی و سما رحیمی: به‌عنوان نویسنده مشترک اول و تحلیلگر داده‌ها و نگارنده متن
- خدیجه نوری و معصومه رستم‌پور: جمع‌آوری داده‌ها
- حبیب الله خزایی: مشاوره علمی
- مسعود طهماسیان: مشاور علمی و نگارنده متن

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض در منافع مادی یا معنوی در پژوهش حاضر ندارند.

جدول ۱. اطلاعات جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان دو گروه

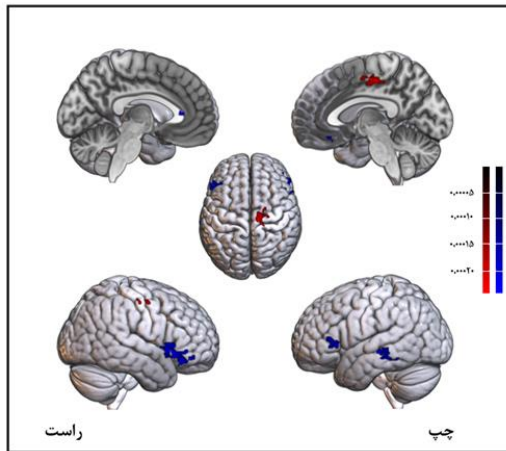
گروه سالم (تعداد=۵۲)	گروه بیمار (تعداد=۴۲)	جنسیت (٪/خانم)
۴۰/۰۲ ± ۱۲/۵۴	۴۳/۴ ± ۱۱/۰۶	سن (میانگین ± انحراف معیار)
۳/۲۲ ± ۱/۵۶	۱۶/۹۴ ± ۳/۰۶	نمره PSQI (میانگین ± انحراف معیار)
-	۷/۳۲	میانگین مدت زمان اختلال بی‌خوابی مزمن (سال)
-	۵/۳۱	میانگین مدت زمان خواب (ساعت)
-	٪۶۸/۵۴	میانگین بازده خواب (٪)

PSQI= Pittsburg Sleep Quality Index

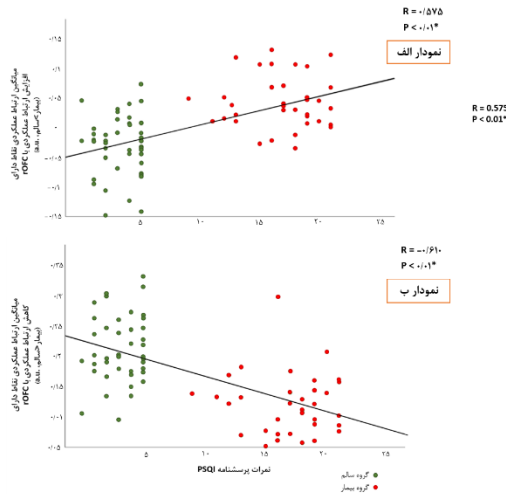
جدول ۲. مناطقی که به صورت معنادار در گروه بیمار نسبت به گروه سالم با roFC تغییرات ارتباط عملکردی داشته‌است.

ناحیه آناتومیک	مقدار p (FDR اصلاح شده)	سایز (واکسل)	دسته (X, Y, Z)
کاهش ارتباط عملکردی (سالم < بیمار)	۰/۰۰۰۰۳۰	۳۷۲	+۴۲ -۳۲ -۱۶
	۰/۰۳۰۵۰۸	۱۳۳	-۶۸ -۲۶ -۰۸
	۰/۰۳۰۵۰۸	۱۲۸	-۴۰ +۳۰ +۰۸
افزایش ارتباط عملکردی (بیمار < سالم)	۰/۰۲۵۲۹۸	۱۴۶	+۱۴ -۱۸ +۴۸

FDR= False rate discovery



شکل ۱. مناطقی که با قشر حدقه‌ای پیشانی تغییرات ارتباط عملکردی داشته‌اند (قرمز: افزایش، آبی: کاهش)



شکل ۲. نمودار الف- همبستگی بین میانگین مقادیر ارتباط عملکردی نقاط دارای افزایش ارتباط عملکردی با rOFC و نمرات پرسشنامه PSQI تمامی شرکت کنندگان. نمودار ب- همبستگی بین میانگین مقادیر ارتباط عملکردی نقاط دارای کاهش ارتباط عملکردی با rOFC و نمرات پرسشنامه PSQI تمامی شرکت کنندگان

پرسشنامه کیفیت خواب (PSQI)

نام و نام خانوادگی: _____ تحصیلات: _____ جنسیت: _____ تاریخ: _____

پرسش‌های زیر در مورد رفتارهای خواب شما، تنها در یک ماه گذشته است. پاسخ‌های شما باید در برگزیده حالت‌های جامع در اکثر روزها و شب‌های ماه گذشته باشد. لطفاً به همه پرسش‌ها پاسخ دهید.

- ۱- در طول ماه گذشته معمولاً چه ساعتی به رختخواب می‌رفتید؟
- ۲- در طول ماه گذشته معمولاً چند دقیقه از دراز کشیدن تا به خواب رفتن شما طول می‌کشد؟
- ۳- در طول ماه گذشته معمولاً چه موقعی از خواب بیدار می‌شدید؟
- ۴- در طول ماه گذشته خواب واقعی شما در طول شب معمولاً چند ساعت بوده است؟ (این مقدار با ساعاتی که در رختخواب دراز می‌کشید متفاوت است).
- ۵- در طول ماه گذشته بعد از گذشت ۳۰ دقیقه از دراز کشیدن به خواب نمی‌رفتم.
هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته
- ۶- در طول ماه گذشته در نیمه شب یا اول صبح از خواب بیدار شدم.
هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته
- ۷- در طول ماه گذشته مجبور به بیدار شدن جهت رفتن به حمام بوده‌ام.
هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته
- ۸- در طول ماه گذشته در تنفس دچار مشکل می‌شدم.
هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته
- ۹- در طول ماه گذشته به علت سرفه یا خرخر کردن بلند از خواب بیدار می‌شدم.
هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته
- ۱۰- در طول ماه گذشته احساس سردی زیادی می‌کردم.
هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته
- ۱۱- در طول ماه گذشته احساس داغی زیادی می‌کردم.
هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته

۱۲- در طول ماه گذشته خواب‌های آشفته می‌دیدم.

هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته

۱۳- در طول ماه گذشته احساس درد داشتم.

هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته

۱۴- در طول ماه گذشته به چه دلایل دیگری در به خواب رفتن مشکل داشته‌اید؟ لطفا نام ببرید به چه میزان؟

هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته

۱۵- در طول ماه گذشته جهت خوابیدن چند مرتبه مجبور به استفاده از داروهای خواب آور شده‌اید؟

هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته

۱۶- در طول ماه گذشته در بیدار ماندن برای رانندگی، خوردن یا انجام فعالیت‌های روزمره مشکل داشته‌ام.

هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته

۱۷- در طول ماه گذشته به چه میزان برای پرداختن با اشتیاق به امور روزمره دچار مشکل بوده‌اید؟

هیچ مرتبه کمتر از یکبار در طول هفته یک یا دو بار در طول هفته سه مرتبه یا بیشتر در طول هفته

۱۸- در طول ماه گذشته کیفیت خواب خود را چگونه ارزیابی می‌کنید؟

خیلی خوب نسبتاً خوب نسبتاً بد خیلی بد

منابع

- Altena, E., Vrenken, H., Van Der Werf, Y. D., van den Heuvel, O. A., & Van Someren, E. J. (2010). Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biological Psychiatry*, 67(2): 182-185.
- Ballesio, A., Ottaviani, C., & Lombardo, C. (2019). Poor cognitive inhibition predicts rumination about insomnia in a clinical sample. *Behavioral Sleep Medicine*, 17(5): 672-681.

- Boland, E. M., Bertulis, K., Leong, S. H., Thase, M. E., & Gehrman, P. R. (2019). Preliminary support for the role of reward relevant effort and chronotype in the depression/insomnia comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, 242: 220-223.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2): 193-213.
- Cheng, W., Rolls, E. T., Ruan, H., & Feng, J. (2018). Functional Connectivities in the Brain That Mediate the Association Between Depressive Problems and Sleep Quality. *JAMA Psychiatry*, 75(10): 1052-1061.
- Chunhua, X., Jiacui, D., Xue, L., & Kai, W. (2019). Impaired emotional memory and decision-making following primary insomnia. *Medicine (Baltimore)*, 98(29): e16512.
- du Plessis, S., Bossert, M., Vink, M., van den Heuvel, L., Bardien, S., Emsley, R., . . . Carr, J. (2018). Reward processing dysfunction in ventral striatum and orbitofrontal cortex in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 48: 82-88.
- Emamian, F., Khazaie, H., Okun, M. L., Tahmasian, M., & Sepehry, A. A. (2019). Link between insomnia and perinatal depressive symptoms: A meta-analysis. *Journal of Sleep Research*, 28(6): e12858.
- Farrahi Moghaddam, J., Nakhaee, N., Sheibani, V., Garrusi, B., & Amirkafi, A. (2012). Reliability and validity of the Persian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-P). *Sleep Breath*, 16(1): 79-82.
- Gong, L., Liao, T., Liu, D., Luo, Q., Xu, R., Huang, Q., . . . Zhang, C. (2019). Amygdala Changes in Chronic Insomnia and Their Association with Sleep and Anxiety Symptoms: Insight from Shape Analysis. *Neural Plasticity*, 2019: 8549237.
- Grau-Rivera, O., Operto, G., Falcón, C., Sánchez-Benavides, G., Cacciaglia, R., Brugulat-Serrat, A., . . . Molinuevo, J. L. (2020). Association between insomnia and cognitive performance, gray matter volume, and white matter microstructure in cognitively unimpaired adults. *Alzheimer's Research and Therapy*, 12(1): 4.
- Iaccarino, L., Presotto, L., Bettinardi, V., Gianolli, L., Roiter, I., Capellari, S., . . . Perani, D. (2018). An in vivo (11) C-PK PET study of microglia activation in Fatal Familial Insomnia. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(1): 11-18.
- Kang, J. I., Park, C. I., Sohn, S. Y., Kim, H. W., Namkoong, K., & Kim, S. J. (2015). Circadian preference and trait impulsivity, sensation-seeking and response inhibition in healthy young adults. *Chronobiology International*, 32(2): 235-241.

- Khazaie, H., Veronese, M., Noori, K., Emamian, F., Zarei, M., Ashkan, K., . . . Rosenzweig, I. (2017). Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: A systematic review of the resting-state fMRI. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77: 219-231.
- Li, C., Dong, M., Yin, Y., Hua, K., Fu, S., & Jiang, G. (2018). Aberrant Effective Connectivity of the Right Anterior Insula in Primary Insomnia. *Frontiers in Neurology*, 9: 317.
- Meyer, H. C., & Bucci, D. J. (2016). Imbalanced activity in the orbitofrontal cortex and nucleus accumbens impairs behavioral inhibition. *Current Biology*, 26(20): 2834-2839.
- Morin, C. M., Drake, C. L., Harvey, A. G., Krystal, A. D., Manber, R., Riemann, D., & Spiegelhalter, K. (2015). Insomnia disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1): 15026.
- Padoa-Schioppa, C., & Conen, K. E. (2017). Orbitofrontal Cortex: A Neural Circuit for Economic Decisions. *Neuron*, 96(4): 736-754.
- Pang, R., Guo, R., Wu, X., Hu, F., Liu, M., Zhang, L., . . . Li, K. (2018). Altered Regional Homogeneity in Chronic Insomnia Disorder with or without Cognitive Impairment. *American Journal of Neuroradiology*, 39(4): 742-747.
- Riemann, D. (2007). Insomnia and comorbid psychiatric disorders. *Sleep Medicine*, 8: S15-S20.
- Schiel, J. E., Holub, F., Petri, R., Leerssen, J., Tamm, S., Tahmasian, M., . . . Spiegelhalter, K. (2020). Affect and Arousal in Insomnia: Through a Lens of Neuroimaging Studies. *Current Psychiatry Reports*, 22(9): 1-8.
- Schwartz, F., Tahmasian, M., Maier, F., Rochhausen, L., Schnorrenberg, K. L., Samea, F., . . . Drzezga, A. (2019). Overlapping and distinct neural metabolic patterns related to impulsivity and hypomania in Parkinson's disease. *Brain Imaging and Behavior*, 13(1): 241-254.
- Bagherzadeh-Azbari, S., Khazaie, H., Zarei, M., Spiegelhalter, K., Walter, M., Leerssen, J., . . . Tahmasian, M. (2019). Neuroimaging Insights into the Link between Depression and Insomnia: A Systematic Review. *Journal of Affective Disorders*, 258: 133-143.
- Stalnaker, T. A., Cooch, N. K., & Schoenbaum, G. (2015). What the orbitofrontal cortex does not do. *Nature Neuroscience*, 18(5): 620-627.
- Tahmasian, M., Jamalabadi, H., Abedini, M., Ghadami, M. R., Sepehry, A. A., Knight, D. C., & Khazaie, H. (2017). Differentiation chronic post traumatic stress disorder patients from healthy subjects using objective and subjective sleep-related parameters. *Neuroscience Letters*, 650: 174-179.

- Tahmasian, M., Noori, K., Samea, F., Zarei, M., Spiegelhalder, K., Eickhoff, S. B., . . . Eickhoff, C. R. (2018). A lack of consistent brain alterations in insomnia disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 42: 111-118.
- Tahmasian, M., Rochhausen, L., Maier, F., Williamson, K. L., Drzezga, A., Timmermann, L., . . . Eggers, C. (2015). Impulsivity is Associated with Increased Metabolism in the Fronto-Insular Network in Parkinson's Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9: 317.
- Tahmasian, M., Samea, F., Khazaie, H., Zarei, M., Kharabian Masouleh, S., Hoffstaedter, F., . . . Valk, S. L. (2020). The interrelation of sleep and mental and physical health is anchored in grey-matter neuroanatomy and under genetic control. *Communications Biology*, 3(1): 171.
- Te Lindert, B. H., Itzhacki, J., van der Meijden, W. P., Kringelbach, M. L., Mendoza, J., & Van Someren, E. J. (2018). Bright environmental light ameliorates deficient subjective 'liking' in insomnia: an experience sampling study. *Sleep*, 41(4).
- van Mill, J. G., Hoogendijk, W. J., Vogelzangs, N., van Dyck, R., & Penninx, B. W. (2010). Insomnia and sleep duration in a large cohort of patients with major depressive disorder and anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(3): 239.
- Wu, T. Y., Chen, C.-P., & Jinn, T.-R. (2010). Alzheimer's disease: aging, insomnia and epigenetics. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 49(4): 468-472.
- Yu, S., Shen, Z., Lai, R., Feng, F., Guo, B., Wang, Z., . . . Gong, L. (2018). The Orbitofrontal Cortex Gray Matter Is Associated With the Interaction Between Insomnia and Depression. *Frontiers in Psychiatry*, 9: 651.