

TINJAUAN PUSTAKA: DAMPAK INSOMNIA PADA PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF DAN NEURODEGENERATION

Annisa Rizky Carita Putri Toengkagie¹, Nurita Hidayati², Karina Dewi³

^{1,2}Departemen Ilmu Penyakit Saraf, RSUD Kabupaten Bekasi, Jawa Barat, Indonesia

³Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas YARSI, Indonesia

E-mail: annisarzkycpt@gmail.com

ABSTRACT

Background: *Insomnia is one of the most common sleep disorders defined as difficulty initiating sleep, maintaining sleep, or unrefreshing sleep for 1 month or more. Insomnia is generally characterized by dissatisfaction with the quantity or quality of sleep. Sleep plays a major role in optimizing cognitive performance. Experimental studies of sleep quality and quantity-related disorders have shown detrimental effects on performance across multiple cognitive domains, including attention, executive function, and short-term memory. Sleep disturbances themselves may accelerate or activate neurodegeneration through mechanisms involving oxidative stress and inflammation.*

Objective: *This literature review aims to provide a comprehensive understanding of the impact of insomnia on cognitive function and neurodegeneration.*

Method: *A literature study was conducted involving the collection, evaluation, and analysis of relevant literature sources to answer the research questions. This approach allows researchers to understand the impact of insomnia on cognitive decline and neurodegenerative diseases based on previous research results.*

Results: *Individuals with insomnia often report a decreased quality of life and are at higher risk for depression. Insomnia is also associated with decreased productivity, which can be caused by impaired concentration, memory, and problem-solving abilities.*

Conclusion: *Individuals with insomnia often report a decreased quality of life and are at higher risk for depression. Insomnia is also associated with decreased productivity, which can be caused by impaired concentration, memory, and problem-solving abilities. A reciprocal relationship between sleep and neurodegenerative diseases has also been found, which has significant implications for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.*

Keywords: *Insomnia, Cognitive Function, Neurodegenerative Disease, Alzheimer, Dementia*

Received: Januari 2025

Reviewed: Januari 2025

Published: Januari 2025

Plagiarism Checker No
234

Prefix DOI : Prefix DOI :
10.8734/Nutricia.v1i2.365

Copyright : Author
Publish by : Nutricia



This work is licensed under
a [Creative Commons](#)
[Attribution-](#)
[NonCommercial](#) 4.0
[International License](#)

ABSTRAK

Latar Belakang: Insomnia merupakan salah satu gangguan tidur paling umum yang didefinisikan sebagai adanya kesulitan memulai tidur, mempertahankan tidur, atau tidur yang tidak menyegarkan selama 1 bulan atau lebih. Insomnia secara keseluruhan ditandai dengan adanya ketidakpuasan terhadap kuantitas atau kualitas tidur. Tidur memiliki peran utama dalam optimalisasi kinerja kognitif. Studi eksperimental tentang gangguan terkait kualitas dan kuantitas tidur menunjukkan efek buruk terhadap kinerja di berbagai domain kognitif, termasuk perhatian, fungsi eksekutif, dan memori jangka pendek. Gangguan tidur sendiri dapat mempercepat atau memperburuk neurodegenerasi melalui mekanisme yang melibatkan stres oksidatif dan peradangan.

Tujuan: Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai dampak insomnia terhadap fungsi kognitif dan neurodegeneration.

Metode: Dilakukan studi pustaka yang melibatkan pengumpulan, evaluasi, dan analisis sumber-sumber literatur yang relevan untuk menjawab pertanyaan penelitian. Pendekatan ini memungkinkan peneliti untuk memahami dampak insomnia terhadap penurunan fungsi kognitif dan penyakit neurodegeneratif berdasarkan hasil penelitian sebelumnya.

Hasil: Individu yang menderita insomnia sering melaporkan penurunan kualitas hidup dan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami depresi. Insomnia juga terkait dengan penurunan produktivitas, yang dapat disebabkan karena adanya gangguan pada konsentrasi, memori, dan kemampuan memecahkan masalah.

Kesimpulan: Individu yang menderita insomnia sering melaporkan penurunan kualitas hidup dan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami depresi. Insomnia juga terkait dengan penurunan produktivitas, yang dapat disebabkan karena adanya gangguan pada konsentrasi, memori, dan kemampuan memecahkan masalah. Ditemukan juga adanya hubungan timbal balik antara tidur dan penyakit neurodegeneratif, yang memiliki implikasi signifikan dalam diagnosis dan pengobatan penyakit Alzheimer.

Kata kunci: Insomnia, Fungsi Kognitif, Penyakit Neurodegeneratif, Alzheimer, Dementia

1. PENDAHULUAN

Gangguan tidur merupakan masalah kesehatan yang dapat berdampak pada berbagai aspek, seperti adanya perburukan pada faktor psikiatrik dan fisik, bahkan psikososial yang pada akhirnya dapat menurunkan kualitas hidup seorang individu (Aernout et al., 2021). Insomnia merupakan salah satu gangguan tidur paling umum yang didefinisikan sebagai adanya kesulitan

memulai tidur, mempertahankan tidur, atau tidur yang tidak menyegarkan selama 1 bulan atau lebih. Insomnia secara keseluruhan ditandai dengan adanya ketidakpuasan terhadap kuantitas atau kualitas tidur (Sadock, 2017). Insomnia memengaruhi 10–30% populasi global, tetapi beberapa perkiraan menunjukkan angkanya bisa mencapai 50–60%. Insomnia lebih umum terjadi pada orang dewasa yang berumur lebih tua, wanita, dan orang dengan masalah kesehatan mental atau fisik (Pradhan, 2024). Tidur memiliki peran utama dalam optimalisasi kinerja kognitif. Studi eksperimental tentang gangguan terkait kualitas dan kuantitas tidur menunjukkan efek buruk terhadap kinerja di berbagai domain kognitif, termasuk perhatian, fungsi eksekutif, dan memori jangka pendek (Gottesman, R.F. et al., 2024). Gangguan tidur sendiri dapat mempercepat atau memperburuk neurodegenerasi melalui mekanisme yang melibatkan stres oksidatif dan peradangan (Anghel, 2023). Berdasarkan hal di atas, dirasakan perlu adanya studi lebih lanjut terkait hubungan antara insomnia dan dampaknya pada kesehatan otak, khususnya pada fungsi kognitif dan penyakit neurodegeneratif. Penulisan *literature review* ini bertujuan untuk membahas kejadian insomnia dan dampaknya terhadap gangguan fungsi kognitif contohnya pada fungsi perhatian, memori jangka pendek, dan faktor lainnya, serta pada penyakit neurodegeneratif. Diharapkan kedepannya dapat menjadi acuan terkait pentingnya tidur, serta edukasi terkait kualitas dan kuantitas tidur agar terhindar dari dampak negatif gangguan tidur seperti penurunan fungsi kognitif dan penyakit neurodegeneratif.

2. TINJAUAN PUSTAKA

PATOFISIOLOGI INSOMNIA

Pengaturan tidur dan mekanismenya dikendalikan oleh area-area tertentu di otak. Dari segi mikroanatomi, badan sel neuron yang berfungsi untuk mensintesis neurotransmitter terkait mekanisme tidur biasanya terkumpul di wilayah tertentu. Pada otak mamalia, badan sel neuron yang berperan dalam tidur terletak di batang otak, sementara aksonnya berujung di pusat hemisfer serebral. Proses tidur melibatkan interaksi yang terorganisir antara korteks serebral, talamus, dan area subkortikal seperti batang otak (Eban-Rothschild, 2018). Dorongan untuk tidur atau sleep drive adalah tekanan biologis yang mendorong tubuh untuk tidur, dan tekanan untuk tidur ini akan meningkat seiring bertambahnya waktu seorang individu terbangun. Dorongan ini merupakan bagian penting dari sistem pengaturan tidur internal dan terutama dipengaruhi oleh durasi sejak tidur terakhir. Semakin lama kita tidak tidur, semakin besar kebutuhan tubuh untuk istirahat dan pemulihan. Hal ini mencerminkan cara tubuh menjaga keseimbangan antara tidur dan bangun demi timbulnya fungsi tubuh yang optimal (Deboer, 2018).

Dorongan tidur dipengaruhi oleh beberapa faktor utama, seperti ritme sirkadian tubuh (jam biologis yang mengatur siklus tidur-bangun), kadar adenosin (neurotransmitter yang menumpuk selama terjaga dan memicu rasa kantuk), serta mekanisme biologis lainnya. Ketika dorongan tidur mencapai puncaknya, kemampuan untuk tetap terjaga berkurang, dan tubuh secara alami memprioritaskan tidur (Foster, 2020).

Selain itu, sistem ritme sirkadian mengatur berbagai proses neurobehavioral dan fisiologis, seperti suhu tubuh, produksi melatonin, serta pola tidur-bangun dalam siklus 24 jam, yang semuanya berperan penting dalam mendukung kebutuhan tidur secara terorganisir (Fuller, 2006).

Proses tidur melibatkan aktivasi dan deaktivasi struktur otak tertentu selama berbagai

tahap tidur. Siklus tidur terdiri dari empat tahap non-rapid eye movement (non-REM) dan satu tahap rapid eye movement (REM), masing-masing memiliki pola elektroensefalogram (EEG) yang khas. Tahapan ini berlangsung secara siklis, dengan durasi sekitar 90 menit per siklus, dan biasanya terjadi empat hingga lima kali sepanjang malam.

Tahap 1 adalah fase awal, di mana terjadi peralihan dari kondisi terjaga ke tidur. Pada tahap ini, tidur masih ringan, sehingga individu mudah terbangun dan mungkin tidak sadar bahwa mereka telah tertidur. Tahap 2 ditandai dengan penurunan kesadaran, pola EEG khas berupa "sleep spindles" dan "kompleks K," serta perlambatan detak jantung, pernapasan, dan penurunan suhu tubuh.

Tahap 3 dan 4, yang dikenal sebagai tidur lelap, ditandai oleh aktivitas gelombang otak yang melambat, sehingga individu sulit untuk terbangun. Jika dibangunkan, mereka cenderung merasa bingung. Sementara itu, tahap REM, fase akhir siklus tidur, ditandai oleh aktivitas mimpi, gerakan mata yang cepat, peningkatan denyut jantung dan pernapasan, serta seringnya terjadi kedutan otot. Penurunan durasi tahap 3, 4, dan REM sering terjadi seiring bertambahnya usia, yang dapat menyebabkan gangguan tidur seperti sering terbangun di malam hari, sulit melanjutkan tidur, dan kelelahan di siang hari, sebagaimana sering dialami oleh individu yang lebih tua (Okamoto-Mizuno, 2012).

Insomnia adalah kondisi ketidakpuasan kronis terhadap kuantitas atau kualitas tidur yang berhubungan dengan kesulitan untuk tertidur, sering terbangun di malam hari dan sulit untuk kembali tidur, dan/atau terbangun lebih awal dari yang diharapkan

Insomnia merupakan gangguan yang terkait dengan adanya kondisi hiperarousal, yaitu peningkatan aktivitas somatik, kognitif, dan kortikal. Individu yang mengalami insomnia dapat menunjukkan hiperarousal fisiologis yang terjadi baik di sistem saraf pusat (kortikal) maupun sistem saraf perifer (otonom). Hiperarousal dapat dideteksi menggunakan berbagai pengukuran seperti peningkatan kortisol, variabilitas denyut jantung, dan EEG (Levenson, 2015).

Berbagai zat yang berperan dalam pengaturan tidur memiliki hubungan erat dengan ritme sirkadian dan mekanisme tidur. Molekul endogen ini dapat dikelompokkan menjadi dua kategori: zat yang cenderung menekan tidur, seperti katekolamin, oreksin, dan histamin, serta zat yang meningkatkan atau promotif terhadap tidur, seperti γ -aminobutyric acid (GABA), adenosin, serotonin, melatonin, dan prostaglandin D2. Adanya ketidakseimbangan zat diduga dapat berperan pada gangguan tidur, salah satunya insomnia (Griffith, 2013).

Sistem glimfatik, yang pertama kali diusulkan oleh Jeffrey Iliff, Maiken Nedergaard, dan timnya pada tahun 2012, merujuk pada sistem pembersihan limbah makroskopis di otak yang memiliki fungsi serupa dengan sistem limfatik di perifer. Salah satu fungsi sistem ini adalah pembersihan toksin dari otak, contoh toksin yang dapat dikeluarkan oleh sistem glimfatik adalah protein yang berperan pada terjadinya alzheimer yaitu amyloid- β ($A\beta$) dan tau. Penelitian menunjukkan bahwa aktivitas sistem glimfatik berkurang saat seseorang terjaga, tetapi meningkat secara signifikan selama tidur. Insomnia, yang merupakan kondisi kurangnya kualitas dan kuantitas tidur, diduga berperan pada terganggunya fungsi sistem glimfatik (Zhang, 2022).

INSOMNIA DAN GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF

Insomnia adalah masalah kesehatan yang sangat umum, dengan laporan terbaru yang memperkirakan bahwa 25-30% orang dewasa dalam populasi mengalami gangguan tidur, sementara 10% mengalaminya dalam bentuk yang lebih parah hingga memenuhi kriteria

diagnostik insomnia. Sebagai kondisi kronis, insomnia memiliki dampak pribadi dan sosial yang besar. Individu yang menderita insomnia sering melaporkan penurunan kualitas hidup dan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami depresi. Insomnia juga terkait dengan penurunan produktivitas, yang dapat disebabkan karena adanya gangguan pada konsentrasi, memori, dan kemampuan memecahkan masalah (Fortier-Brochu, et al., 2012).

Insomnia dikaitkan dengan gangguan dalam memori kerja, memori episodik, dan pemecahan masalah. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian terbaru yang menunjukkan bahwa insomnia tampaknya berdampak lebih besar pada kinerja tugas yang kompleks dibandingkan dengan tugas yang lebih sederhana. Kinerja dalam tugas-tugas kompleks ini sangat bergantung pada integritas korteks prefrontal. (Altena et al., 2008).

Penelitian yang dilakukan oleh Joo et al. pada tahun 2013 mendukung teori ini. Dengan menggunakan pencitraan otak, penelitian ini mengungkap perubahan struktural pada hipokampus dan korteks prefrontal pada pasien dengan insomnia kronis. Perubahan ini dikaitkan dengan berkurangnya fleksibilitas kognitif, daya ingat, dan kinerja kognitif secara keseluruhan.

Hal ini didukung oleh sebuah studi meta-analisis terbaru yang menyimpulkan bahwa insomnia terkait dengan penurunan fungsi kognitif di berbagai bidang, seperti proses persepsi, kewaspadaan, perhatian kompleks, fungsi eksekutif, memori kerja, dan memori episodik (Wardle-Pinkston, 2019).

Dalam studi kohort berbasis komunitas yang melibatkan orang dewasa paruh baya hingga lanjut usia tanpa demensia, ditemukan bahwa peningkatan keparahan gejala insomnia akan menyebabkan penurunan fungsi kognitif yang lebih buruk dan penurunan memori episodik (Baril et al., 2022).

Beberapa studi menyatakan bahwa penurunan fungsi kognitif pada pasien dengan Alzheimer juga dikaitkan dengan adanya gen apolipoprotein-E (APOE- ϵ 4). Pasien carrier APOE- ϵ 4 disebutkan akan lebih rentan mengalami gejala penurunan fungsi kognitif dini yang diduga merupakan gejala prodromal dari Alzheimer's disease (AD).

Dalam suatu penelitian ditemukan bahwa insomnia dikaitkan dengan kinerja yang lebih buruk dalam beberapa fungsi eksekutif. Individu yang mengalami insomnia juga dilaporkan memperlihatkan pola makro dan mikrostruktur otak yang khas, yang dicirikan oleh perbedaan gray matter volume (GMV) kortikal dan subkortikal serta penurunan difusivitas white matter. Selain itu, ditemukan juga bahwa hubungan antara insomnia dan GMV dimodulasi oleh status APOE- ϵ 4, sehingga carrier APOE- ϵ 4 cenderung menunjukkan volume materi abu-abu yang lebih rendah saat insomnia hadir, tetapi volume yang lebih tinggi saat insomnia tidak hadir (Grau-Rivera, 2020).

INSOMNIA DAN NEURODEGENERATION

Demensia adalah istilah umum yang digunakan untuk menggambarkan penurunan signifikan dalam kemampuan kognitif yang mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari seseorang. Alzheimer's disease (AD) adalah jenis demensia yang paling umum, yang mencakup setidaknya dua pertiga kasus pada individu berusia 65 tahun ke atas. AD adalah kondisi neurodegeneratif dengan onset yang tidak menentu dan gangguan progresif pada fungsi perilaku dan kognitif (Kumar, 2024).

Selain usia dan faktor genetika, ada sejumlah faktor lain yang dapat meningkatkan risiko Alzheimer's disease (AD). Salah satu mekanisme utama dalam patogenesis AD adalah akumulasi

peptida amiloid- β ($A\beta$) di otak. Penelitian Ju et al. menunjukkan bahwa siklus tidur-bangun memiliki pengaruh langsung terhadap kadar $A\beta$ di otak. Dalam model eksperimental, kurang tidur diketahui meningkatkan konsentrasi $A\beta$ terlarut, yang pada akhirnya menyebabkan akumulasi kronis, sementara tidur yang lebih lama justru menurunkan kadar $A\beta$.

Selain itu, ketika $A\beta$ mulai terakumulasi, individu dapat mengalami peningkatan kewaspadaan dan menimbulkan gangguan pola tidur. Hal ini menunjukkan adanya hubungan timbal balik antara tidur dan penyakit neurodegeneratif, yang memiliki implikasi signifikan dalam diagnosis dan pengobatan AD (Ju, 2014).

Hal ini didukung oleh pernyataan dua studi meta-analisis yang melaporkan bahwa masalah tidur merupakan faktor risiko terjadinya gangguan kognitif, AD praklinis, dan AD, dan insomnia sendiri dikaitkan dengan insiden demensia yang lebih tinggi pada orang dewasa yang lebih tua. (Bubu et al., 2017; de Almondes et al., 2016).

Gangguan pada ritme sirkadian dan siklus tidur yang normal merupakan dampak dari proses penuaan dan dapat memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan. Bukti yang ada menunjukkan bahwa gangguan pada siklus sirkadian dan tidur, yang sebelumnya hanya dianggap sebagai gejala dari berbagai kondisi neurodegeneratif, sebenarnya dapat berperan dalam memicu patogenesis penyakit neurodegeneratif sejak tahap awal.

Hal ini didukung oleh teori yang melaporkan bahwa kurang baiknya kuantitas dan kualitas tidur dapat mengakibatkan peningkatan indikator cedera neuron dalam cairan serebrospinal (CSF) dan berpengaruh pada penanda peradangan yang menunjukkan adanya stres pada retikulum endoplasma dan potensi cedera neuron. Oleh karena itu, kondisi gangguan tidur ini dapat menjadi cikal awal terjadinya neurodegenerasi dengan memperburuk proses seperti peradangan dan kerusakan sinaptik (Musiek, 2016).

Siklus sirkadian atau siklus bangun-tidur, memiliki gen yang diekspresikan secara universal di sebagian besar sel otak, termasuk neuron, astrosit, dan mikroglia. BMAL1 (Brain and muscle Arnt-like protein-1) adalah faktor transkripsi yang mengatur ritme sirkadian dan proses fisiologis lainnya. Studi terbaru dilakukan pada tikus yang mengalami delesi BMAL1. Pada tikus yang kekurangan BMAL1, dilaporkan terjadi beberapa gambaran neurologis yang mencolok, seperti astrogliosis spontan yang parah, peningkatan kerusakan oksidatif, degenerasi sinaptik, gangguan konektivitas fungsional otak, gangguan pembelajaran dan memori, perubahan neurogenesis hipokampus, dan penurunan ambang kejang. Hal ini kembali menyoroti peran kualitas tidur yang baik, yang didalamnya termasuk kebutuhan terhadap ritme sirkadian yang berjalan dengan normal. Dengan adanya aspek pendukung tersebut, diharapkan mencegah munculnya gangguan neurologis degeneratif seperti yang telah disebutkan. (Musiek, 2016).

3. KESIMPULAN

Insomnia adalah kondisi ketidakpuasan kronis terhadap kuantitas atau kualitas tidur yang berhubungan dengan kesulitan untuk tertidur, sering terbangun di malam hari dan sulit untuk kembali tidur, dan/atau terbangun lebih awal dari yang diharapkan. Sebagai kondisi kronis, insomnia memiliki dampak pribadi dan sosial yang besar. Individu yang menderita insomnia sering melaporkan penurunan kualitas hidup dan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami depresi. Insomnia juga terkait dengan penurunan produktivitas, yang dapat disebabkan karena adanya gangguan pada konsentrasi, memori, dan kemampuan memecahkan masalah. AD merupakan salah satu bentuk demensia yang paling umum dan adalah kondisi neurodegeneratif dengan onset yang tidak menentu dan gangguan progresif pada fungsi

perilaku dan kognitif. Selain usia dan faktor genetika, ada sejumlah faktor lain yang dapat meningkatkan risiko AD. Salah satu mekanisme utama dalam patogenesis AD adalah akumulasi peptida amiloid- β ($A\beta$) di otak, yang memicu rangkaian proses penting. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa siklus tidur-bangun memiliki pengaruh langsung terhadap kadar $A\beta$ di otak. Kurangnya kualitas dan kuantitas tidur diketahui meningkatkan konsentrasi $A\beta$ terlarut, yang pada akhirnya menyebabkan akumulasi kronis. Ketika $A\beta$ mulai terakumulasi, individu dapat mengalami peningkatan kewaspadaan dan menimbulkan gangguan pola tidur. Hal ini menunjukkan adanya hubungan timbal balik antara tidur dan penyakit neurodegeneratif, yang memiliki implikasi signifikan dalam diagnosis dan pengobatan AD.

4. DAFTAR PUSTAKA

1. Aernout, E., Benradia, I., Hazo, JB., Sy, A., Askevis-Leherpeux, F., Sebbane, D., Roelandt, JL. (2021). International study of the prevalence and factors associated with insomnia in the general population, *Sleep Medicine*, Volume 82. ISSN 1389-9457. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.028>.
2. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (2017). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 10th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins (LWW).
3. Pradhan, M.R., Saikia, D. Prevalence and predictors of insomnia and its treatment-seeking among older adults in India. *JASSB* 3, 6 (2024). <https://doi.org/10.1186/s44167-024-00044-w>
4. Anghel, L., Ciubară, A., Nechita, A., Nechita, L., Manole, C., Baroiu, L., Ciubară, A. B., & Mușat, C. L. (2023). Sleep Disorders Associated with Neurodegenerative Diseases. *Diagnostics*, 13(18), 2898. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182898>
5. Gottesman, R.F. *et al.* (2024). Impact of sleep disorders and disturbed sleep on brain health., *AHA Journals*. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000453>
6. Eban-Rothschild, A.; Appelbaum, L. (2018). Neuronal Mechanisms for Sleep/Wake Regulation and Modulatory Drive. *Neuropsychopharmacology*. 43, 937–952.
7. Deboer, T. (2018). Sleep Homeostasis and the Circadian Clock: Do the Circadian Pacemaker and the Sleep Homeostat Influence Each Other's Functioning? *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythm*. 5, 68–77.
8. Foster, R.G. (2020). Sleep, Circadian Rhythms and Health. *Interface Focus*, 10, 20190098.
9. Fuller, P.M.; Gooley, J.J. (2006). Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle: Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. *J. Biol. Rhythm*, 21, 482–493.
10. Okamoto-Mizuno, K.; Mizuno, K. (2012). Effects of Thermal Environment on Sleep and Circadian Rhythm. *J. Physiol. Anthr.* 31, 14.
11. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. (2015). The pathophysiology of insomnia. *Chest*. Apr;147(4):1179-1192. doi: 10.1378/chest.14-1617. PMID: 25846534; PMCID: PMC4388122.
12. Griffith LC. (2013). Neuromodulatory control of sleep in *Drosophila melanogaster*: integration of competing and complementary behaviors. *Curr Opin Neurobiol*;23(5):819-823.
13. Zhang D, Li X, Li B. (2022). Glymphatic System Dysfunction in Central Nervous System Diseases and Mood Disorders. *Front Aging Neurosci*. Apr 25;14:873697. doi: 10.3389/fnagi.2022.873697. PMID: 35547631; PMCID: PMC9082304.
14. Fortier-Brochu, É. *et al.* (2012) 'Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis', *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), pp. 83–94. doi:10.1016/j.smrv.2011.03.008.
15. Altena E, Van Der Werf YD, Strijers RL, Van Someren EJ. (2008). Sleep loss affects vigilance: effects of chronic insomnia and sleep therapy. *J Sleep Res*. Sep;17(3):335e43.
16. Joo EY, Noh HJ, Kim JS, Koo DL, Kim D, Hwang KJ, Kim JY, Kim ST, Kim MR, Hong SB. (2013). Brain Gray Matter Deficits in Patients with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*. Jul 1;36(7):999-1007. doi: 10.5665/sleep.2796. PMID: 23814336; PMCID: PMC3669067
17. Baril AA, Beiser AS, Sanchez E, Mysliwiec V, Redline S, Gottlieb DJ, O'Connor GT, Gonzales MM, Himali D, Seshadri S, Himali JJ, Pase MP. (2022). Insomnia symptom severity and cognitive performance: Moderating role of APOE genotype. *Alzheimers Dement*. Mar;18(3):408-421. doi:

- 10.1002/alz.12405. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34310026; PMCID: PMC8802306.
18. Wardle-Pinkston S, Slavish DC, Taylor DJ. (2019). Insomnia and cognitive performance: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*;48:101205.
 19. Grau-Rivera, O., Operto, G., Falcón, C. *et al.* (2020). Association between insomnia and cognitive performance, gray matter volume, and white matter microstructure in cognitively unimpaired adults. *Alz Res Therapy* 12, 4. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0547-3>
 20. Kumar A, Sidhu J, Lui F, et al. (2024). Alzheimer Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
 21. Ju, YE., Lucey, B. & Holtzman, D. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol* **10**, 115–119. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2013.269>
 22. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, Shi J, Vitiello MV, Lu L. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010. PMID: 28890168.
 23. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastiao YV, Wen Y, et al. (2017). Sleep, cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.
 24. de Almondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF, Diniz BS. (2016). Insomnia and risk of dementia in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*;77:109-15.
 25. Musiek ES, Holtzman DM. (2016). Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*. Nov 25;354(6315):1004-1008. doi: 10.1126/science.aah4968. PMID: 27885006; PMCID: PMC5219881.