

Analysis of Memory-Related Brain Activation Maps in Sleep-Deprivation using Functional Magnetic Resonance Imaging

Rezvan Safari¹,
Hamid Sharini²,
Mehdi Khodamoradi³,
Meysam Siyah Mansoori²

¹ MSc in Biomedical Engineering, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

² Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³ Assistant Professor, Substance Abuse Prevention Research Center, Health Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received August 30, 2022 ; Accepted November 24, 2022)

Abstract

Background and purpose: Insomnia is a common sleep disorder with negative consequences such as decreased quality of life. In this study, the effect of sleep deprivation on memory in both young and older adults was investigated using functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Materials and methods: In this retrospective study, fMRI data of 40 healthy subjects (17 young and 23 older people) who had a one-month sleep deprivation period (during the experiment they woke up three hours earlier than usual) were obtained. Then, pre-processing was done to remove artifacts and noise. Finally, data processing was completed in order to extract the brain activity map focusing on brain areas related to memory.

Results: Findings showed that the brain activity of most areas are reduced due to insomnia. In the young group, 17 functional connections were obtained at the beginning of the study which decreased to only one connection after the insomnia period. In older adults there were seven connections at the beginning of the study that decreased to four after the insomnia period ($P < 0.05$).

Conclusion: Brain map analysis, including connections and activity levels of memory-related areas, showed that sleep deprivation affects the brains of young and old people. Our findings can pave the way for future studies to understand the effect of insomnia on memory and brain.

Keywords: memory, sleep deprivation, brain activity, brain connectivity, functional magnetic resonance imaging

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32 (216): 115-127 (Persian).

Corresponding Author: Meysam Siyah Mansoori - School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. (E-mail: meysam.smansoori@kums.ac.ir)

تحلیل نقشه فعالیت های مغزی مرتبط با حافظه در محرومیت از خواب با استفاده از تصویر برداری تشدید مغناطیسی عملکردی

رضوان صفری¹

حمید شریینی²

مهدی خدامرادی³

میثم سیاه منصوری²

چکیده

سابقه و هدف: بی خوابی یک اختلال شایع است که از پیامدهای منفی آن افت کیفیت زندگی است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر محرومیت از خواب بر حافظه، در مغز افراد جوان و سالمند با استفاده از تصویربرداری fMRI، انجام پذیرفت. **مواد و روش ها:** در این مطالعه گذشته نگر، داده های 40 فرد سالم (17 نفر جوان و 23 نفر مسن) که در دانشگاه استهلکلم تصویر برداری fMRI شده بودند از سایت OpenNeuro اخذ شد. افراد مورد مطالعه، با یک دوره کم خوابی یک ماهه مواجه بودند (در طول آزمایش 3 ساعت زودتر از زمان معمول بیدار می شدند). پیش پردازش برای حذف آرتیفکت و نویز انجام شد و در نهایت پردازش داده ها به منظور استخراج نقشه فعالیت مغزی با تمرکز بر نواحی مغزی مرتبط با حافظه در افراد مسن و جوان انجام گردید.

یافته ها: نتایج نشان داد که فعالیت اکثر نواحی مغزی مرتبط با حافظه، در اثر بی خوابی کاهش یافت. در گروه جوان تعداد 17 اتصال عملکردی در ابتدای مطالعه به دست آمد، اما این تعداد فقط به یک اتصال، بعد از دوره بی خوابی کاهش یافت. در آغاز مطالعه، در گروه مسن تعداد 7 اتصال عملکردی استخراج شد. این تعداد بعد از دوره بی خوابی به 4 اتصال عملکردی کاهش یافت (سطح معنی داری $P < 0/05$).

استنتاج: آنالیز نقشه مغزی شامل ارتباطات و میزان فعالیت نواحی مرتبط با حافظه، نشان داد که محرومیت از خواب، بر مغز افراد جوان و سالمند تأثیر دارد. نتایج مطالعه حاضر می تواند راه گشای مطالعات آتی برای شناخت اثر بی خوابی بر حافظه و مغز باشد.

واژه های کلیدی: حافظه، محرومیت از خواب، فعالیت نواحی مغز، ارتباطات عملکردی مغز، تصویربرداری عملکردی تشدید مغناطیسی

مقدمه

بگذارد (1). بی خوابی (Insomnia)، شایع ترین اختلال خواب است که از شیوع 10 تا 35 درصدی در جمعیت عمومی دارد و میزان رواج 50 درصدی در جمعیت

خواب به عنوان عملکرد طبیعی بدن برای حفظ سلامت روانی و جسمی افراد در نظر گرفته می شود. اختلال در خواب طبیعی می تواند بر سلامتی اثرات جدی

E-mail: meysam.smansoori@kums.ac.ir

مؤلف مسئول: میثم سیاه منصوری - کرمانشاه: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی

1. کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

2. استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

3. استادیار، مرکز تحقیقات پیشگیری سو مصرف مواد، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: 1401/6/8 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/6/14 تاریخ تصویب: 1401/9/5

بیماران مبتلا به اختلال خواب، کمبود عمیق توجه و عملکرد حافظه کاری که نیازمند انعطاف پذیری ذهنی و تغییرات توجه است، گزارش شده است (6). بخش اصلی تحکیم حافظه در خواب اتفاق می افتد. تحکیم حافظه وابسته به خواب از واکنش های عصبی ریشه می گیرد. فعالیت هیپوکامپ در طول خواب بررسی و مشخص شد که هیپوکامپ در طول یادگیری فعال است. فعالیت مجدد بعدی، تثبیت در حافظه است که در طول خواب صورت می پذیرد (9). میزان فعالیت های هیپوکامپ در طول خواب پیشرفت های عملکردی را به وجود می آورد. اختلالات خواب می تواند به تحکیم حافظه وابسته به خواب آسیب برساند (9، 10). در فیزیولوژی اعصاب، قشر جلوی پشتی جانبی (Dorsolateral Prefrontal Cortex: DLPFC) نقش حافظه کاری دارند. تفاوت در میزان DLPFC ممکن است مربوط به تفاوت در عملکرد حافظه روزمره باشد. یکی دیگر از مناطق مغز که ممکن است از حافظه روزمره پشتیبانی کند، لوب تمپورال داخلی (Medial Temporal Lobe: MTL) است (20-11). در همه مطالعات مربوط به حوزه خواب، فعالیت نواحی مغزی بررسی شده است، ولی هیچ مطالعه ای به بررسی ارتباطات همزمان مغزی نواحی مربوط به خواب نپرداخته است و نیز هیچ مطالعه ای اثر کم خوابی و پارامتر کوهلت سن را همزمان بر حافظه بررسی نکرده است، که نوآوری مطالعه حاضر می باشد. بنابراین این مطالعه با هدف، ارزیابی و مقایسه نقشه مغزی مرتبط با افراد جوان و سالمند سالم در دوره کم خوابی با استفاده از داده های fMRI، انجام گرفت. نتایج این مطالعه می تواند دیدگاه علوم شناختی در رابطه با نقشه های مغزی مرتبط با حافظه در افراد نرمال محروم از خواب ارائه کند و هم چنین تأثیر محرومیت از خواب بر عملکرد حافظه در افراد جوان و سالمند را مورد بررسی قرار دهد.

بزرگسال را برخوردار است. این اختلال دارای سه ویژگی، ناتوانی در به خواب رفتن، حفظ خواب و نداشتن خواب نیرو بخش است (2). بر اساس ملاک های طبقه بندی اختلالات روان پزشکی، طول مدت بی خوابی باید حداقل یک ماه بوده و این بی خوابی به دلیل ابتلا به اختلالات دیگر مانند سوء مصرف مواد نباشد (3). محرومیت از خواب در دوره زمانی طولانی می تواند منجر به تغییرات روانی و اختلال ذهنی شده و عملکرد شخص مبتلا را مختل کند و دارای اثرات مضر در عملکردهای شناختی و حرکتی می باشد (2). مطالعات حیوانی نیز گزارش کرده اند که محرومیت از خواب منجر به اختلال در حافظه وابسته به هیپوکامپ و حافظه عاطفی شده و باعث افزایش سطح اضطراب می شود. محرومیت از خواب تأثیر منفی بر یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ و تقویت طولانی مدت شکل پذیری سیناپسی دارد. تحقیقات مشابه نشان داده است که محرومیت از خواب، یادگیری و حافظه را مختل می کند (4-7). برای بررسی اختلال خواب از روش های سیگنال مغزی مانند EEG¹ و روش های تصویربرداری مانند PET²، SPECT³ و fMRI⁴ استفاده می شود. از آنجایی که fMRI رزولوشن مکانی بالایی در حدود 2 تا 5 میلی متر و رزولوشن زمانی متوسط در حدود 3 تا 5 ثانیه دارد، به طور گسترده ای در تصویر برداری از مبتلایان به بیماری های عصبی و روان پزشکی به کار می رود.

اخیراً تصویر برداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) به عنوان یک روش برای ارزیابی غیر تهاجمی تغییرات عملکردی مغز در بی خوابی معرفی گردیده است. این روش تغییرات همودینامیک را در یک ناحیه قشری مغزی بر اساس اصول مغناطیسی اندازه می گیرد (8). fMRI یک روش جدید برای تصویربرداری از نوروها با قابلیت ثبت فعالیت عصبی است. تاکنون تحقیقات زیادی در حوزه کم خوابی در افراد سالم انجام شده است. در

1. Electroencephalography
2. Positron Emission Tomography
3. Single Photon Emission Computed Tomography
4. Functional Magnetic Resonance Imaging

مواد و روش‌ها

در این مطالعه گذشته‌نگر، داده‌های 40 نفر (17 نفر جوان و 23 نفر مسن) داوطلب از سایت <https://openneuro.org> با کسب اجازه اخذ شد. 17 نفر در محدوده سنی بین (20-30) به عنوان گروه جوان و 23 نفر در محدوده سنی بین (65-75) به عنوان گروه مسن انتخاب شدند. هر دو گروه با یک دوره کم‌خوابی (یک ماهه) مواجه بودند به گونه‌ای که در طول آزمایش 3 ساعت زودتر از زمان معمول بیدار می‌شدند. سلامت هر یک از این افراد با مرور تصاویر کلینیکی و تاریخچه پزشکی هر فرد به تائید پزشک متخصص مغز و اعصاب نیز رسیده بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل، وجود یا سابقه اختلال روان پزشکی و نورولوژی، سوء مصرف مواد و الکل و مصرف کافئین بیش از حد مجاز (4 فنجان قهوه در طول روز) در نظر گرفته شد. هم‌چنین، در صورت نامطلوب بودن نتایج آنالیز تصاویر (به علت آرتیفکت و نویز)، داده‌های شخص از مطالعه خارج شد.

وسایل و تجهیزات این مطالعه شامل، دستگاه 3T Siemens MRI، نرم‌افزار RadiAnt Dicom viewer و MRICron جهت خواندن تصاویر Dicom و انجام تبدیلات لازم بر روی فرمت تصاویر گرفته شده و آماده‌سازی آن‌ها برای انجام مراحل آنالیز بود. هم‌چنین از کامپیوتر پر قدرتی مجهز به نرم‌افزار MATLAB نسخه R2016a برای نصب توبلاکس‌های SPM12 و CONN، استفاده شد. تصاویر با استفاده روش echo-planar چند مرحله‌ای مطابق با تنظیمات، زاویه چرخش 75، TE= 30 mSec، میدان دید برابر 28/8 سانتی‌متر، ضخامت برش 3 میلی‌متر، اینترلیو (یک در میان) از پایین به بالا اخذ شد. اسکن‌های آاناتومیک با وزن T1 از نمای ساژیتال با توالی BRAVO، میدان دید 24 سانتی‌متر، ضخامت برش 1 میلی‌متر، اینترلیو (یک در میان) از پایین به بالا اخذ شد و تعداد اسلایس در هر والیوم مغز 50 بوده است. پیش‌پردازش یک اقدام ضروری قبل از آنالیز داده‌های fMRI می‌باشد که به دلایلی از جمله ضعیف

بودن سیگنال سطح اکسیژن خون اندازه‌گیری شده، تفاوت کم در دامنه‌ی سیگنال وابسته به آزمایش مرمومیت از خواب و پایین بودن نسبت سیگنال به نویز انجام آن ضرورت دارد. در این آزمایش نیز همانند تمام روش‌های موجود برای آنالیز تصاویر fMRI مجموعه‌ای از پیش‌پردازش‌های لازم جهت آماده‌سازی تصاویر انجام شد. تمامی مراحل پیش‌پردازش توسط الگوریتم‌های موجود در SPM12 و CONN انجام شد که شامل موارد زیر است.

- اصلاح نقشه میدان به منظور کاهش به هم ریختگی تصویر
- اصلاح زمانبندی برش یا مرجع برش توسط به منظور تکمیل تفاوت زمانی در اخذ، میان برش‌های متفاوت
- هم‌راستاسازی کل داده‌ها fMRI با میانگین حجم‌ها به منظور اصلاح حرکت سر بیمار
- انطباق تصاویر عملکردی و ساختاری بر روی هم به منظور تشخیص دقیق‌تر محل فعالیت
- بخش‌بندی کردن تصویر ساختاری برای به‌دست آوردن تصویر اصلاح شده پایه
- نرمالیزاسیون مکانی داده‌های ساختاری و عملکردی fMRI
- هموارسازی با کرنل گوسین ایزوتروپیک

بعد از پیش‌پردازش تصاویر حالت استراحت، سری زمانی هر وکسل با استفاده از فیلتر میان‌گذر با بازه فرکانسی 0/01 تا 0/08 هر تری فیلتر شد، تا اثرهای دریافت فرکانس پایین و نویز فرکانس بالای مربوطه ریتم قلب و تنفس حذف شوند. سپس سری زمانی فیلتر شده به حوزه فرکانس برده و با استفاده از تبدیل فوریه سریع (Fast Fourier transform) طیف توان آن محاسبه گردید و سپس ریشه‌ی مربعات در همه‌ی فرکانس‌های طیف توان محاسبه و در انتها میانگین آن‌ها برای هر وکسل در محدوده 0/01 تا 0/08 هر تری محاسبه شد. این مقدار میانگین که به ازای هر وکسل محاسبه می‌شود، یک نداشت دامنه نوسانات فرکانس پایین (Amplitude of Low-Frequency Fluctuation: ALFF)

یافته‌ها

نتایج آنالیز ALFF در گروه مسن مرتبط با نواحی Brainstem و ParaHip 1, NAc 1, AMG 1, THL r بعد از دوره بی‌خوابی نسبت به ابتدای مطالعه به‌طور معنی‌داری نشان داد که افزایش فعالیت در اکثر نواحی وجود دارد. اما در گروه جوان در بعد از دوره بی‌خوابی نسبت به ابتدای مطالعه در ناحیه‌ی r Thalamus, Brainstem, Parahippocampal 1 و Accumbens 1, Amygdala افزایش فعالیت داشتند ولی بقیه نواحی کاهش فعالیت را به‌طور معنی‌داری نشان دادند (سطح معنی‌داری $P < 0/05$) (نمودار شماره 1 و 2، جدول شماره 2).

جدول شماره 2: نمایش تعداد و کسل‌های فعال در افراد پیر و جوان قبل و بعد از بی‌خوابی ($p < 0/05$) براساس مختصات MNI

تعداد و کسل‌ها				MNI مختصات (X, Y, Z)
گروه جوان در ابتدای مطالعه	گروه جوان بعد از دوره بی‌خوابی	گروه مسن در ابتدای مطالعه	گروه مسن بعد از دوره بی‌خوابی	
587	279	604	589	Middel Frontal cortex (22,34,22)
580	511	474	376	Thalamus Left (8, -2, 8)
486	487	411	321	Thalamus Right (10, 2, 8)
436	425	309	155	Hippocampus Left (20, -30, -8)
406	401	221	149	Hippocampus Right (24, -28, -10)
143	169	90	56	Amygdala Left (27, -4, -20)
141	187	79	80	Amygdala Right (22, -2, -15)
57	73	54	32	Accumbens Left (8, 12, 1)
71	70	33	19	Accumbens Right (11, 11, 1)
275	324	252	198	Parahippocampal Left (18, -3, -15)
322	318	223	197	Parahippocampal Right (26, -36, -10)
852	589	727	107	Anterior Cingulate Cortex (4,14,-12)
1683	1716	1633	1186	Brain Stem (2, -15, -28)

در گروه جوان، نتایج روش ICA نشان داد که فعالیت نواحی AMGr, NAc, NAcI و ACC در بعد از دوره بی‌خوابی نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافت در حالی که بقیه نواحی افزایش فعالیت را نشان داده‌اند. در گروه مسن نیز فعالیت نواحی AMGr, ACC, BrainStem و Hip r در بعد از دوره بی‌خوابی نسبت به ابتدای مطالعه افزایش پیدا کرده است در حالی که بقیه نواحی کاهش فعالیت را نشان داده‌اند که این نتایج در تصاویر شماره 1 و 2 نشان داده شده است.

در هر دو گروه جوان و مسن در مجموع بعد از دوره بی‌خوابی تعداد ارتباطات کاهش یافت. ارتباطات

را از مغز می‌دهد. تفاوت تصاویر حالت استراحت fMRI در قبل و بعد از محرومیت از خواب با آنالیز ALFF در جعبه ابزار CONN نرم‌افزار MATLAB انجام شد که نشان دهنده اثر محرومیت از خواب بر مغز افراد جوان و مسن است. در این مطالعه از "تحلیل مولفه‌های مستقل مکانی (Independent Component Analysis)" یا ICA، مرتبط با نواحی حافظه، استفاده شده است، زیرا رزولشن مکانی داده‌های fMRI بیش‌تر از رزولشن زمانی است (21). به منظور انتخاب نواحی مرتبط با حافظه و استقلال مکانی بین این مؤلفه‌ها، نسبت هم‌پوشانی، بین هر دو ICA مکانی و زمانی، در نواحی مرتبط با حافظه محاسبه شد که نسبت هم‌پوشانی آن‌ها صفر بوده است. همه آنالیزها در جعبه ابزار CONN، نرم‌افزار MATLAB انجام شد.

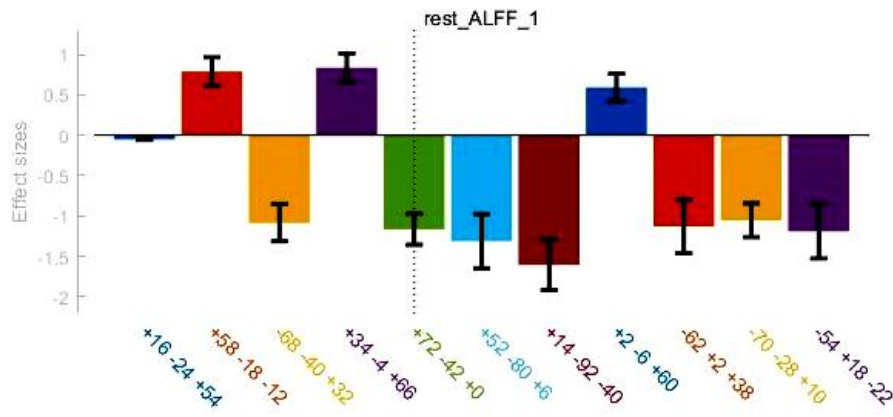
ارتباط عملکردی به نوعی از ارتباط اطلاق می‌گردد که به محاسبه اثر فعالیت یک ناحیه مغزی روی فعالیت نواحی دیگر مغزی می‌پردازد. در این مطالعه، به منظور ارزیابی ارتباط عملکردی از روش آنالیز همبستگی و روش تئوری گراف استفاده شد و همه همبستگی بین سری زمانی fMRI استخراج شده از ناحیه‌های مرتبط با حافظه، درون مغز محاسبه گردید. خروجی این روش یک نگاهت مکانی از مغز است که بیانگر همبستگی نواحی مرتبط با حافظه است. نواحی مرتبط با حافظه بر اساس نظر متخصصان علوم اعصاب و علوم شناختی انتخاب شد که این نواحی در جدول شماره 1 آورده شده است (6,7,10,17,20,22-27).

جدول شماره 1: نواحی مختلف مغزی درگیر در پردازش حافظه

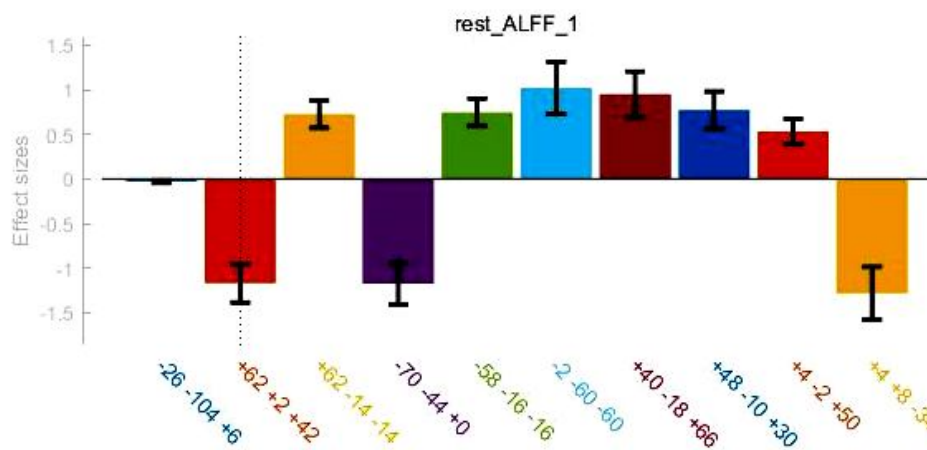
Brain regions	نواحی مغز	مخفف
Medial prefrontal cortex	قشر جلوی مغز داخلی	MedFC
Anterior Cingulate Cortex	قشر سینگولیت قدامی	ACC
dorsolateral prefrontal cortex	قشر جلوی مغز پشتی جانبی	dIPFC
Thalamus Left	تالاموس چپ	THL l
Thalamus Right	تالاموس راست	THL r
Hippocampus Left	هیپوکامپ سمت چپ	Hip l
Hippocampus Right	هیپوکامپ سمت راست	Hip r
Amygdala Left	آمیگدال چپ	AMG l
Amygdala Right	آمیگدال راست	AMG r
parahippocampal cortex Left	قشر پاراهیپوکامپ چپ	Para l
parahippocampal cortex Right	قشر پاراهیپوکامپ راست	Para r
Accumbens Left	اکومبسنس چپ	NAc l
Accumbens Right	اکومبسنس راست	NAc r
Brainstem	ساقه مغز	Brainstem

ParaHip r-ParaHip l, ParaHip r-MedFC, ACC-THL l
 THL r-ACC و THL-MedFC بود اما بعد از دوره بی‌خوابی
 ارتباطات مطابق AMG l-AMG r, Brainstem-THL l,
 Brainstem-THL r داشتند ($P < 0/05$).
 نتایج در تصاویر شماره 3 و 4 آورده شده است.
 برای بررسی ارتباط عملکردی بین نواحی مربوط به
 حافظه مغز از روش تئوری گراف در جعبه افزار CONN
 نرم‌افزار MATLAB استفاده شد که نتایج ارتباطات مغز
 در نواحی مربوط به حافظه در گروه جوان و مسن در
 تصاویر شماره 3 و 4 آورده شده است.

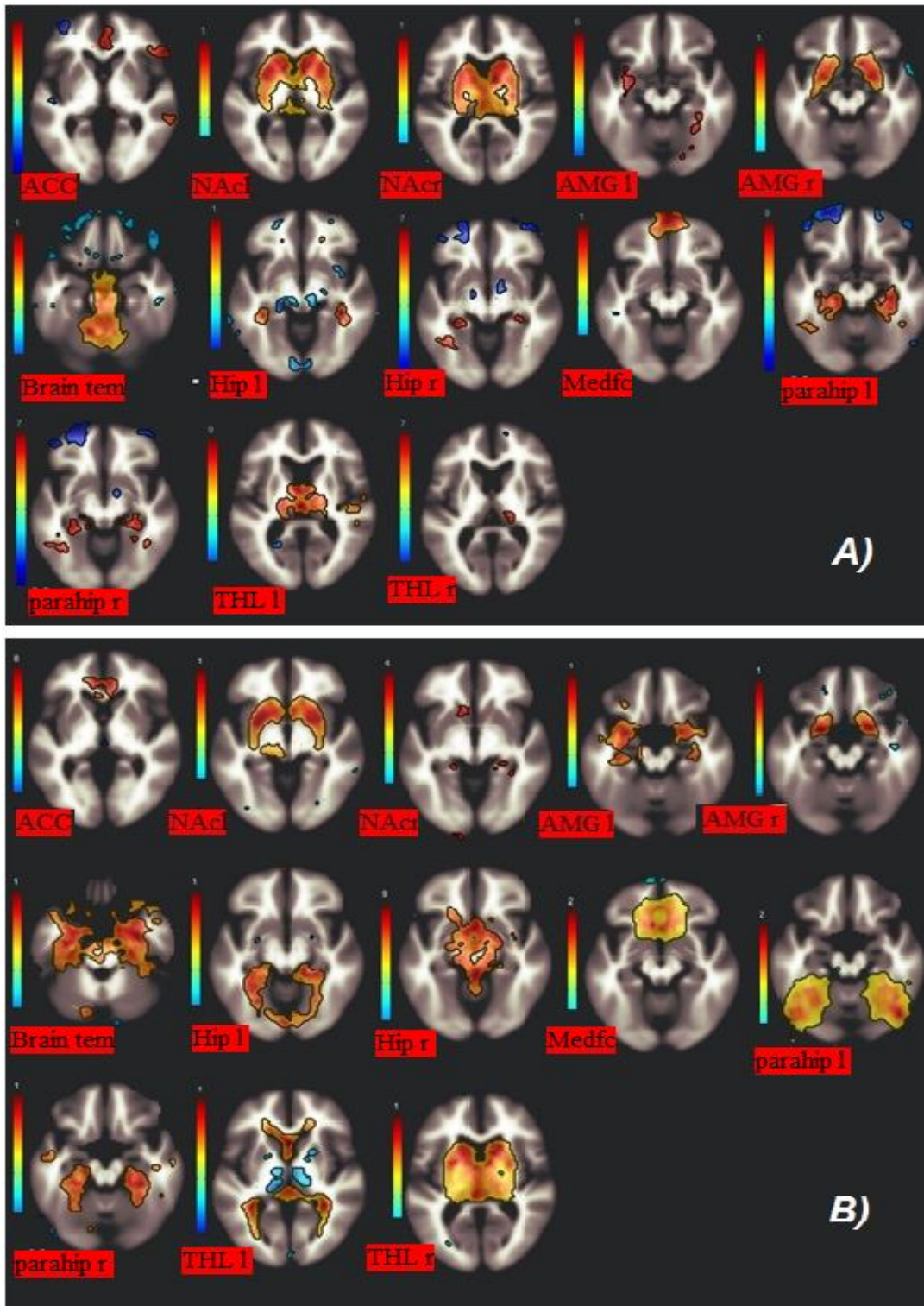
نواحی مغز شامل NAc l- HL r, NAc l-THL l, NAc l-ACC,
 NAc l-ParaHip r, NAc l-ParaHip l, THL l-Hip l,
 NAc l-Hip r, NAc l-AMG r, Brainstem-ParaHip l,
 THL l-ParaHip l, Brainstem-ParaHip r,
 Brainstem-AMG r, AMG l-Brainstem, AMG l-Nac r,
 Brainstem-AMG l, ParaHip l-THL l, NAc r-AMG r
 بی‌خوابی نسبت به ابتدای مطالعه به یک ارتباطات
 AMG l-ParaHip r کاهش داشت. در ابتدای مطالعه،
 گروه مسن دارای ارتباطات مطابق ACC-ParaHip r



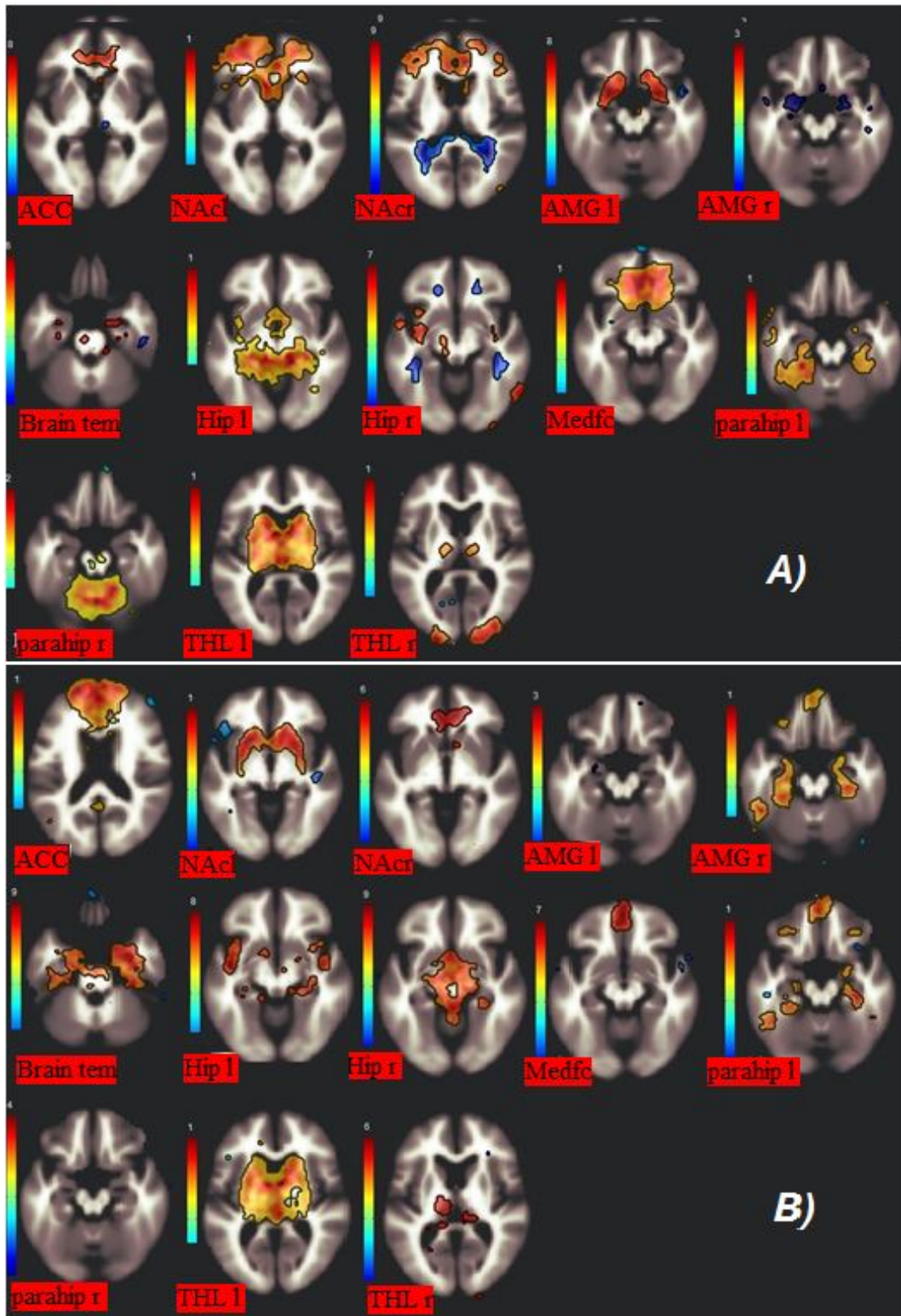
نمودار شماره 1: نمودار ستونی تغییرات فعالیت نواحی مغز گروه جوان بعد از دوره بی‌خوابی (محور افقی مختصات مرکز نواحی فعال در اطلس MNI و محور عمودی اندازه فعالیت نواحی فعال)



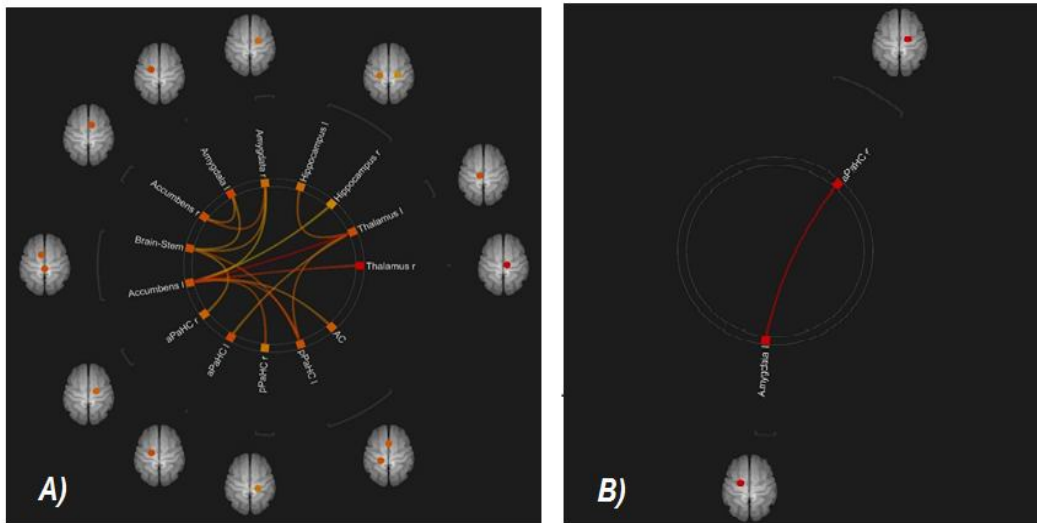
نمودار شماره 2: نمودار ستونی تغییرات فعالیت نواحی مغز گروه مسن بعد از دوره بی‌خوابی (محور افقی مختصات مرکز نواحی فعال در اطلس MNI و محور عمودی اندازه فعالیت نواحی فعال)



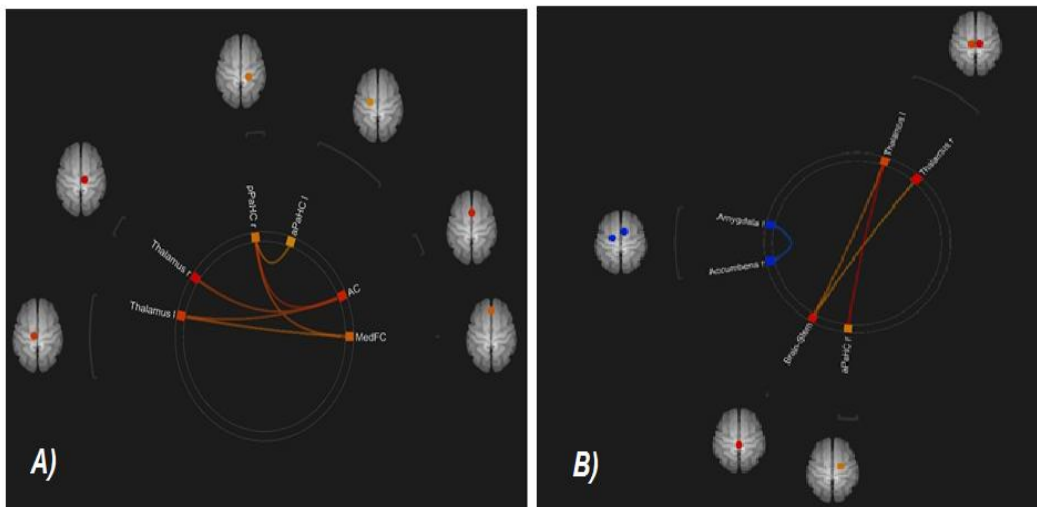
تصویر شماره 1: طیف رنگ قرمز نشان دهنده افزایش فعالیت نسبت به حالت پایه و طیف رنگ آبی نشان دهنده کاهش فعالیت نسبت به حالت پایه را در گروه جوان مشخص می کند، (A) قبل از دوره بی خوابی، (B) بعد از دوره بی خوابی می باشد.



تصویر شماره 2: طیف رنگ قرمز نشان دهنده افزایش فعالیت نسبت به حالت پایه و طیف رنگ آبی نشان دهنده کاهش فعالیت نسبت به حالت پایه را در گروه مسن مشخص می کند، (A) قبل از دوره بی خوابی (B) بعد از دوره بی خوابی می باشد.



تصویر شماره 3: نمایش ارتباطات نواحی مربوط به حافظه به صورت حلقه ای در گروه جوان (A) قبل از دوره بی خوابی (B) بعد از دوره بی خوابی



تصویر شماره 4: نمایش ارتباطات نواحی مربوط به حافظه به صورت حلقه ای در گروه مسن (A) قبل از دوره بی خوابی (B) بعد از دوره بی خوابی

بحث

کنترل شده بر فعالیت و ارتباطات مغزی می تواند در شناخت اثرات بی خوابی در طولانی مدت مفید واقع شود (28-31).

یافته های این مطالعه در آنالیز ALFF شامل کاهش فعالیت در نواحی Hipp 1, Hipp r, THL 1, MedFC, Parahipr, NAc r و ACC بعد از دوره بی خوابی نسبت به ابتدای مطالعه در هر دو گروه مسن و جوان می باشد.

در این مطالعه، اثرات بی خوابی بر ارتباطات عملکردی نواحی مرتبط با حافظه در دو گروه سنی جوان و مسن مورد بررسی قرار گرفت. ضرورت مطالعه حاضر بدین دلیل است که بی خوابی باعث اثرات منفی روحی - روانی، نظیر اختلال در فعالیت طبیعی مغز افراد می شود و شناخت اثرات بی خوابی دوره ای و موقت

اطلاعات از قشر جلوی مغز (Frefrontal Cortex) به مناطق درگیر در کنترل حرکت نسبت داده می‌شود. در مطالعه‌ای که Chen و همکاران انجام دادند افزایش مقدار ALFF در ناحیه تالاموس را گزارش کردند که با نتایج مطالعه حاضر هم خوانی دارد (22). این اثر ممکن است به دلیل صرف انرژی برای بیدار نگه داشتن مغز باشد که موجب افزایش فعالیت تالاموس شده است. نتایج روش ICA نشان داد در گروه جوان، فعالیت نواحی AMGr، NAc، NAcI و ACC در بعد از دوره بی‌خوابی نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافت در حالی که بقیه نواحی افزایش فعالیت را نشان داده‌اند. در گروه مسن نیز فعالیت نواحی AMGr، ACC، BrainStem و Hip r در بعد از دوره بی‌خوابی نسبت به ابتدای مطالعه افزایش پیدا کرده است، در حالی که بقیه نواحی کاهش فعالیت را نشان داده‌اند. مطالعه Zhou و همکاران نشان داد که بی‌خوابی و پیری نتایج مشابهی در کاهش عملکرد شناختی و اختلال در عملکرد مغز دارند (25). در مطالعه انجام شده توسط این گروه، مقایسه بین اثرات بی‌خوابی و پیری با استفاده از fMRI حالت استراحت مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، اتصال عملکردی شبکه‌های مغز در بین سه گروه (گروه جوان با خواب نرمال، گروه جوان بعد از دوره بی‌خوابی و گروه مسن) توصیف شد. شبکه‌های حافظه به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر پیری و هم‌چنین بی‌خوابی در گروه حافظه قرار گرفتند که این نتایج با نتایج حاصل از مطالعه حاضر مشابهت دارد. زیرا نتایج این مطالعه نیز نشان داد اتصال عملکردی بعد از دوره بی‌خوابی به شدت در گروه جوان کاهش می‌یابد. در مطالعه‌ی Zhou پس از انجام تحلیل‌های آماری به این نتیجه رسیدند که افراد مسن تحمل بیش‌تری در مقابل بی‌خوابی نسبت به جوانان دارند. در این مطالعه نیز این نتیجه حاصل شد که اتصال عملکردی در مغز گروه جوان افت بسیار شدیدتری نسبت به اتصال عملکردی در گروه مسن داشت. در مطالعه Chai و همکاران که برای اولین بار بررسی تغییرات اتصال Hippocampus در حالت استراحت

در ناحیه r AMG در هر دو گروه بعد از دوره بی‌خوابی نسبت به ابتدای مطالعه افزایش فعالیت به‌دست آمد. در نواحی ParaHip I، NAc I، AMG I، THL r و Brainstem در گروه جوان بعد از دوره بی‌خوابی نسبت به ابتدای مطالعه افزایش فعالیت، اما در گروه مسن کاهش فعالیت نشان داده‌اند (سطح معنی‌داری $P < 0/05$). نواحی Hip r و Hip I در هر دو گروه کاهش فعالیت را نشان داده‌اند و این ناحیه‌ها در مطالعات گذشته به عنوان مناطق اصلی پردازش بصری شناخته می‌شوند (26). با توجه به فعالیت این نواحی در دوره بی‌خوابی لذا منطقی به نظر می‌رسد که در زمان استراحت فعالیت کم‌تری از خود نشان دهند. این نتیجه با نتایج مطالعات گذشته هم راستا است (26). نتایج مطالعه حاضر نشان داد فعالیت تالاموس راست و تالاموس چپ در حالت استراحت بعد از دوره بی‌خوابی در گروه مسن کاهش و در گروه جوان تالاموس چپ کاهش و تالاموس راست افزایش فعالیت دارند. نتایج حاصل از مطالعه Nechifor و همکاران نیز، افزایش فعالیت تالاموس چپ و تالاموس راست را گزارش کرده‌اند (24). نتایج این مطالعه و نیز مطالعه حاضر در گروه جوان در ناحیه تالاموس راست افزایش فعالیت را نشان می‌دهد اما تالاموس چپ در مطالعه حاضر کاهش فعالیت داشت که می‌تواند احتمالاً به اثر مخرب پیری بر ارسال اطلاعات حسی و اولیه از تالاموس به سمت قانده‌های مغز اشاره داشته باشد. گروه سنی مسن در مطالعه Nechifor بررسی نشده است و احتمالاً این تفاوت به دلیل تأثیر سن بر عملکرد تالاموس باشد. تالاموس به‌عنوان رابط بین ساختارهای زیر قشر (Subcortical) و قشر (Cortex) در نظر گرفته می‌شود. از آنجایی که بیش‌تر سیستم‌های حسی (شامل چشایی، بینایی و احساسی) هسته تالاموس دارند، می‌توان تصور کرد که تالاموس در پردازش اطلاعات حسی نقش دارد. هسته‌های تالاموس، ورودی‌ها را به نواحی MedFC، AMG و Hip ارسال می‌کنند. اتصال از طریق مدارهای تالامو-کورتیکو-تالاموس با تعدیل جریان

پس از یک شب محرومیت کامل از خواب انجام شد، نشان داده شد که ارتباط بین Hippocampus و چندین ناحیه مغز پس از بی‌خوابی مختل شده است (23). در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد که بعد از بی‌خوابی در گروه جوان اتصالات Hippocampus با سایر نواحی به شدت کاهش یافت و در گروه مسن نیز یک ارتباط عملکردی این ناحیه با اختلال روبرو شد. اختلال در ارتباط بین Hippocampus با سایر نواحی منجر به اختلال در عملکردهای عصبی-رفتاری شامل کاهش زمان پاسخ، اختلال در تمرکز، کاهش توانایی یادگیری و تثبیت حافظه می‌شود (23).

در مطالعه Yoo و همکاران، با استفاده از یک فعالیت تشخیص تصویر دریافتند که یک شب محرومیت کامل از خواب، نقص قابل توجهی در حافظه ایجاد می‌کند (32). هم‌چنین Sterpenich و همکاران نشان دادند که یک شب محرومیت کامل از خواب باعث اختلال در یادآوری تصاویر می‌شود (33). علاوه بر این، Werf و همکاران گزارش دادند که حتی یک اختلال خفیف خواب می‌تواند بر رمزگذاری و عملکرد حافظه وابسته به هیپوکامپ تأثیر منفی ایجاد کند (34). از آن‌جا که در مطالعه حاضر نیز اختلال در ارتباط Hippocampus به دست آمد، می‌توان استنباط کرد که این نتیجه با نتایج مقالات ذکر شده هم‌راستا است، هر چند مدت زمان بی‌خوابی در مطالعات اختلاف دارد.

در مطالعه Almkov و همکاران، که به بررسی مناطق مربوط به شبکه حالت پیش‌فرض در حالت استراحت پرداخته شد، دریافتند افراد مسن ممکن است به توجه بیش‌تری برای انجام چالش‌های شناختی به دنبال محرومیت کامل از خواب نیاز داشته باشند که از طریق کاهش فعال‌سازی مناطق در شبکه حالت پیش‌فرض انجام می‌شود (28). این در حالی بود که مغز گروه جوان در همین شبکه به دنبال محرومیت از خواب، فعالیت کم‌تری را نشان دادند که این مهم با نتایج این مطالعه

مطابقت دارد، چرا که در این مطالعه نیز نواحی Hip r و Hip l کاهش فعالیت داشتند. لازم به ذکر است بقیه نواحی بررسی شده اشتراک نداشتند. علاوه بر این، نتایج حاصل از مطالعه Almkov نشان داد که در گروه مسن برای انجام یک کار شناختی که مستلزم توجه است، در مقایسه با گروه جوان، بعد از دوره بی‌خوابی، نواحی مغزی بیش‌تری درگیر می‌شوند و اتصال عملکردی بیش‌تری ایجاد می‌کنند. این نتیجه با نتایج حاصل از این مطالعه هم‌خوانی دارد، چرا که در گروه مسن 4 اتصال عملکردی و در گروه جوان 1 اتصال عملکردی بعد از دوره بی‌خوابی ایجاد شد. این پاسخ انطباقی ممکن است به نوعی نشان‌دهنده انعطاف‌پذیری افراد مسن سالم در برابر اثرات مضر محرومیت از خواب، از جمله زوال شناختی مرتبط با کاهش خواب باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که مغز سالم توانایی بالایی برای سازگاری با تغییرات، حتی در سنین بالاتر دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بی‌خوابی به‌طور کلی باعث کاهش ارتباطات بین نواحی مختلف مرتبط با حافظه می‌شود که این کاهش در گروه جوان بسیار مشهودتر است.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل از طرح تحقیقاتی با کد 4010118 است که شامل پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه کرمانشاه در تاریخ 1401/03/21 می‌باشد. این طرح در کمیته اخلاق علوم پزشکی کرمانشاه در تاریخ 1400/1/31 با کد اخلاق IR.KUMS.MED.REC.1400.003 تصویب شد. بدین‌وسیله از گروه مهندسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به خاطر در اختیار قرار دادن کامپیوتر و سرور پردازنده کمال تشکر و قدردانی می‌گردد و هم‌چنین هیچ‌کدام از نویسندگان این مطالعه تعارض منافی برای انتشار این مطالعه ندارند.

References

1. Walker MP, Stickgold R. Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron* 2004; 44(1): 121-133.
2. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Vallières A, Guay B, Savard J, et al. Speed and trajectory of changes of insomnia symptoms during acute treatment with cognitive-behavioral therapy, singly and combined with medication. *Sleep Med* 2014; 15(6): 701-707.
3. Azimi MA, Moradi A, Hasani J. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia (traditional and Internet-based) on everyday memory of people with insomnia and comorbid depression. *Advances in Cognitive Science* 2019; 20(4): 20-34 (Persian).
4. McCoy JG, Strecker RE. The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96(4): 564-582.
5. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. *Front Syst* 2014; 8: 46.
6. Haimov I, Shatil E. Cognitive training improves sleep quality and cognitive function among older adults with insomnia. *PloS one* 2013; 8(4): e61390.
7. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 2013; 93(2): 681-766.
8. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage* 2012; 63(2): 921-935.
9. Griessenberger H, Heib DPJ, Lechinger J, Luketina N, Petzka M, Moeckel T, et al. Susceptibility to declarative memory interference is pronounced in primary insomnia. *PLoS One* 2013; 8(2): e57394.
10. Geyer T, Mueller HJ, Assumpcao L, Gais S. Sleep-effects on implicit and explicit memory in repeated visual search. *PLoS One* 2013; 8(8): e69953.
11. Bailey HR, Zack JM, Hambrick DZ, Zacks RT, Head D, Kurby CA, et al. Medial temporal lobe volume predicts elders' everyday memory. *Psychol Sci* 2013; 24(7): 1113-1122.
12. Tartar JL, Tartar JL, Ward CP, McKenna JT, Thakkar M, Arrigoni E, et al. Hippocampal synaptic plasticity and spatial learning are impaired in a rat model of sleep fragmentation. *Eur J Neurosci* 2006; 23(10): 2739-2748.
13. Campbell IG, Guinan MJ, Horowitz JM. Sleep deprivation impairs long-term potentiation in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 2002; 88(2): 1073-1076.
14. Kim EY, Mahmoud GS, Grover LM. REM sleep deprivation inhibits LTP in vivo in area CA1 of rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2005; 388(3): 163-167.
15. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407): 31-39.
16. Tartar JL, McKenna JT, Ward CP, McCarley RW, Strecker RE, Brown RE. Sleep fragmentation reduces hippocampal CA1 pyramidal cell excitability and response to adenosine. *Neurosci Lett* 2010; 469(1): 1-5.
17. Zagaar M, Alhaider I, Dao A, Levine A, Alkarawi A, Alzubaidy M, et al. The beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. *Neurobiol Dis* 2012; 45(3): 1153-1162.
18. Zagaar M, Dao A, Levine A, Alhaider I, Alkadhi K. Regular exercise prevents sleep

- deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus. *Sleep* 2013; 36(5): 751-761.
19. Hajali V, Sheibani V, Mahani SE, Hajjalizadeh Z, Shabani M, Aliabadi HP, et al. Ovariectomy does not exacerbate the negative effects of sleep deprivation on synaptic plasticity in rats. *Physiol Behav* 2015; 144: 73-81.
 20. Salari M, Sheibani V, Saadati H, Pourrahimi A, khaksarihadad M, Esmaeelpour K, et al. The compensatory effect of regular exercise on long-term memory impairment in sleep deprived female rats. *Behavioural Processes* 2015; 119: 50-57.
 21. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar J. Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms. *Hum Brain Mapp* 2001; 13(1): 43-53.
 22. Chen L, Qi X, Zheng J. Altered regional cortical brain activity in healthy subjects after sleep deprivation: a functional magnetic resonance imaging study. *Front Neurol* 2018; 9: 588.
 23. Chai Y, Fang Z, Yang FN, Xu S, Deng Y, Raine A, et al. Two nights of recovery sleep restores hippocampal connectivity but not episodic memory after total sleep deprivation. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 1-11.
 24. Nechifor RE, Ciobanu D, Vonica CL, Popita C, Roman G, Bala C, et al. Social jetlag and sleep deprivation are associated with altered activity in the reward-related brain areas: An exploratory resting-state fMRI study. *Sleep Med* 2020; 72: 12-19.
 25. Zhou X, Wu T, Yu J, Lei X. Sleep deprivation makes the young brain resemble the elderly brain: a large-scale brain networks study. *Brain Connect* 2017;7(1): 58-68.
 26. Son YD, Kang JM, Cho SJ, Lee JC, Hwang HY, Kang SG, et al. fMRI brain activation in patients with insomnia disorder during a working memory task. *Sleep Breath* 2018; 22(2): 487-493.
 27. Almklov EL, Drummond SPA, Orff H, Alhassoon OM. The effects of sleep deprivation on brain functioning in older adults. *Behav Sleep Med* 2015; 13(4): 324-345.
 28. Li Y, Zou G, Shao Y, Yao P, Lio J, Zhou S, et al. Sleep discrepancy is associated with alterations in the salience network in patients with insomnia disorder: an EEG-fMRI study. *NeuroImage: Clinical* 2022; 35: 103111.
 29. Shao Y, Zou G, Tabarak S, Chen J, Gao X, Yao P, et al. Spindle-related brain activation in patients with insomnia disorder: An EEG-fMRI study. *Brain Imaging Behav* 2022; 16(2): 659-670.
 30. Fasiello E. Functional connectivity changes in insomnia disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2022; 61: 101569.
 31. Sabot D, Baumann O. Neuroimaging Correlates of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I): A Systematic Literature Review. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 2022.
 32. Yoo SS. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature Neuroscience* 2007; 10(3): 385-392.
 33. Sterpenich V, Albouy G, Boly M, Vandewalle G, Darsaud A, Balteau E, et al. Sleep-related hippocampo-cortical interplay during emotional memory recollection. *PLoS Biology* 2007; 5(11): e282.
 34. Van Der Werf, Altena E, Schoonheim MM, Sanz-Arigita EJ, Vis JC, De Rijke W, et al. Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat Neurosci* 2009; 12(2): 122-123.