



Uyku ve Açık Bellek Arasındaki İlişki

The Relationship Between Sleep and Declarative Memory

✉ Nakşidil Torun Yazihan, 📧 Sinan Yetkin*

Çankaya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Uyku fizyolojik olarak aktif bir süreç olup bilişsel süreçlere ilişkin fonksiyonu uzun zamandır bilinmektedir. Uygunun iki farklı aşamada bellek ile ilişkili olarak kritik olduğu bilinmektedir. Birincisi öğrenme öncesi olan bilginin kodlanması aşaması; ikincisi ise öğrenme gerçekleştiği sonra yeni bilgilerin kalıcılığıyla ilişkili olan konsolidasyon aşamasıdır. Konsolidasyonun belleğin pek çok formu için evrimsel olarak korunmuş uygunun bir fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bu derleme yazısının amacı uygunun mikro ve makro yapıları ile açık-deklaratif bellek süreçlerinin ilişkisini araştıran başlıca çalışma bulgularını bir araya getirmektir. Öncelikle uyku tanımlanmış, sonrasında uygunun açık bellek konsolidasyonu sürecindeki özgün rolü açıklanmıştır. Bu bağlamda öne sürülen aktif sistem konsolidasyonu ve sinaptik homeostazis hipotezleri anlatılmıştır. Uyku deprivasyonunun açık bellek ve bilgi işleme süreçleri üzerine etkilerini araştıran çalışma sonuçları özetlenmiştir. Son olarak uygunun mikro yapısını oluşturan uyku iğciği ve yavaş dalga aktivitesinin bellek süreçleri üzerindeki rolü tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Uyku, bellek, bellek konsolidasyonu, uyku yoksunluğu

Abstract

Sleep is a physiologically active process and the function of cognitive processes is known for a long time. It is also known that sleep has a crucial role in two distinct phases of memory. The first one is the information encoding phase which is prior to the learning process; and the second one is the consolidation phase which is related with the persistency of new information after learning occurs. Consolidation is thought as a function of evolutionarily preserved sleep for many forms of memory. The aim of this review is to get together the main study findings which investigating the relationship between the micro and macro structures of sleep and declarative memory processes. Firstly, definition of sleep is given, and then the specific role of sleep in declarative memory consolidation process is explained. In this context, the projected active system consolidation and synaptic homeostasis hypothesis are explicated. The study results investigating the effects of sleep deprivation on declarative memory and information processing phases are summarized. Finally, the role of sleep spindle and slow wave activity on memory processes, which make up the microstructure of sleep, is discussed.

Keywords: Sleep, memory, memory consolidation, sleep deprivation

Giriş

Bilginin işlenmesi süreci seçilme, iletilme, özümsemek kodlama, depolama, geri-çağırma ve davranış basamaklarını kapsar. Dış çevredeki bir uyarıcı duyuşal kayıt sisteminde "duyuşal iz" şeklinde bulunur. Duyuşal kayıt ve uzun süreli bellek etkileşimi sonucu "algı" gerçekleşir. Kısa süreli bellekteki anlamlı bilgi özümsemek, kodlanarak, uzun süreli bellekte "bellek izi" şeklinde depolanır (1). Günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışma uygunun öğrenme ve bellek için önemini göstermiştir (2-4). Uygunun gün içinde edinilen deneyimleri belleğe aktarmakta rol oynadığı bilinmektedir. Araştırmacılar uygunun bellek kayıtlarını sadece sabitlemediğini, zaman içinde bozulmasına engel olduğunu ve artırdığını da göstermişlerdir. Farklı uyku dönemlerinde farklı bellek türlerinin güçlendiği sonucuna ulaşılmıştır.

Belleğin Konsolidasyonu

Hem öğrenmeden önceki hem de öğrenme gerçekleştiği sonra uyku kritik gözükmektedir (3,5-7). Uygunun iki farklı aşamada bellek ile ilişkili olarak önemli rolü olduğu bilinmektedir. Birincisi öğrenme öncesi olan bilginin kodlanması aşaması; ikincisi ise öğrenme gerçekleştiği sonra yeni bilgilerin kalıcılığıyla ilişkili olan konsolidasyon aşamasıdır. Uygunun yeni kazanılmış bilgilerin, sağlamlaştırılmasında rol oynadığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (8,9). Belleğin konsolide edilmesi, yeni kazanılmış ve kalıcı olmayan bellek izlerinin güçlendirilmesi, stabilize edilmesi ve uzun süreli bellek ile entegrasyonunu kapsayan bir dizi işlemi kapsamaktadır (3,10). Fizyolojik ve davranışsal araştırmalar, bellek temsillerinin konsolidasyonu sürecinin, çoğunlukla gece saatlerinde uyku esnasında gerçekleştiğini göstermektedir (5,9-15). Çalışmalar açık bellek ile ilişkili yeni birtakım bilgiler öğrendikten sonra

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nakşidil Torun Yazihan, Çankaya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 233 15 65 E-mail: nyazihan@cankaya.edu.tr ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-9273-6303

Geliş Tarihi/Received: 13.04.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 23.07.2018

©Copyright 2018 by Turkish Sleep Medicine Society / Journal of Turkish Sleep Medicine published by Galenos Publishing House.

kişi uyur ve yavaş dalga uykusu (slow wave sleep, SWS) yönünden zengin bir uyku dönemi geçirirse daha iyi hatırlama gerçekleştiğini göstermiştir (16). Yavaş dalga uykusunun özgül rolü tam olarak bilinmese de açık bellek konsolidasyonu ile ilişkili olduğuna ilişkin çokça kanıtlar vardır (13). Uyku bilişsel süreçler bağlamında güçlendirici etkiye sahip aktif bir süreçtir. Buna ilişkin çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Uykuda bellek konsolidasyonuna ve *rekonsolidasyonuna* ilişkin iki önemli hipotez vardır. Birincisinde aktif sistem konsolidasyonu hipotezi uykuda seçici olarak bellek temsillerinin yeniden aktivasyonunun hipokampus-neokorteks arasında aktif bir konsolidasyon sürecini oluşturduğunu iddia eder. Biliyoruz ki, medial temporal alan içindeki yapılar özellikle de hipokampal kompleks açık belleğin formasyonu ve çağırılmasında hayatidir. Bu modelde bilginin kazanımı ve kodlanması medial temporal lob (MTL) yapılarında gerçekleşir. Uykuda, konsolidasyon sürecinde yavaş ve off-line olarak neokortikal yapılardaki temsiller ile bilginin entegrasyonu gerçekleşir. Neokortikal yapılar içindeki bağlantılar sayesinde konsolide edilen bellek nihai depo alanları haline gelir. Sonuç olarak da MTL'nin geri çağırılmasında önemi azalır, neokortikal yapılar önem kazanmaya başlar. Ancak hipokampusun uykuda korteks ile iletişimine ek olarak, bu bağlanan yolların yeniden aktivasyonunda önemli olduğu söylenmektedir. Bu reaktivasyon süreci ile başlangıçta zayıf olan neokorteks ve hipokampus arasındaki bağlantılar dereceli olarak güçlenmektedir. Sonunda da bu güçlenme ile orijinal bilginin hipokampustan bağımsız olarak neokortekste aktivasyonu gerçekleşmektedir (5,9). Yavaş dalga uyku sırasında neokortikal yavaş salınımlar, talamokortikal içcikler, hipokampal keskin dalgalar bellek konsolidasyonu ile ilişki gözüken uykunun mikro parametreleridir. Yavaş osilasyonlar mekanizma olarak içcik ve hipokampal keskin dalgaların senkronizasyonunu sağlayarak bilginin hipokampustan neokortekse etkili taşınmasını sağlamaktadır (17). İkinci hipotez olan sinaptik homeostasis hipotezi konsolidasyonun, uykuda gerçekleşen global bir sinaptik azalmanın (downscaling) ürünü olduğunu iddia eder (18). Sinaptik homeostasis hipotezine göre normal koşullarda uyanıklık sırasında sinaptik güçlenme artmakta ve uykuya yatmadan hemen önce maksimum seviyeye gelmektedir. Uykuya daldıktan hemen sonra ise, sinaptik bağlantılar azalmaya başlamakta, uyku bittiğinde ise sadeleşmektedir. Modele göre SWS sinaptik bağlantıların gücünü azaltmaktadır. Uyanıklık da öğrenme ve belleğe ilişkin beyin döngülerinde sinaptik güçte artışa sebep olmaktadır. SWS sırasında bazı sinapslarda sinaptik güç azalarak temel seviyeye inmektedir. Bu sayede sinaptik aşırı yüklenmenin (overpotantiation) önüne geçilmekte ve yeni güne daha yenilenmiş ve etkili bellek temsilleri kalmaktadır (9). Nöral reaktivasyon ve sinaptik homeostazis hipotezleri, mekanizmaları farklı olsa da birbirini tamamlar gözükmektedir. Bellek izlerinin SWS'de hipokampal-kortikal iletişim ile neokortekse transferi gerçekleşmekte; sonraki dönemde ise kortiko-kortikal bağlantılar arası entegrasyon gerçekleşmektedir. Sinaptik azalmayla hipokampal neokorteks yapıları arasında en güçlü sinaptik bağlantılar korunmakta ve güçlenmekte, sonraki uyku dönemlerinde ise daha hızlı frekanstaki osilasyonlar ile süreç devam etmektedir.

Uyku Deprivasyonu

Uyku yeterli olmadığında bilişsel süreçlerimizin nasıl etkilendiği sorusunun cevabı ise deneysel çalışmalarda ortaya konmaya çalışılmıştır. Günümüzde uyku ve gün içi dikkat performansının ilişkili olduğu bilinmektedir. Uyku yoksunluğunun bilişsel süreçler üzerinde olumsuz etkileri vardır (19). Uyku deprivasyonu ile uykusuz bırakılan ve ardından fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kaydı esnasında sözel öğrenme deneyinin gerçekleştiği bir çalışmada uyku deprivasyonu olan grubun uyuyan diğer gruba göre öğrenme ile ilgili alanlarında (MTL) daha az aktivasyon olduğu görülmüştür (20). Buna karşın ön beyin alanları (prefrontal lob) daha aktif bulunmuştur. Bu bağlamda deprivasyonun girdinin kodlanması ile ilişkili alanlarda yetersizliklere ve beyinde kompensasyon mekanizmasının devreye girmesine sebep olduğu düşünülmüştür. Öğrenme görevinden sonra deneklerde uykuya izin verilmediği "uyku deprivasyonu" çalışmalarında, uyumayan grubun kontrollerden daha kötü performans gösterdikleri görülmüştür. Özellikle pozitif uyarıların kodlanması ve hatırlanması bozulmuş, negatif uyarıların hatırlanması görece olarak korunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak uyku deprivasyonu ile yaşam olaylarından negatif olanların pozitif olanlardan daha iyi hatırlandığı, hatta negatif olaylar lehine "yanıllık" olabileceği ve bunun duygusal çökkünlüğün sebeplerinden biri olabileceği iddia edilmiştir (9). Uyku deprivasyonu veya uyku süresine sınırlama getirilmesi ile kişilerde gün içinde huzursuzluk ve duygusal dalgalanmalar olduğu bilinmektedir (21). Bununla ilişkili yapılan bir deneyde bir gecelik uykusuzluk ardından deneklere fMRI kaydı altında duygusal (pozitif-negatif-nötral) resimler gösterilmiştir (22). Negatif resimler gösterildiğinde beklendiği üzere duygu regülasyonu ile ilgili alanlardan biri olan amigdalada hem deneyden önceki gece uyuyan hem de uyumayan grupta artmış bir aktivasyon kaydedilmiş ancak uyku deprivasyonu yapılan grupta bu aktivasyon artışının diğer gruba göre %60 daha fazla olduğu bulunmuştur. Bir diğer önemli bulgu ise, amigdalayla module eden ve inhibisyon yaptığı düşünülen medial prefrontal korteks ile amigdala arasındaki fonksiyonel bağlantının zayıfladığıdır. Uyku yoksunluğunun negatif uyarı karşısında hiper-limbik reaksiyona yol açtığı, prefrontal korteksin yukarıdan aşağı (top-down) baskılamasının yetersiz kalmasıyla duygu düzenleme, rasyonel kararlar alma, sosyal muhakeme gibi konularda uygun tepki oluşturmada yetersizliklere yol açabileceği düşünülmüştür. Duygusal olarak yaşadığımız olaylar hatırlanmaya devam etse de zaman içinde duygusal etkileri azalmaktadır. Anılar sarıllı oldukları "duygusal kılıftan" zaman içinde ayrılmakta ve bilgi yalın haliyle kalmaktadır. Yaşadığımız olaylara verilen duygusal ve fizyolojik cevapların şiddeti zamanla azalmaktadır. Bunun uyku ile, özellikle de hızlı göz hareketi (REM) dönemi uykusu ile ilişkili olabileceğine dair hipotezler vardır. Duygusal bakımdan yüklü resimler gösterilen ve ardından uyku deprivasyonu uygulanan grupta nöro-görüntüleme ile tanıma deneyleri yapıldığında, uyku uyuyan grupta zamanla azalmış olan amigdala aktivasyonunun, deprivasyon yapılmış grupta azalmadığı görülmüştür (23). Uyku, bilginin hatırlanmasında kritik rol oynadığı kadar, unutulması için de önemli gözükmektedir (24).

Uykunun Mikro Yapısı: Uyku İğciği (Sleep Spindle) ve Yavaş Dalga Aktivitesi

Neokortikal yavaş osilasyonlar, talamokortikal uyku iğciği ve hipokampal keskin dalgaları geçici olarak gruplayarak yeni kodlanmış bellek temsillerinin geçici olarak buldukları hipokampal yapılardan uzun süreli neokortikal depo alanlarına yeniden dağılımına aracılık ettiği iddia edilmektedir. Son yıllardaki çalışmalar, iğciklerin bellek formasyonunda ve uykunun stabilitesinde önemli olduğunu göstermiştir (25,26).

Örneğin Fogel ve Smith (25) uyku iğciklerinin entelektüel yetenekler için olası fizyolojik işaretçiler olabileceğini söylemektedir. İğciklerin karakteristik özellikleri zeka testleri ile yüksek ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar aynı zamanda hipokampus ve talamus arasındaki etkileşime dayanarak iğciklerin açık belleğin konsolidasyonunda rolü olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalardan bazıları N2 döneminde uyku iğciği aktivitesinin (27-30) ve delta dalgalarının (31) açık bellek ile ilişkili olabileceğini söylemektedirler. Bir çalışmada assosiyatif öğrenme görevinden sonra yavaş dalga ve uyku iğciğinin kişilerin performanslarıyla ilişkisi araştırılmıştır. İğcik yoğunluğu performansı iyi olanlarda artmış olarak bulunmuştur (32). Bizim yürüttüğümüz bir çalışmada da sağlıklılarda iğcik yoğunluğundaki ve her bir iğcik süresindeki artış sözel öğrenme, hatırlama ve sözel akıcılık, semantik organizasyon süreçlerine olumlu yansımıştır. Ayrıca iğciklerin süre ve frekansındaki artış sayı öğrenme testi üzerine olumlu yansımıştır (yayınlanmamış çalışma bulguları). Uyku iğciklerinin hem bağlamsal hem emosyonel temsillerin (21,33) konsolidasyonu ve seçici olarak seçilen bellek temsillerinin entegrasyonu (4,17) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Uykuda gerçekleşen bilgi konsolidasyonunda, sağlamlaştırılacak bilgi eşit şekilde değil daha sonraki aşamalarda geri çağırılma durumuna ve önemine göre seçilerek işleniyor gözükmektedir (4,10,17,34).

Uykunun en önemli fonksiyonlarından biri bellek mekanizmalarını bir sonraki öğrenme sürecine hazır hale getirmek ve öğrenme ile birlikte bilginin kalıcı hale getirilmesinde aracılık etmektir. Bu bağlamda uyku bilginin kodlanması, kategorize edilmesi, bazı bağlantıların azaltılması bazılarının güçlendirilmesi için kritiktir (35). *Rekonsolidasyonun* çoğunlukla gün içinde uyanıklık dönemlerinde değil de uykuda etkin olmasının sebebi olarak kişinin hallüsinatuvar bir yaşantıya geçmesinin önlenmesi gösterilmektedir. Konsolidasyonun evrimsel olarak belleğin pek çok formu için korunmuş uykunun bir fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bu sürecin uykuda nasıl gerçekleştiğine dair tam bir konsensüs olmasada, uyku evrelerinin her birinde kaydedilen beyin dalgalarının belirli bellek tiplerinin formasyonuyla ilişkili olabileceğini düşünülmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Y., S.Y., Dizayn: N.Y., S.Y., Literatür Arama: N.Y., S.Y., Yazan: N.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Karakaş S, Aydın H. Şizofrenide bilgi işleme bozuklukları. Şizofreni Dizisi 1999;4:113-31.
2. Aydın H, Yetkin S. Uyku yapısı ve işlevi. Kognitif Nörobilimler, Karakaş S (Ed), Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2008;281-300.
3. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. Sleep Med 2007;8:331-43.
4. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. Nat Neurosci 2013;16:139-45.
5. Ellenbogen JM, Payne JD, Stickgold R. The role of sleep in declarative memory consolidation: passive, permissive, active or none? Curr Opin Neurobiol 2006;16:716-22.
6. Geiger A, Huber R, Kurth S, Ringli M, Jenni OG, Achermann P. The sleep EEG as a marker of intellectual ability in school age children. Sleep 2011;34:181-9.
7. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, Phillips C, Degueldre C, Del Fiore G, Aerts J, Luxen A, Maquet P. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? Neuron 2004;44:535-45.
8. Walker MP, Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity. Annu Rev Psychol 2006;57:139-66.
9. Walker PM. The role of sleep in cognition and emotion. Ann N Y Acad Sci 2009;1156:168-97.
10. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. Physiol Rev 2013;93:681-766.
11. Gais S, Lucas B, Born J. Sleep after learning aids memory recall. Learn Mem 2006;13:259-62.
12. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. Front Syst Neurosci 2014;8:46.
13. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. Nat Rev Neurosci 2010;11:114-26.
14. Paller KA, Voss JL. Memory reactivation and consolidation during sleep. Learn Mem 2004;11:664-70.
15. Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. Nature 2005;437:1272-8.
16. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. J Cogn Neurosci 1997;9:534-47.
17. Born J, Wilhelm I. System consolidation of memory during sleep. Psychol Res 2012;76:192-203.
18. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. Sleep Med Rev 2006;10:49-62.
19. Forest G, Godbout R. Effects of sleep deprivation on performance and EEG spectral analysis in young adults. Brain Cogn 2000;43:195-200.
20. Drummond SP, Brown GG, Gillin JC, Stricker JL, Wong EC, Buxton RB. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. Nature 2000;403:655-7.
21. Walker MP, van der Helm E. Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. Psychol Bull 2009;135:731-48.
22. Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP. The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. Curr Biol 2007;17:877-8.

23. Sterpenich V, Albouy G, Boly M, Vandewalle G, Darsaud A, Balteau E, Dang-Vu TT, Desseilles M, D'Argembeau A, Gais S, Rauchs G, Schabus M, Degueldre C, Luxen A, Collette F, Maquet P. Sleep-related hippocampo-cortical interplay during emotional memory recollection. *PLoS Biol* 2007;5:e282.
24. Stickgold R. (2015, Ekim) Sleep on it. *Scientific American* 313;42.47.
25. Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1154-65.
26. Mölle M, Eschenko O, Gais S, Sara SJ, Born J. The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur J Neurosci* 2009;29:1071-81.
27. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci* 2002;22:6830-4.
28. Genzel L, Kroes MC, Dresler M, Battaglia FP. Light sleep versus slow wave sleep in memory consolidation: a question of global versus local processes? *Trends Neurosci* 2014;37:10-9.
29. Schabus M, Hödlmoser K, Gruber G, Sauter C, Anderer P, Klösch G, Parapatics S, Saletu B, Klimesch W, Zeitlhofer J. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci* 2006;23:1738-46.
30. Schabus M, Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Kloesch G, Klimesch W, Saletu B, Zeitlhofer J. Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Res* 2008;1191:127-35.
31. Wamsley EJ, Tucker M, Payne JD, Benavides JA, Stickgold R. Dreaming of a learning task is associated with enhanced sleep-dependent memory consolidation. *Curr Biol* 2010;20:850-5.
32. Ruch S, Marques O, Duss SB, Oppliger D, Reber TP, Koenig T, Mathis J, Roth C, Henke K. Sleep stage II contributes to the consolidation of declarative memories. *Neuropsychologia* 2012;50:2389-96.
33. Kaestner EJ, Wixted JT, Mednick SC. Pharmacologically increasing sleep spindles enhances recognition for negative and high-arousal memories. *J Cogn Neurosci* 2013;25:1597-610.
34. Tamminen J, Payne JD, Stickgold R, Wamsley EJ, Gaskell MG. Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *J Neurosci* 2010;30:14356-60.
35. Walker MP. A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav Brain Sci* 2005;28:51-64.