

بررسی تاثیرات نمرات وضعیت ذهن و حافظه با ضخامت قشر مغزی: مطالعه مبتنی بر تصاویر ساختاری تشدید مغناطیسی

احسان محمدی مهموئی، کارشناسی ارشد، Ehsan.mhd87@gmail.com

چکیده

طبق آمار ارائه شده امروزه بیش از ۳۵ میلیون نفر با اختلال دمانس یا زوال عقل زندگی می‌کنند. این در حالیست که آمار مربوط به این اختلال با سرعت افزایش پیدا کرده به طوری که تا سال ۲۰۵۰ میلادی این آمار به بیش از ۱۱۵ میلیون نفر خواهد رسید. در این اختلال فرد توانایی‌های شناختی و ادراکی از امور روزمره خود را از دست می‌دهد که منجر به ایجاد خسارت‌های اجتماعی و تحمیل بار اقتصادی بر جامعه می‌شود. این امر، نیاز به شناخت زود هنگام این اختلال را برجسته می‌سازد. تصویربرداری‌های پزشکی مانند تصویربرداری تشدید مغناطیسی از جمله روش‌های تشخیص این اختلال در افراد می‌باشد. در این پژوهش به دنبال یافتن راه‌های دیگر در تشخیص اختلال دمانس، به بررسی تغییرات ساختاری در ضخامت قشر مغز در ارتباط با نمرات حاصل از پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی پرداخته‌ایم. ما با استفاده از رگرسیون خطی و با خارج کردن اثرات سن و جنسیت و همچنین کنترل این عوامل به منظور مقایسه چندگانه به بررسی ارتباط بین پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی و ضخامت قشر مغز پرداخته‌ایم. نتایج بدست آمده حاکی از ارتباط معنادار مستقیم و معکوس به ترتیب در نواحی اوربیتوفرونتال جانبی و پاراهایپوکمپ بوده‌است. به این شکل که افزایش نمرات حاصل از پرسشنامه کیفیت خواب، افزایش ضخامت در ناحیه اوربیتوفرونتال جانبی و کاهش در ناحیه پاراهایپوکمپ را گزارش کرده‌است. این نتایج حاکی از نقش اختلالات شناختی بر روی مناطق مغزی بوده که می‌تواند مشوق انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه به جهت شناخت پاتوفیزیولوژی و شناخت زود هنگام اختلال شناختی باشد.

کلمات کلیدی: تصویربرداری ساختاری، ارزیابی آماری، اختلالات عصبی، اختلال شناختی، زوال عقل

۱- مقدمه

آمار ارائه شده نشان دهنده این است که امروزه بیش از ۳۵ میلیون نفر در جهان مبتلا به زوال عقل یا دمانس می‌باشند و انتظار می‌رود که این تعداد تا ابتدای سال ۲۰۵۰ میلادی به بیش از ۱۱۵ میلیون نفر برسد (۱-۳). زوال عقل اساسی‌ترین اختلال در افراد بالای ۶۵ سال در دنیا بخصوص در ایران بوده است (۱، ۴، ۵). آمار زیاد مبتلایان به این اختلال ابعاد گوناگونی مانند شرایط اجتماعی، هزینه‌های نگهداری و درمان و شرایط زندگی اعضای خانواده را تحت تاثیر قرار می‌دهد که این امر خود به تنهایی یک چالش بزرگ به حساب می‌آید. در سال‌های اخیر از سمت سازمان بهداشت جهانی به منظور کنترل کیفیت زندگی برای این افراد و همچنین جلوگیری از رشد آمار مربوط به این اختلال برنامه‌های گوناگونی طرح ریزی شده است (۶، ۷). این برنامه شامل طرح‌ریزی دستورالعمل‌های جدید با توجه به شرایط، کمک و سرمایه‌گذاری به تعلیم و آموزش پزشکان متخصص در این حوزه و افزایش دسترسی به تکنیک‌های تصویربرداری به منظور تشخیص و درمان زود هنگام مانند تصویربرداری تشدید مغناطیسی^۲ می‌باشد (۸، ۹). چرا که تا کنون تغییرات ساختاری متعددی در اختلالات ناشی از زوال عقل و دمانس گزارش شده است و این تغییرات از طریق تکنیک‌های تصویربرداری قابل ردیابی می‌باشند. در پژوهشی که توسط گراو-ریورا و همکارانش در سال ۲۰۲۰ انجام شده است، با استفاده از تکنیک‌های ریخت‌شناسی و محاسبات حجم هسته‌های زیرقشری، خبر از تغییرات حجم در بخش‌های شکنج گیجگاهی^۳، قشر پیشانی^۴ و شکنج دوکی شکل^۵ داده که این تغییر به راحتی در تصاویر تشدید مغناطیسی قابل مشاهده می‌باشد (۱۰). هر چند که نتایج حاصل از تحقیقات آسیب‌شناسی عصبی خبر از تغییر در ماده خاکستری قشر مغزی می‌دهد اما شناخت دقیق از عملکردهای اختلالات عصبی همچنان نیاز به مطالعات بیشتر دارد (۱۱).

استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری برای افراد ساکن در شهرها آسان بوده اما تمامی این امکانات بصورت یکسان در بین نواحی شهری و روستایی پخش نشده‌اند. به همین دلیل استفاده از تکنیک‌های تشخیصی ساده‌تر نسبت به روش‌های تصویربرداری، گزینه مناسبی برای ارائه در مناطق روستایی خواهند بود. رشد استفاده از پرسشنامه‌های تشخیصی در دهه گذشته نشان داده است که در کنار تکنیک‌های اصلی یک ابزار کمک-تشخیصی مناسب خواهند بود (۱۲، ۱۳). پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی^۶ بهترین و پرکاربردترین پرسشنامه به منظور ارزیابی کیفیت هوشیاری و تخمین پیشرفت شدت اختلالات شناختی در پژوهش‌ها و کلینیک‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۴). پرسشنامه‌های سنجشی با چنین قدرت تشخیص در بررسی سطح اختلالات شناختی مانند پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی در شناخت اختلالات هوشیاری موثر هستند. پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی یک ابزار اصلی در بررسی عملکرد شناختی بوده که در زمینه‌هایی مانند توجه، گرایش شخصیت، کارکردهای اجرایی و حافظه در کنار باقی پرسشنامه‌ها مانند یادگیری کلامی سنول^۷ و آزمون استروپ-رنگ خوانی^۸ مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۵، ۱۶). در اکثر پژوهش‌هایی که در بررسی عوامل شناختی از اختلالات اعصاب گام برداشته‌اند از این پرسشنامه استفاده کرده‌اند (۱۶). این پرسشنامه در ۳۰ گویه تنظیم شده که پس از انجام آن قادر خواهیم بود تا شناخت کلی از عملکرد شناختی مراجع خود داشته باشیم. در سال ۱۹۹۲ میلادی، Tombaugh و همکارانش با ارائه نتایج خود، میزان صحت و اعتبار پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی در تشخیص را بررسی کرده‌اند (۱۷). پس از آن Mitchel در سال ۲۰۰۹ میلادی با ارائه یک فراتحلیل^۹، عوامل موثر بر حساسیت و دقت این آزمون را مورد بررسی قرار داد و از اثرات تغییرات نمونه بر روی نتایج صحبت کرده (۱۸). اما در حال حاضر رابطه بین نمره پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی و علائم اختلالات شناختی و یا بیماری‌هایی همچون آلزایمر و یا سایر بیماری‌های زوال عقل چندان مشخص نبوده است.

در همین راستا، به منظور جلوگیری از تشدید اختلالات شناختی و کاهش اثرات آن بر جامعه چه از لحاظ مالی و چه از لحاظ اجتماعی، شناخت زود هنگام آن می‌تواند بسیار موثر واقع شود. به این منظور، ما در این پژوهش سعی در بررسی تغییرات ساختاری در قشر مغز،

2 - Magnetic resonance imaging

3 - Temporal gyrus

4 - Frontal cortex

5 - Fusiform gyrus

6 - Mini-Mental State Examination

7 - Seoul Verbal Learning Test (SVLT)

8 - Stroop Test-Color Reading

9 - Meta Analysis

ضخامت قشر مغزی^{۱۰}، در ارتباط با نمرات حاصل از پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی به جهت پیدا نمودن تاثیر اختلالات شناختی بر ساختار مغز در بین افراد سالم بوده‌ایم. به این منظور، ما از پرسشنامه‌های کوتاه وضعیت ذهنی کسب شده و تصاویر ساختاری تشدید مغناطیسی اخذ گردیده از ۱۲۰۶ نفر که اطلاعات آنان در پروژه ارتباط انسانی^{۱۱} یا به اختصار HCP آورده شده و به صورت رایگان در اختیار عموم گذاشته شده‌است استفاده نموده‌ایم.

۲- مواد و روش

در این پژوهش از مجموعه ۱۲۰۶ نفر که پس از تایید متخصص روان‌پزشک در بررسی پرونده پزشکی و انجام پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی، به عنوان فرد سالم شناخته شده و هیچ علائمی از بیماری‌هایی همچون زوال عقل، اختلال حواس، استرس و اضطراب در آنها دیده نشده، تصویر تشدید مغناطیسی ساختاری ثبت شده‌است. تمامی این مجموعه داده بصورت عمومی توسط پایگاه داده HCP در سال ۲۰۱۷ از دانشگاه مینسوتا واشنگتن منتشر شده‌است. در این بین تصاویر مربوط به افرادی که با یکدیگر نسبت خواهری و برادری داشته‌اند نیز به منظور کاهش اثر عوامل ژنتیکی نیز به چشم می‌خورد که بیش از ۷۰ درصد آن را تشکیل داده‌است. پس از انجام بررسی این مجموعه داده، ۱۰۰ تصویر به علت حضور عوامل مخرب، عدم تکمیل مراحل ثبت، تشخیص تومور و توده در قشر مغز، و داده‌های گم‌شده^{۱۲} کنار گذاشته‌ایم و تعداد ۱۱۰۶ تصویر باقی مانده‌است. اطلاعات تکمیلی مربوط به این مجموعه داده در جدول شماره (۱) قابل مشاهده می‌باشد.

۲-۱- تصویربرداری تشدید مغناطیسی

مجموعه داده HCP شامل تصویربرداری با تکنیک تشدید مغناطیسی T1 با قدرت ۳ تسلا از دستگاه تصویربرداری شرکت زیمنس آلمان بوده و مشخصه هر تصویر به صورت $TE = 2.14 \text{ ms}$, $TR = 2400 \text{ ms}$, $\text{Flip Angle} = 8^\circ$, $\text{FOV} = 224 \times 224 \text{ mm}^2$, $\text{Matrix} = 224 \times 224 \text{ mm}^2$, $\text{Voxel Size} = 0.7 \text{ mm isotropic}$ می‌باشد. تمامی تصاویر به منظور بهبود کیفیت سطح داده تحت نظر یک متخصص رادیولوژیست بوده و صحت سلامت سوژه‌ها توسط متخصص امر تایید شده‌است.

جدول ۱- اطلاعات جمعیت‌شناختی مربوط به داده‌های استفاده شده در پژوهش

تمام نمونه	آقا	خانم	
۱۱۰۶	۵۰۶	۶۰۰ (۵۴/۲۵ درصد)	تعداد شرکت کننده
$28/80 \pm 3/69$	$27/90 \pm 3/61$	$29/56 \pm 3/59$	سن (میانگین \pm انحراف معیار)
۶۸۶۳۳۰	۷۳۳۳۰۰	۶۴۶۸۲۰	میانگین حجم ماده خاکستری مغز (mm^3)
$29/00 \pm 1/04$	$28/95 \pm 1/09$	$29/05 \pm 0/99$	نمره پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی (میانگین \pm انحراف معیار)

۲-۲- پیش پردازش تصاویر تشدید مغناطیسی

در ادامه تصاویر اخذ شده توسط نسخه نرم افزار Freesurfer مورد پیش پردازش قرار گرفته تا به منظور تحلیل آماری مورد استفاده قرار گیرند. روند کلی پیش پردازش و پردازش‌های انجام گرفته برای استخراج ضخامت ماده خاکستری به شرح زیر است:

Bias Filed Correction: ابزاری اصلاحی به منظور تخمین نواحی قشری مغز بر اساس بررسی نواحی محلی بوده و به این صورت که در ابتدا با محاسبه مقادیر میانگین ماده سفید، ماده خاکستری و مایع مغزی-نخاعی به تخمین این نواحی می‌پردازد تا اثرات اعوجاج‌های موجود در هنگام تصویربرداری را کاهش بدهد؛ Brain Extraction: تبدیلی به منظور تشخیص و استخراج قشر مغزی از سایر بافت‌های اطراف، همانند

10 - Cortical thickness

11 - Human connectome project

12 - Missed data

ماده سفید و ماده خاکستری، در تصاویر اخذ گردیده می‌باشد که از اصلی‌ترین مراحل در تحقیقات مبنی بر پردازش تصاویر مغزی شناخته می‌شود. همانطور که مشخص است، خروجی این مرحله تنها قشر اصلی مغز از تصویر وارد شده خواهد بود؛ Segmentation and Normalization. ابزاری به منظور نرمالسازی تصاویر در فضای استاندارد MNI305 و تقسیم‌بندی قشر مغز به ماده خاکستری و ماده سفید می‌باشد. در واقع این کار توسط انطباق تصویر ورودی بر روی میانگین ۳۰۵ تصویر تشدید مغناطیسی ساختاری با استفاده از یک تابع هزینه ۱۳ بوده که این کار با ایجاد یک مرجع با هدف مقایسه در گروه‌های مختلف انجام می‌پذیرد. از این ابزار به منظور نرمالسازی تصاویر و جداسازی نواحی مورد نظر از قشر مغزی استفاده شده است؛ Surface Reconstruction: الگوریتم ۵ مرحله‌ای به منظور کاهش سطح اطلاعات از دست‌رفته ناشی از مراحل پیش‌پردازش و پردازش در تحقیقات مبتنی بر پردازش تصاویر مغزی مانند مطالعه ریخت‌شناسی و یا بررسی ساختار مغز انسان می‌باشد. پس از انجام مراحل قبل، تصویر حاصل شده احتیاج به بازسازی و ارتقا سطح کیفی داشته که این امر توسط این الگوریتم در این پژوهش صورت گرفته است.

۲-۳- آزمون‌های آماری

به منظور بررسی تغییرات و داشتن ابعاد معقول به جهت ارزیابی‌های آماری، در این پژوهش داده‌های مربوط به ضخامت ۷۰ ناحیه قشر مغز را با استفاده از اطلس دسیکان-کیلیانی^{۱۴} استخراج نموده‌ایم (۲۱، ۲۲). در نهایت از اطلاعات بدست آمده از مراحل قبل، به منظور بررسی ارتباط بین نمره مربوط به پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی و تغییرات مربوط به ضخامت نواحی زیرقشری مغز از روش رگرسیون خطی^{۱۵} یا تنازل خطی بهره گرفته و به منظور جلوگیری از تاثیر عوامل مداخله‌گر^{۱۶} اثرات مربوط به سن و جنسیت به عنوان متغییر کنترل در نظر گرفته شده‌اند، که از این طریق اثرات آنان از محاسبات خارج^{۱۷} شده است. همچنین به منظور جلوگیری از حاصل شدن نتایج تصادفی مربوط به خطای محاسبات، از تحلیل مقایسه چندگانه^{۱۸}، از ضریب FDR ۱۹ کمتر از ۰/۰۵ بهره گرفته شده است.

۳- نتایج

در این پژوهش به منظور بررسی ارتباط بین تغییرات ضخامت قشر مغزی و نمره حاصل از پرسشنامه کیفیت خواب، از تصویربرداری ساختاری به روش تشدید مغناطیسی در کنار نرم افزار Freesurfer استفاده شده و نتایج مربوط به بیش از ۱۱۰۰ نمونه مربوط به داده ساختار HCP را مورد سنجش قرار داده‌ایم. با کنترل عوامل سن و جنسیت بر روی نتایج، بررسی ارتباط بین نمرات پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی و همچنین میانگین عددی ضخامت قشر مغزی برای هر ناحیه به دست آمده برای هر فرد حاکی از معنادار بودن تغییرات نواحی اوربیتوفروناتال جانبی (PFDR=۰/۰۱) و پاراهایپوکمپ راست (PFDR= -۰/۰۴) بوده‌اند. شکل (۱) نتیجه مربوط به تغییرات نواحی مورد نظر بر روی قشر مغز را مشخص کرده است.

در بررسی ضریب همبستگی بین تغییرات ضخامت نواحی قشری با نمره مربوط به پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی، این مقادیر همچنین در نواحی اوربیتوفروناتال جانبی (R=۰/۱) و پاراهایپوکمپ راست (R=-۰/۰۹) از قشر مغز معنادار بوده. همبستگی مثبت به نشانه ارتباط مستقیم بین تغییر نمره پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی و ضخامت قشر مغزی می‌باشد که بدین معناست که با افزایش نمره پرسشنامه، ضخامت قشر مربوطه نیز افزایش پیدا خواهد کرد. اما در تفسیر همبستگی منفی، با افزایش نمره پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی، ضخامت قشر مغزی کاهش خواهد یافت. نتایج مربوط به همبستگی بین ضخامت نواحی نام برده شده و نمره پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی در شکل (۲) ترسیم شده است.

13 - Cost function

14 - Desikan-Killiany

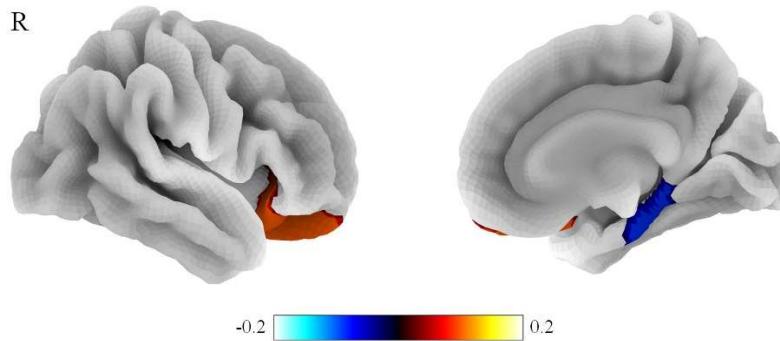
15 - Linear regression

16 - Nuisance variable or variable of no interest

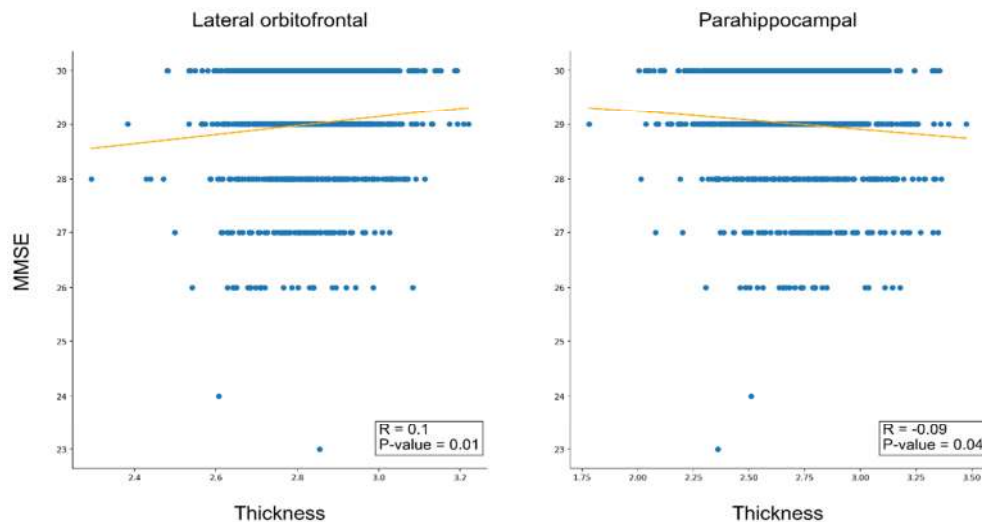
17 - Regressing out

18 - Multiple comparisons

19 - Frame-wise displacement



شکل ۱- مناطقی که ضخامت آنها با نمره وضعیت ذهنی و حافظه تغییر کرده است (مشکی: همبستگی کم، سفید: همبستگی زیاد، آبی: همبستگی منفی، قرمز: همبستگی مثبت)



شکل ۲- نمودار چپ: بررسی همبستگی میان ضخامت ناحیه اوربیتوفرونتال جانبی در برابر تغییرات نمره پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی، نمودار راست: بررسی همبستگی میان ضخامت ناحیه پاراهایپوکمپ در برابر تغییرات نمره پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی.

۴- بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، یافته‌ها به این شرح بوده‌اند که ضخامت مربوط به نواحی اوربیتوفرونتال جانبی افزایش و پاراهایپوکمپ راست از قشر مغز در افراد سالم کاهش پیدا کرده‌اند. همبستگی بین تغییرات ضخامت در نواحی مذکور و همچنین نمرات مربوط به پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی نشان داد که افزایش این نمره باعث افزایش در ضخامت ناحیه اوربیتوفرونتال جانبی و کاهش در ضخامت پاراهایپوکمپ شده‌است. به اختصار می‌توان اینگونه عنوان کرد که نمره حاصل از پرسشنامه کوتاه وضعیت ذهنی، همبستگی مستقیم با ضخامت ناحیه اوربیتوفرونتال جانبی و همبستگی غیرمستقیم با ضخامت ناحیه پاراهایپوکمپ از نواحی زیر قشری داشته‌است که این نتایج در راستای تحقیقات قبلی انجام گرفته می‌باشند.

طبق نتایج پژوهش‌های ارائه شده، از آنجایی که فعالیت سیستم پاداش مغز توانایی کاهش سطح استرس و اضطراب در افراد را بصورت مستقیم دارد، بدیهی خواهد بود که بتوان از آن در افزایش سطح توانایی‌های فیزیولوژیک استفاده کرد (۲۳). شکنج‌های اوربیتوفرونتال و پاراهایپوکمپ و ناحیه هایپوکمپ از قشر مغز از جمله نواحی هستند که در سیستم پاداش و تحلیل احساسات ایفای نقش می‌کنند (۲۴). چرا

که مطالعات متعدد عصب‌شناسی از ارتباط این نواحی همراه با سیستم پاداش و تنبیه گزارش می‌دهند و حتی در برخی مطالعات، افزایش فعالیت شکنج اوربیتوفرونتال جانبی را در حالت‌های خفیف از اضطراب و استرس گزارش کرده‌اند (۲۵-۲۷). اما علت را می‌توان از این بابت دانست، از آنجایی که سیستم پاداش شکنج اوربیتوفرونتال جانبی ساده‌تر از باقی موارد شروع به کار می‌کند، این خود می‌تواند باعث ایجاد حالت‌های شناختی منفی شده و یک بازخورد مثبت بالا-به-پایین را بر روی همین شکنج اعمال کند (۲۸). در پژوهشی دیگر همچنین از اثرات عملکرد شبکه اوربیتوفرونتال بر روی اختلال شناختی خفیف ۲۰ گزارش داده‌است و بررسی تغییرات این سیستم در هنگام ظهور علائم این اختلال را موثر دانسته‌است (۲۸).

طی گزارشات ارائه شده در علوم عصب‌شناسی که ناحیه پاراهایپوکمپ را از نواحی کلیدی لب گیجگاهی دانسته، نقش آن را در ارتباط با شبکه عصبی حافظه رویدادی^{۲۱} (۲۹، ۳۰)، تعادل فهم زمانی (۳۱، ۳۲) و نگهداری از اطلاعات بینایی (۳۳) خوانده‌اند. پژوهش‌های اخیر از تاثیر این ناحیه بر روی اختلال شناختی خفیف که ناشی از تغییرات در عروق زیرقشری مغز (۳۴) و پاتوفیزیولوژی بیماری‌هایی مانند آلزایمر (۳۵، ۳۶) نیز می‌باشند، خبر داده‌اند. کاهش فعالیت این ناحیه سبب محرومیت از خواب، تغییرات خلق و خو و همچنین تغییر در عملکرد حافظه رویدادی را به همراه خواهد داشت (۳۷).

در آخر می‌توان گفت که نقطه قوت اصلی در این پژوهش، تعداد تصاویر مورد استفاده در مراحل پردازش بوده که این مقدار به بیش از ۱۱۰۰ نفر رسیده‌است. همچنین استفاده از مجموعه داده HCP این توانایی را در اختیار نویسندگان این مقاله قرار داده‌است تا از اسکنر تصویربرداری با قدرت ۳ تسلا به منظور افزایش دقت و بهبود کیفیت تصاویر استفاده کنند. علاوه بر این موارد، در تمامی مراحل پردازش، می‌توان از بکارگیری نظر چندین متخصص به منظور افزایش سطح کیفی پژوهش و کاهش میزان خطا در کنار تحلیل‌های آماری و همچنین انجام بررسی‌های چندین مرحله‌ای در تمامی مراحل تحلیل اشاره کرد. در کنار تمامی این موارد استفاده از تصویربرداری عملکردی^{۲۲} و همچنین توموگرافی انتشار پوزیترونی^{۲۳} کمک خواهد کرد تا علاوه بر جنبه ساختاری، از جنبه عملکردی نیز نتایج مربوط به این مطالعه را مورد بررسی قرار دهیم.

منابع

1. Sadeghi M, Kazemi HR. Prevalence of Dementia and Depression among Residents of Elderly Nursing Homes in Tehran Province. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*. 2004;9(4):49-55.
2. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021.(۷)
3. Cao Q, Tan C-C, Xu W, Hu H, Cao X-P, Dong Q, et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;73(3):1157-66.
4. Li N, Zhang L, Du W, Pang L, Guo C, Chen G, et al. Prevalence of dementia-associated disability among Chinese older adults: results from a national sample survey. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2015;23(3):320-5.
5. Charlson FJ, Baxter AJ, Cheng HG, Shidhaye R, Whiteford HA. The burden of mental, neurological, and substance use disorders in China and India: a systematic analysis of community representative epidemiological studies. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10042):376-89.

20 - Mild cognitive disorder

21 - Episodic memory neural network

22 - Functional MRI

23 - Positron emission tomography (PET)

6. Jia JP, Wang YH, Wei CB. [Chinese guidelines for diagnosis and management of cognitive impairment and dementia (V): dementia therapy]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2011;91(14):940-5.
7. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459-80.
8. Jia L, Quan M, Fu Y, Zhao T, Li Y, Wei C, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances. *The Lancet Neurology*. 2020;19(1):81-92.
9. Jia L, Quan M, Fu Y, Zhao T, Li Y, Wei C, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances. *The Lancet Neurology*. 2020;19(1):81-92.
10. Grau-Rivera O, Operto G, Falcón C, Sánchez-Benavides G, Cacciaglia R, Brugulat-Serrat A, et al. Association between insomnia and cognitive performance, gray matter volume, and white matter microstructure in cognitively unimpaired adults. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020;12(1):4.
11. Khazaie H, Veronese M, Noori K, Emamian F, Zarei M, Ashkan K, et al. Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: A systematic review of the resting-state fMRI. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;77:219-31.
12. Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(7):961-84.
13. Ahmadi R, Rahimi Jafari S, Rostampour M, Noori K, Khazaie H, Tahmasian M. Functional connectivity alterations of orbitofrontal cortex in chronic insomnia. *Journal of Applied Psychology*. 2020;14(2):28-9.
14. Hwang AB, Boes S, Nyffeler T, Schuepfer G. Validity of screening instruments for the detection of dementia and mild cognitive impairment in hospital inpatients: A systematic review of diagnostic accuracy studies. *PloS one*. 2019;14(7):e0219569.
15. Obbels J, Vansteelandt K, Verwijk E, Dols A, Bouckaert F, Oudega ML, et al. MMSE Changes During and After ECT in Late-Life Depression: A Prospective Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019;27(9):934-44.
16. Kumar S, Mulsant BH, Liu AY, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Rajji TK. Systematic Review of Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy in Late-Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016;24(7):547-65.
17. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992;40(9):922-35.
18. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of psychiatric research*. 2009;43(4):411-31.
19. Rubin EH, Kinscherf DA, Figiel GS, Zorumski CF. The Nature and Time Course of Cognitive Side Effects During Electroconvulsive Therapy in the Elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 1993;6(2):78-83.
20. Oudega ML, van Exel E, Wattjes MP, Comijs HC, Scheltens P, Barkhof F, et al. White Matter Hyperintensities and Cognitive Impairment During Electroconvulsive Therapy in Severely Depressed Elderly Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014;22(2):157-66.
21. Tahmasian M, Shao J, Meng C, Grimmer T, Diehl-Schmid J, Yousefi BH, et al. Based on the network degeneration hypothesis: separating individual patients with different neurodegenerative syndromes in a preliminary hybrid PET/MR study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(3):410-5.

22. Lee MH, Kim N, Yoo J, Kim H-K, Son Y-D, Kim Y-B, et al. Multitask fMRI and machine learning approach improve prediction of differential brain activity pattern in patients with insomnia disorder. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-13.
23. Dutcher JM, Creswell JD. The role of brain reward pathways in stress resilience and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018;95:559-67.
24. Rolls ET. Emotion and decision-making explained: a précis. *Cortex*. 2014;59(185):93.
25. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature reviews neuroscience*. 2005;6(9):691-702.
26. Schoenbaum G, Takahashi Y, Liu TL, McDannald MA. Does the orbitofrontal cortex signal value? *Annals of the New York Academy of sciences*. 2011;1239(1):87-99.
27. Rolls ET. A non-reward attractor theory of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;68:47-58.
28. Son SJ, Park B, Choi JW, Roh HW, Kim N-R, Sin JE, et al. Psychological resilience enhances the orbitofrontal network in the elderly with mild cognitive impairment. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:615.
29. Hirjak D, Wolf RC, Remmele B, Seidl U, Thomann AK, Kubera KM, et al. Hippocampal formation alterations differently contribute to autobiographic memory deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hippocampus*. 2017;27(6):702-15.
30. Zhang Y, Simon-Vermot L, Caballero MÁA, Gesierich B, Taylor AN, Duering M, et al. Enhanced resting-state functional connectivity between core memory-task activation peaks is associated with memory impairment in MCI. *Neurobiology of Aging*. 2016;45:43-9.
31. Gilmore AW, Nelson SM, Chen H-Y, McDermott KB. Task-related and resting-state fMRI identify distinct networks that preferentially support remembering the past and imagining the future. *Neuropsychologia*. 2018;110:180-9.
32. Guo Y, Chen Z, Feng T. Neural substrates underlying balanced time perspective: A combined voxel-based morphometry and resting-state functional connectivity study. *Behavioural Brain Research*. 2017;332:237-42.
33. Roberts BM, Libby LA, Inhoff MC, Ranganath C. Brain activity related to working memory for temporal order and object information. *Behavioural brain research*. 2018;354:55-63.
34. Li M, Meng Y, Wang M, Yang S, Wu H, Zhao B, et al. Cerebral gray matter volume reduction in subcortical vascular mild cognitive impairment patients and subcortical vascular dementia patients, and its relation with cognitive deficits. *Brain and behavior*. 2017;7(8):e00745.
35. Goerlich KS, Votinov M, Dicks E, Ellendt S, Csukly G, Habel U. Neuroanatomical and neuropsychological markers of amnesic MCI: a three-year longitudinal study in individuals unaware of cognitive decline. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017;9:34.
36. Rasero J, Alonso-Montes C, Diez I, Olabarrieta-Landa L, Remaki L, Escudero I, et al. Group-level progressive alterations in brain connectivity patterns revealed by diffusion-tensor brain networks across severity stages in Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017;9:215.
37. Gujar N, Yoo S-S, Hu P, Walker MP. The unrested resting brain: sleep deprivation alters activity within the default-mode network. *Journal of cognitive neuroscience*. 2010;22(8):1637-48.