

## Bölüm 5

### UYKUNUN BELLEK ÜZERİNE ETKİLERİ

Nedime Tuğçe BİLBAY<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Uyku ve bellek, evrimsel açıdan türlerin devamlılığını sağlayan hayati öneme sahip süreçlerdir. Uyku, hareketin ve dış uyaranlara tepkinin azaldığı, sessizliğin hâkim olduğu geri dönüşümlü bilinç düzeyinde azalma halidir. Dışarıdan bakıldığında her ne kadar pasif bir süreç gibi görülse de içeriden bakıldığında beynin farklı bölgelerini ve nörotransmitter sistemlerini harekete geçiren aktif fizyolojik bir süreçtir(1). Enerji ve metabolizmanın düzenlenmesinde, bağışıklığın sağlanmasında, nöroproteksiyonda ve bellek oluşumunda uykuya önemli görevler düşer(2). Bellek, canlının kendisi ve çevresiyle ilgili bilgileri sinir sistemi aracılığıyla işlenebilecek biyolojik verilere dönüştürüp bu bilgileri ihtiyaç olduğunda kullanılmak üzere saklamasıdır. Uyanıklık durumunda dış uyaranların bombardımanına uğrayan canlının, topladığı bilgileri kalıcı hale getirmesi için dış uyaranların azaldığı sessiz bir döneme ihtiyacı vardır. İşte bu noktada uyku devreye girer. Uyku, beynin çevrim dışı çalışabileceği uygun ortamı sağlar(3). Uykunun, belleğin kalıcı hale getirilmesi yani konsolidasyonu üzerindeki etkisi çeşitli canlı türlerinde gösterilmiştir(4–6). Bu bölümde öncelikle uykunun nörobiyolojisi ve elektrofizyolojisine değinilerek bellek sistemleri ve bellek süreçleri anlatılacaktır. Sonrasında uyku ve bellek konsolidasyonu ile ilgili hipotezlerden, uykudaki elektrofizyolojik dalgaların bellek konsolidasyonundaki görevlerinden ve son olarak davranışsal çalışmalardan bahsedilecektir.

#### UYKUNUN NÖROBİYOLOJİSİ

Uyku ve uyanıklık döngüsü iki hızlı etkili nörotransmitterin, glutamat ve gama bütirik asitin (GABA), antagonist çalışmasıyla gerçekleşir(7). Uyanıklığın sağlanmasındaki esas yapı parabrakiyal (PB) çekirdekten köken alan glutamaterjik nöronlardır. Buna ek olarak supramamiller alanda da glutamaterjik nöronlar

<sup>1</sup> Uzm, Dr., Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, tugcebilbay@gmail.com

mevcuttur. Her iki bölgedeki nöron grupları talamus, bazal ön beyin ve kortekse eksitator projeksiyonlar göndererek kortikal uyanıklığı sağlar. Uyanıklık evresine katkı sağlayan bir diğer yapı da bazal ön beyinde bulunan glutamaterjik, kolinerjik ve parvalbümin içeren GABAerjik nöron gruplarıdır. Bazal ön beyin yerleşimli fakat parvalbümin içermeyen GABAerjik nöronlar ise uyku evresinde rol oynar(7). Aslında, bazal ön beyin, uyanıklığı destekleyen monoaminerjik, kolinerjik ve oreksijenik sistem nöronları için bir nevi kortekse ulaşmadan önceki ara istasyondur(2). Bu üç sistemdeki nöron grupları ödül, yemek yeme, hareket, dikkat gibi davranışları düzenleyerek uyanıklık evresinin sürdürülmesinde yardımcı olur(2). Yapılan çalışmalarda da bu sistemlerden herhangi birinin ya da birkaçının hasarının uyanıklık-uyku miktarı üzerinde büyük bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir(7).

Diensefalon ve beyin sapından köken alan monoaminerjik sistem ana nöron grupları; lokus coeruleus çekirdeğinden kaynaklanan noradrenarjik, dorsal rafe çekirdeğinde yer alan serotonerjik, tüberomamiller çekirdekdeki histaminerjik ve ventral periakuaduktal gri yerleşimli dopaminerjik nöronlardır. Bu nöron grupları uyanıklık sırasında en fazla aktiviteye sahipken hızlı göz hareketi olmayan [non rapid eye movement (NREM)] uykuda aktiviteleri azalır. Hızlı göz hareketi [rapid eye movement (REM)] uykusunda ise aktiviteleri en düşük seviyeye iner. Monoaminerjik sistem öğrenme ve bellek, yeni ya da stresli bir uyarana karşı dikkatin korunması, duygudurum kontrolü, motivasyon ve ödül beklentisi gibi davranışsal durumlarda görev alır(8).

Kolinerjik sistemin ana çekirdekleri kaudal orta beyin ve rostral ponda bulunan pedünkülopontin ve laterodorsal tegmental (PPT-LDT) çekirdeklerdir(2,8). Bu çekirdeklerdeki nöron grupları talamusun retiküler çekirdeğine, relay ve intralaminar çekirdeklerine projeksiyonlar gönderir. Bu projeksiyonlar talamusu depolarize ederek duyuusal bilginin kortekse geçişine izin verir(2). Monoaminerjik nöronlara kıyasla kolinerjik nöronların NREM uykudaki aktivitesi en düşük, uyanıklık ve REM sırasındaki aktivitesi ise en yüksektir. Bu yüksek aktivitenin uyanıklık ve REM dönemlerinde kortikal desenkronizasyona yol açtığı ve elektroensefalografiye (EEG) düşük voltajlı karışık frekanslı ritim olarak yansıdığı bilinmektedir. Kolinerjik nöronların kortikal desenkronizasyonda görev aldığı başka bir göstergesi de bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların kortikal nöronlarla eş zamanlı ateşleme paternine sahip olmasıdır(2).

Uyanıklığı destekleyen diğer nöron grubu lateral hipotalamus yerleşimli oreksijenik (hipokretinerjik) nöronlardır. Oreksijenik nöronlar, monoaminer-

jik ve kolinerjik sistemi güçlü bir şekilde eksite ederek uyanıklık ve vijilansın sürdürülmesini sağlar. Özellikle noradrenarjik lokus coeruleus ve histaminerjik tüberomamiller çekirdekleri inerve ederek uyanıklığı sürdürdüğü düşünülmektedir. Hareket, yemek yeme ve ödül yolağıyla ilişkili olan oreksin (hipokretin), uyku uyanıklık döngüsünün stabilizasyonunda rol oynar. Oreksijenik nöron kaybının neden olduğu narkolepside 24 saat içindeki uyku sürelerinin değişmediği fakat konsolide uyku-uyanıklık döngüsünün sürdürülemediği bilinmektedir(2,8).

Lateral hipotalamus yerleşimli başka bir nöron grubu ise fonksiyonu tam olarak anlaşılmamış melanin konsantre edici hormon [Melanin hormone (MCH)] içeren nöronlardır. MCH nöronları hem yapı hem de projekte ettiği beyin bölgeleri açısından oreksijenik nöronlara benzer. Fakat oreksijenik nöronlara zıt çalışarak uyku evresine katkıda bulunur. Bu nöron grubunun ateşleme aktivitesi REM uykusunda en yüksek, NREM aktivitesinde daha az, uyanıklıkta en düşük seviyededir(2,8).

NREM uykusu, anterior hipotalamustaki ventrolateral preoptik alan (VLPO) ve median preoptik (MPO) alandan köken alan GABAerjik nöronların galaninle birlikte yukarıda bahsedilen uyanıklık sistemini inhibe etmesiyle oluşur. GABAerjik nöronların inhibitör aktiviteleri NREM uykusunda en fazlayken REM uykusunda kısmen azalır. Uyanıklık evresinde ise en az seviyeye iner. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde parafasiyal zondaki GABAerjik nöronların da büyük etkisi vardır. NREM'den REM evresine geçiş ise, sublateralodorsal (SLD) çekirdek ve genişletilmiş VLPO GABAerjik nöron grubunun ventrolateral periaquaduktal gri (VLPAG) ve lateral pontin tegmentumu (LPT) inhibe etmesiyle gerçekleşir. VLPAG/LPT ile SLD çekirdek arasındaki karşılıklı antogonizmada uyku evresi REM tarafına kaydıkça SLD çekirdekteki REM-on nöronlar baskın hale gelir. Ventral medulla (VM) ve MCH nöronlarından gelen GABAerjik kolateraller REM-off nöronları inhibe ederek REM uykusunu kolaylaştırıcı etki gösterir. VLPAG/LPT aktivitesinin baskılanması, glutamaterjik PB çekirdek üstündeki inhibisyonu azaltır. PB çekirdekteki inhibisyonun azalması kortikal ve hipokampal aktivitenin artışına neden olarak tipik REM uykusu EEG'sini ortaya çıkarır. REM'de görülen kas atonisi, SLD çekirdekteki glutamaterjik nöronların kaudale uzanarak VM ve spinal inhibitör internöronları uyarmasıyla oluşur. Asetilkolin de REM uykusundaki atoniye bu yolak üzerinden katkıda bulunur(2,8).

Uykunun düzenlenmesi Borbely'nin 1982 yılında öne sürdüğü iki süreç modelini (two-process model) ile açıklanmıştır(9). Bu modele göre uyku eğilimini belirleyen iki komponent mevcuttur. Birinci komponent, "Süreç S" [homeostatik uyku süreci, Process S (sleep)], uyku ve uyanıklık miktarına, fiziksel ve bilişsel aktivite düzeyine bağlı olarak değişir. Uyanık kalınan süre arttıkça uyku ihtiyacı artar(9). Bazal ön beyinde "somnojen" adı verilen uykuyu kolaylaştırıcı maddeler birikir. Adenozin bilinen en önemli somnojendir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon, prolaktin, vazoaaktif intestinal peptit, nitrik oksit, interlökin 1β, tümör nekrozis faktör α, prostoglandin D<sub>2</sub> bilinen diğer somnojenlerdir(10).

"Süreç C" [Sirkadyen süreç, Process C (circadian)] olarak tanımlanan ikinci komponent, yaklaşık 24 saatlik süre içindeki uyuma zamanı ve uyku eğilimi ile ilişkilidir(9). Sirkadyen ritim türler ve bireyler arasında değişiklik gösterir(11). Her canlının kendine özgü endojen biyolojik ritmi olup vücut sıcaklığı, beslenme, hareket, ışık ve ses gibi içsel ve dışsal uyaranlardan etkilenir. Memelilerde ana biyolojik ritim belirleyicisi suprakiazmatik çekirdektir [suprachiasmatic nucleus (SCN)](2,8).

Güneş ışığı sirkadyen ritmi etkileyen en önemli dış uyandır. Işıkla uyarılan retinal gangliyon hücreleri retinohipotalamik yol aracılığıyla SCN'yi eksite ederek senkronize eder. SCN ışık dışında yemek zamanı, fiziksel aktivite gibi uyarılarla da senkronize olabilir. SCN hücreleri ve bitişindeki diğer hipotalamik çekirdekler vücut ısısı ve iştahın düzenlenmesinde, uyku-uyanıklık döngüsünün gerçekleştirilmesinde ve başta melatonin olmak üzere hormonların salgılanmasında rol oynar. Melatonin pineal bezden salgılanan sirkadyen ritmi düzenleyen önemli bir hormondur. Pineal bezin SCN aktif durumdayken baskılanması melatonin salgılanmasını engeller. SCN, VLPO'ya inhibitör, oreksijenik sisteme eksitator projeksiyonlar gönderir. Gün ışığında SCN VLPO'yu inhibe eder, gün ışığının sonunda VLPO üzerindeki inhibisyonu azalır. SCN aktivitesinin azalması eksite ettiği oreksijenik aktiviteyi de azaltır ve sonuç olarak uyku kolaylaşır(8,12).

## UYKUNUN ELEKTROFİZYOLOJİSİ

Uyku döneminde kortikal beyin aktivitesi, göz hareketleri ve kas tonusunda değişimler görülür. Uykudaki bu fizyolojik değişimler EEG, elektrookülografi (EOG) ve elektromiyografi (EMG) kanallarını içeren polisomnografi (PSG) cihazıyla kaydedilir. PSG kayıtlarına göre uyku NREM ve REM olmak üzere iki

ana evreye ayrılır. İnsanın bir uyku döngüsü yaklaşık 90 dakika sürmektedir. Bir uyku döngüsünde, sırasıyla NREM 1, NREM 2, NREM 3 ve REM evresi görülür. Gece boyu uyku döngüsü 4-6 kere devam eder. Bir gece uykusunda yaklaşık %1-4 oranında NREM 1, %45-50 oranında NREM 2, %20-25 oranında NREM 3 ve %20-25 oranında REM uykusu görülür. Gece içindeki uyanıklık süresi ise %5'ten az orandadır(1).

Uyku ve uyanıklık döngüsünde ortaya çıkan dalga formları yüzeysel elektrotlarla yapılan EEG kayıtları ve invaziv elektrotlarla yapılan lokal alan potansiyelleri [local field potential (LFP)] kayıtlarına dayanır(6,13). İnsanlarda beyin cerrahisi operasyonları dışında invaziv elektrot kaydının etik olmaması nedeniyle hipokampus, striatum, beyin sapı yapılarından elde edilen LFP kayıtları çoğunlukla hayvan çalışmalarına aittir(14). O nedenle aşağıda bahsedilecek bazı dalga formları insanda kayıtlanamamıştır. Uyku ve uyanıklıktaki elektrofizyolojik ritimler beyindeki talamokortikal devrelerin farklı ateşleme paternleri sonucunda görülür. Uyanıklık ve REM sırasında bu devrelerde tonik aktivasyon yani desenkronizasyon hâkimken, NREM uykuda senkron aktiviteler hâkimdir(2). Rüyaların görüldüğü evre olarak bilinen REM uykusuna hızlı göz hareketleri, kas atonisi ve kas seğirmeleri eşlik eder(1). İnsan REM uykusunda uyanıklığa benzer şekilde düşük amplitüdü karışık frekanslı ritim görülürken rodentlerde hipokampus kaynaklı 4-8 Hz'lik teta ritmi görülmektedir(6). Kediler, sıçanlar ve insan olmayan primatlarda görülen ponto-genikulo-okspital (PGO) dalgalar da REM evresine ait elektriksel aktivitedir. PGO dalgaları ponstan başlar talamustaki lateral genikulata yayılır ve oksipital lobdaki primer vizüel kortekste sonlanır(14). İnsanlarda invaziv elektrot yerleşimiyle yapılan kısıtlı sayıda çalışmada PGO dalgası varlığı gösterilmiştir(14).

NREM 1, uykunun en yüzeysel fazı olup bu evrede alfa ritminin (8-13 Hz) yerini daha düşük frekanslı teta ritmi (4-7 Hz) (Rodentlerde REM evresinde görülen teta ritmiyle karıştırılmamalıdır.) alır. NREM 2 evresinde ise K kompleksleri (geniş keskin dalgalar) ve uyku içcikleri (senkronize, sinüzoidal 11-16 Hz frekansındaki salınımlar) gibi fazik elektriksel aktiviteler görülür. Uyku içciklerinin talamus kaynaklı olduğu bilinmektedir. NREM 3, uykunun en derin evresi olup yavaş dalga uykusu [slow wave sleep (SWS)] olarak da tanımlanır. Bu evredeki ana elektriksel aktiviteyi büyük amplitüdü (en az 75  $\mu$ V) düşük frekanslı (1-4 Hz) delta dalgaları oluşturur. Uyku içcikleri NREM 3 evresinde de görülebilir(15).

NREM evresinde görülen K-kompleksi, uyku içcikleri ve delta dalgalarının oluşumunda yavaş osilasyonların [slow oscillations (SO)] rol oynadığı bilinmektedir. Frekansı 1 Hz'den düşük olan SO'nun asıl kaynağının korteks olduğu düşünülmektedir. Kronik dekortike hayvanların talamusundaki kayıtlarda SO'ya rastlanmamıştır. Talamotomi yapılan beyin kesitlerinde ise SO gözlenmiştir. SO kortikal nöron aktivitelerinin “yukarı” (up) ve “aşağı” (down) durumları arasındaki dalgalanmayla oluşur. “Yukarı durumlar” (up states) internöronlar dahil, korteksteki tüm hücre tiplerinin aynı anda aksiyon potansiyelleri üretmesi ve depolarize olmasıyla meydana gelir. Yukarı durumları, “aşağı durumlar” (down states) olarak adlandırılan uzamış hiperpolarizasyon ve sessizlik dönemi izler(15).

SWS'de görülen önemli LFP'lerden biri de hipokampus kaynaklı keskin-dalga dalgacıklarıdır [sharp-wave ripples (SWR)]. SWR keskin dalga ve keskin dalga yapısının içine gömülü dalgacık bileşeninden oluşur. Hipokampus, bilgilerin dentat girüstan başlayarak CA3 yoluyla CA1 bölgesine aktarıldığı üç katmanlı bir yapıdır. Uyku sırasında CA3 bölgesindeki piramidal nöronlar kendiliğinden senkron burstlerle aktive olur. Bu da CA1 piramidal nöronlarında büyük bir aktivasyona yol açar. Stratum radiatumdaki piramidal hücre dendritleri üzerindeki CA3 girdileri keskin dalga bileşenini oluştururken, CA1 piramidal hücre katmanındaki aktive piramidal hücreler ve internöronlar arasındaki etkileşim hızlı frekanslı (100-250 Hz) osilasyonu yani dalgacığı oluşturur(16).

## **BELLEK SİSTEMLERİ**

Belleği farklı boyutlarıyla sınıflamak mümkündür. Bellek zamansal boyuta göre kısa süreli (saniyeler, dakikalar, saatler) ve uzun süreli (günler, aylar, yıllar) bellek olarak ikiye ayrılır. Uzun süreli bellek ise bilgilerin hatırlanıp hatırlanmaması yönünden deklaratif bellek (sözelleştirilebilen bellek, declarative memory) veya açık bellek (explicit memory), ve deklaratif olmayan bellek (sözelleştirilemeyen bellek, nondeclarative memory) veya örtük bellek (implicit memory) olarak sınıflandırılır. Deklaratif olmayan bellek hazırlama (priming), işlemsel bellek (procedural memory), bağlantılı öğrenme (associative learning) ve bağlantılı olmayan öğrenme (nonassociative learning) olarak dört başlık altında toplanmıştır. Deklaratif bellek ise bilgilerin içeriği açısından iki bölümde tanımlanmıştır. Bir kişinin kendisiyle ilgili anı ve olaylar epizodik (öyküsel veya otobiyografik) belleği, dünya ve yaşam hakkında genel bilgi ve gerçekler semantik (anlamsal) belleği oluşturur(17).

Deklaratif bellek süreçlerinde hipokampus başta olmak üzere medial temporal lob yapıları görev alırken, deklaratif olmayan bellek süreçlerinde motor ve duysal alanlar, striatum ve serebellum rol oynar. Hipokampus bağımlı deklaratif bellekte bilgiler hızlı öğrenilir ve çabuk unutulur. Bilgilerin kodlanması istemsiz olsa bile geri çağırılması bilinçli bir şekilde yapılır. Hipokampüsten bağımsız deklaratif olmayan bellek süreçlerinde bilginin kodlanması ve geri çağırılmasında farkındalık yoktur ve öğrenme yavaştır(3).

## **BELLEK SÜREÇLERİ**

Belleğin işlenmesi kodlama, konsolidasyon, depolama ve geri çağırma süreçleriyle gerçekleşir. Bir anıyı oluşturacak uyarı ya da olayın beyindeki biyolojik karşılığı bellek izidir (engram). Kodlama işlemi, anı adayı bilgilerin engramlara yani nöronal kodlara dönüştürülmesiyle gerçekleşir. Yeni kodlanmış bellek izleri oldukça labil olup bozulabilir yani unutulabilir(13).

Bellek izlerinin sağlamlaştırılması yani kalıcı hale getirilmesi konsolidasyon süreciyle yapılır. Bellek izinin beyindeki eski bilgileri silmeden kendini var olan bilgi ağına nasıl entegre ettiği iki aşamalı bellek konsolidasyon hipoteziyle açıklanmıştır. Bu hipoteze göre, başlangıçta yeni kodlanan bellek izleri hipokampus ve neokortekste paralel olarak depolanır. Hipokampus, hızlı öğrenmeye izin veren, bilgiyi yalnızca geçici olarak tutan kısa dönemli depodur. Neokorteks ise daha yavaş öğrenen uzun dönemli depodur. Sonraki aşamada hipokampüsteki bellek izleri tekrar tekrar yeniden etkinleştirilir (reaktivasyon). Hipokampüsteki reaktivasyon eş zamanlı neokorteks reaktivasyonuna yol açar. Böylece yeni anılar kademeli olarak yeniden dağıtılır ve neokorteksteki temsilleri güçlenir. Yeni engramların, varlığını sürdüren bellek ağına dahil edilmesi hipokampüsteki tekrarlayan reaktivasyonlar sayesinde olur(3,6).

Depolanan bellek izleri, iç ve dış ipuçlarının yardımıyla yeniden etkinleştirilerek geri çağırılır. Bir belleğin geri çağırılması hem engramın bütünlüğüne hem de ipuçları yoluyla erişilebilirliğine bağlıdır. İpuçlarının birden fazla engramla ilişkili olduğu durumlarda esas geri çağırılmak istenen engram diğer engramlarla karışabilir. Bu duruma interferans (karışma) denilir. İnterferans bir anının yanlış hatırlanmasına neden olur(18).

## **UYKU VE BELLEK HİPOTEZLERİ**

Uykunun bellek konsolidasyonundaki rolüyle ilgili olarak çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Farklı uyku evrelerinin farklı bellek sistemleriyle ilişkili olduğunu

savunan ikili süreç hipotezine (the dual process hypothesis) göre; SWS, deklaratif bellek konsolidasyonu üzerinde etkiliyken, REM uykusu deklaratif olmayan bellek konsolidasyonu üzerinde etkilidir(19). Özellikle REM uykusu deprivasyonu ile yapılan eski çalışmalar bu hipotezi desteklemiştir(20–22). Fakat REM deprivasyonu oluşturmak için deneklerin sık uyandırılmasının strese yol açması ve stresin bellek üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle deprivasyon çalışmalarına çok fazla değer atfedilmemiştir(22,23). Ayrıca, SWS'nin işlemsel bellek(24–26), REM uykusunun deklaratif bellekte görev aldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(27,28). Bu nedenle sırasal hipotez (the sequential hypothesis) öne sürülmüştür. Sırasal hipoteze göre belleğin sağlamlaştırılmasında uykuda sıralı bir şekilde gerçekleşen SWS ve REM evresinin bütünlüğü önemlidir(24,29). Görsel doku ayırt etme testiyle yapılan çalışma bu hipotezi destekler niteliktedir(30). Bir çalışmada, yalnızca SWS içeren 60-90 dakikalık kısa gündüz uykusunun doku ayırt etmede olumlu sonuçları olduğu, bu kısa uyku periyodu SWS ve REM içeriyorsa sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir(31). Ayrıca SWS ve REM uykusu arasındaki normal döngü bozulduğunda uyku evrelerinin süresi değişmese bile bellek konsolidasyonunun bozulduğu gözlenmiştir(32). Fakat, NREM ve REM uykusunun bu faydaları spesifik olarak ve sırasıyla sağlayıp sağlamadığı kesin değildir(18).

Aktif sistem konsolidasyonu hipotezi (the active system consolidation hypothesis), yukarıda bahsedilen standart iki aşamalı konsolidasyon modelinden kaynaklanmıştır. Bu model hipokampus bağımlı bellek sistemi için tanımlansa da hipokampüsten bağımsız bellek sistemlerindeki konsolidasyonu da açıklayabilir(6,13). Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, uykunun yeni nesne tanıma belleği üzerindeki etkileri test edilmiş, kodlama ve geri çağırma aşamalarının hipokampus değil peririnal kortekse bağlı olduğu gösterilmiştir(33). Uyanıklıkta bilgilerin başlangıçta paralel olarak neokortikal ağlarda ve hipokampüste kodlandığı varsayılmaktadır. SWS döneminde, yeni engramların tekrarlayan reaktivasyonları hipokampal-neokortikal bilgi aktarımını ve kortiko-kortikal bağları güçlendirir. NREM uykusunda görülen SO, uyku içcikleri ve SWR'nin nöron topluluklarının reaktivasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Aktif sistem konsolidasyon hipotezi çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir(3,6,13). Koku uyarıcı bağlam olarak kullanıldığı uzaysal bellek testinde sadece SWS döneminde verilen koku uyarısı, SWS'deki reaktivasyonu ve bellek performansını arttırmıştır(34). SO, uyku içcikleri ve SWR'nin üçlü eşleşmesinin, hipokam-



püsten neokortikal yapılara bilgi aktarımını sağladığı bildirilmiştir(35). Ayrıca REM uykusu sırasında kortekste sinaptik plastisite ile ilişkili genlerin ifadesinin arttığı saptanmıştır(36).

Sinaptik homeostazi hipotezi (synaptic homeostasis hypothesis) ve aktif sistem konsolidasyon hipotezi birbirini tamamlar niteliktedir(13). Bu hipoteze göre konsolidasyon, uyku sırasında gerçekleşen ve tüm sinapsların dahil olduğu bir sinaptik azalma (downscaling) sonucunda oluşmaktadır(37). Uyanıklık sırasında kodlanan bilgi, beyindeki sinaptik gücün artışına neden olur. Uyku esnasında ise tüm sinapslar düzeyinde sinaptik güçte azalma oluşur. Sinaptik azalma, tüm sinapsları kapsadığı için zayıf güçteki sinapslar elimine edilir. Zayıf sinapsların elimine edilmesi güçlü sinapsların sinyal gürlüğü oranının artmasına neden olur. Böylelikle bellek güçlendirilmiş olur(38). Bu durum enerji ve yer tasarrufu sağlayarak uyanıklık zamanı gerçekleştirecek yeni kodlama için sinapsların yeniden kullanılmasına olanak tanır(39,40). Uyanıklıkla karşılaştırıldığında, uyku döneminde kortekste sinaps sayısının azaldığı gösterilmiştir. Yetişkin farelerde yapılan bir çalışma, uykunun genel olarak kortikal akson terminalleri ile dendritik dikenleri arasındaki teması azalttığını ortaya koymuştur(41). Ayrıca uykunun fonksiyonel sinaptik güçle ilişkili olarak AMPA reseptör sayısında azaltıcı etki gösterdiği bildirilmiştir(39,42).

En son öne sürülen hipotez ise uyku pekiştirme ve belirginleştirme (sleep reinforcement and refinement) hipotezidir(18). Bu hipoteze göre belleğin pekiştirilmesi ve güçlendirilmesinde NREM uykusu görev alırken, belleğin belirginleştirilmesinden REM uykusu sorumludur. NREM pekiştirmesiyle engram bütünlüğü ve geri çağırma ipuçları desteklenerek belleğin geri çağırılabilirliği arttırılır. REM belirginleştirmesinde ise baskın bellek izlerinin seçici olarak korunması ve interferansa yol açabilecek diğer bellek izlerinin zayıflatılması sağlanır, böylece geri çağırılan bellek daha özgünleşmiş olur(18).

## **UYKU DALGALARI VE BELLEK KONSOLİDASYONU**

NREM uykuya ait olan, neokortikal SO, talamo-kortikal içcikler ve SWR bellek konsolidasyonu ile ilişkilidir. SO'nun amplitüdü ve eğimi öğrenme sonrası SWS'de artarken, kodlamanın engellenmesi durumunda eğim ve amplitüdde azalma gösterilmiştir(43-45). SO'daki yukarı ve aşağı durumlar, neokorteks ile subkortikal yapılar arasındaki iletişimin optimum sürede gerçekleşmesini sağlar(46,47). Ayrıca neokortikal SO, talamo-kortikal içcikler ve SWR'nin koordi-

neli çalışması bellek konsolidasyonunda önemlidir. Optogenetik yolla üretilen yapay içciklerin SWR ve SO ile koordineli olması belleği olumlu yönde etkilemiştir(48).

Bellek temsillerinin uzun süreli depolanmasında talamo-kortikal içciklerin kortikal ağlar üzerinde hazırlayıcı etkisi vardır. Çalışmalar, deklaratif bellek görevleri ve işlemsel beceri öğreniminden sonra NREM ve SWS sırasında içcik yoğunluğu ve aktivitesinde artış olduğunu göstermiştir(44,49-54). İçciklerdeki bu artışın uyku sonrası bellek güçlenmesiyle ilişkili olduğu ve kodlama sırasında aktif olan belirli kortikal bölgelerde lokalize olduğu yapılan bazı çalışmalarda saptanmıştır(53,55).

Hipokampal SWR'ler sadece deklaratif bellek konsolidasyonunda değil duygusal bellek gibi başka bellek çeşitlerinin konsolidasyonunda da rol oynar. Beyinde global etkiye sahip SWR'ler neokorteks dışındaki beyin yapılarını da senkronize edebilir. Örneğin, ödül deneyimini takip eden uykuda, ödül yerleşimli hipokampal yer hücrelerinin ve ödül kodlayan ventral striatum nöronlarının SWR ile birlikte ateşlediği gösterilmiştir. Bu deney hipokampal aktivitenin striatal aktiviteye öncülük ettiğini göstermektedir. Sonuç olarak hipokampal SWR'ler beyindeki plastikliği sağlayan aktiviteleri veya reaktivasyonu yöneterek kortikal ve subkortikal yapılarda dağıtılmış engramların oluşumuna izin verir(56).

PGO dalgaları ve teta ritminin REM ile ilişkili konsolidasyonu desteklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, aktif sakınma testinin alıştırmalarını takip eden uykuda PGO dalga yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir(57,58). REM uykusuyla ilişkili teta aktivitesi sırasında hipokampüsteki nöron gruplarında reaktivasyon olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Sıçanların hipokampal kayıtlarının alındığı bir çalışmada, uyanıklık esnasında sıçanlar tanıdık ortama ve yeni ortama sokulmuştur. Test sonrası REM kayıtlarında, tanıdık rotayı kodlayan hipokampal yer hücreleri, teta salınımlarının çukurları sırasında ateşlenirken, yeni rotayı kodlayan yer hücreleri, teta salınımlarının tepelerinde ateşlenmiştir. Bu bulgular değerlendirildiğinde, REM uykusunun tanıdık bilgileri kodlayan sinaptik devrelerin gücünü azaltırken, yeni bilgileri kodlayan sinaptik devreleri güçlendirdiği sonucuna varılmıştır(59,60).

REM uyku teta aktivitesi, özellikle duygusal belleğin konsolidasyonu ile ilişkilendirilmiştir(61,62). Sıçanlarda, amigdala, hipokampus ve medial prefrontal korteksi kapsayan bir ağda kodlama sonrası REM uykusundaki teta aktivitesinin

koheransının artması, Pavlovian ipuçlu koşullu korku tepkilerinin hatırlanmasıyla ilişkili bulunmuştur(63). Uyku deprivasyonu nedeniyle emosyonel belleği bozulan farelerde, Parvalbumin-pozitif internöronların optogenetik uyarılması ile hipokampal teta aktivitesi uyarılmış ve emosyonel bellek konsolidasyonunda düzelme saptanmıştır(64).

## **DAVRANIŞSAL ÇALIŞMALAR**

Davranışsal çalışmalardaki birçok deklaratif ve işlemsel bellek testleri üzerinde uykunun olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. NREM uykusunun bellekteki rolü, öğrenme sonrası SWS'de geçirilen sürenin, kelime çiftlerinin ipucuyla hatırlanması(65), görsel-mekânsal bellek(66) ve öğrenilmiş yüzlerin ve evlerin tanınması(67) ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Kısa uykudaki NREM 2 evresi arttıkça, parmak vurma motor dizisi görevindeki becerilerde artış görülmüştür(68). Ayrıca, SWS'nin akustik uyarıyla baskılanması, görsel doku ayırımını(26) ve görsel-motor görevi(69) olumsuz etkilemiştir. Uykunun duygusal bellek konsolidasyonu üzerindeki etkisini gösteren bir çalışmada, duygu içeren ve duygu içermeyen metinlerin öğrenilmesi sonrası üç saat uyumanın duygu içeren anıların hatırlanmasında yıllar süren bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(22).

Rodentlerde ve insanlarda, öğrenme dönemlerinden sonra REM'lerin veya REM uykusunun arttığına dair çalışmalar vardır(70-73), ancak bu etki insan çalışmalarında daha azdır(27,51). Öğrenme sonrası REM uykusunun miktarı, ikinci bir dil(74), Mors alfabesi(71) ve parmakla vurma sekansı testini(75) öğrenmedeki performansla pozitif ilişkilidir.

## **SONUÇ**

Uyku, beynin çevrimdışı çalışmasına müsaade eden bir zaman penceresi yaratarak bellek konsolidasyonun optimum bir şekilde yapılmasını sağlar. Uykunun, deklaratif bellek ön planda olmak üzere tüm bellek tiplerinde olumlu etkisi vardır. Bellek konsolidasyonu sırasında NREM ve REM uykusu koordineli olarak çalışmaktadır. Uykunun bellek konsolidasyonundaki etki mekanizmasıyla ilgili öne sürülen hipotezlerden aktif sistem konsolidasyonu ve sinaptik homeostaz hipotezi birbiriyle uyumlu olup halen geçerliliğini korumaktadır. Yeni ortaya atılan uykunun pekiştirilmesi ve belirginleştirilmesi hipotezi de yeni yapılan çalışmalar ışığında bu iki hipotezi destekler niteliktedir(13,18).

## **KAYNAKLAR**

1. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. *Princ Pract sleep Med.* 2005;4(1):13–23.
2. Schneider L. Neurobiology and Neuroprotective Benefits of Sleep. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2020;26(4):848–70.
3. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013;93(2):681–766.
4. Donlea JM. Roles for sleep in memory: insights from the fly. *Curr Opin Neurobiol.* 2019;54:120–6.
5. Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature.* 2005;437(7063):1272–8.
6. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci [Internet].* 2010;11(2):114–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2762>
7. Saper CB, Fuller PM. Wake–sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:186–92.
8. Hasan R. Updates on the sleep-wake cycle. 2018;(February).
9. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195–204.
10. Krueger JM, Szentirmai E, Kapas L. Biochemistry of sleep function: a paradigm for brain organization of sleep. *Basics sleep Guid 2nd ed Westchester, Sleep Res Soc.* 2009;69–74.
11. Li H, Satinoff E. Changes in circadian rhythms of body temperature and sleep in old rats. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 1995;269(1):R208–14.
12. Venner A, Todd WD, Fraigne J, Bowrey H, Eban-Rothschild A, Kaur S, et al. Newly identified sleep–wake and circadian circuits as potential therapeutic targets. *Sleep.* 2019;42(5):zsz023.
13. Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci [Internet].* 2019;22(10):1598–610. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41593-019-0467-3>
14. Gott JA, Liley DTJ, Hobson JA. Towards a functional understanding of PGO waves. *Front Hum Neurosci.* 2017;11(March):1–12.
15. McGinty D, Szymusiak R. Neural control of sleep in mammals. In: *Principles and practice of sleep medicine.* Elsevier; 2017. p. 62–77.
16. Girardeau G, Lopes-Dos-Santos V. Brain neural patterns and the memory function of sleep. *Science (80- ).* 2021;374(6567):560–4.
17. Walker MP, Stickgold R. Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron.* 2004;44(1):121–33.
18. MacDonald KJ, Cote KA. Contributions of post-learning REM and NREM sleep to memory retrieval. *Sleep Med Rev [Internet].* 2021;59:101453. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101453>
19. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science (80- ).* 2001;294(5544):1048–52.
20. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci.* 1997;9(4):534–47.
21. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology.* 1999;36(5):571–82.

22. Wagner U, Gais S, Born J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem.* 2001;8(2):112–9.
23. Horne JA, McGrath MJ. The consolidation hypothesis for REM sleep function: stress and other confounding factors—a review. *Biol Psychol.* 1984;18(3):165–84.
24. Gais S, Plihal W, Wagner U, Born J. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci.* 2000;3(12):1335–9.
25. Huber R, Felice Ghilardi M, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature.* 2004;430(6995):78–81.
26. Aeschbach D, Cutler AJ, Ronda JM. A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. *J Neurosci.* 2008;28(11):2766–72.
27. Fogel SM, Smith CT, Cote KA. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav Brain Res.* 2007;180(1):48–61.
28. Rauchs G, Bertran F, Guillery-Girard B, Desgranges B, Kerrouche N, Denise P, et al. Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep.* 2004;27(3):395–401.
29. Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Zucconi GG, et al. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res.* 1995;69(1–2):157–66.
30. Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci.* 2000;12(2):246–54.
31. Mednick S, Nakayama K, Stickgold R. Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat Neurosci.* 2003;6(7):697–8.
32. Ficca G, Salzarulo P. What in sleep is for memory. *Sleep Med.* 2004;5(3):225–30.
33. Sawangjit A, Oyanedel CN, Niethard N, Salazar C, Born J, Inostroza M. The hippocampus is crucial for forming non-hippocampal long-term memory during sleep. *Nature.* 2018;564(7734):109–13.
34. Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science (80- ).* 2007;315(5817):1426–9.
35. Helfrich RF, Lendner JD, Mander BA, Guillen H, Paff M, Mnatsakanyan L, et al. Bidirectional prefrontal-hippocampal dynamics organize information transfer during sleep in humans. *Nat Commun [Internet].* 2019;10(1):3572. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11444-x>
36. Ribeiro S, Shi X, Engelhard M, Zhou Y, Zhang H, Gervasoni D, et al. Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. *Front Neurosci.* 2007;3.
37. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron.* 2014;81(1):12–34.
38. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2006;10(1):49–62.
39. Vyazovskiy V V, Cirelli C, Pfister-Genskow M, Faraguna U, Tononi G. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci.* 2008;11(2):200–8.

40. Dash MB, Douglas CL, Vyazovskiy V V, Cirelli C, Tononi G. Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states. *J Neurosci.* 2009;29(3):620–9.
41. De Vivo L, Bellesi M, Marshall W, Bushong EA, Ellisman MH, Tononi G, et al. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science* (80- ). 2017;355(6324):507–10.
42. Diering GH, Nirujogi RS, Roth RH, Worley PF, Pandey A, Huganir RL. Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science* (80- ). 2017;355(6324):511–5.
43. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. *Huber\_nature2004.* 2004;430 (July):4–7.
44. 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 Mar;29(5):1071–81.
45. Mölle M, Marshall L, Gais S, Born J. Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(38):13963–8.
46. Marshall L, Born J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(10):442–50.
47. Sirota A, Csicsvari J, Buhl D, Buzsáki G. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(4):2065–9.
48. Latchoumane CF V, Ngo HV V, Born J, Shin HS. Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron* [Internet]. 2017;95(2):424-435.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.025>
49. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-Dependent Increases in Sleep Spindle Density. *J Neurosci* [Internet]. 2002 Aug 1;22(15):6830 LP – 6834. Available from: <http://www.jneurosci.org/content/22/15/6830.abstract>
50. Schabus M, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Klösch G, Anderer P, et al. Sleep Spindles and Their Significance for Declarative Memory Consolidation. *Sleep* [Internet]. 2004 Dec 1;27(8):1479–85. Available from: <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1479>
51. Fogel SM, Smith CT. Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res.* 2006;15(3):250–5.
52. Eschenko O, Mölle M, Born J, Sara SJ. Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. *J Neurosci.* 2006;26(50):12914–20.
53. Schmidt C, Peigneux P, Muto V, Schenkel M, Knoblauch V, Münch M, et al. Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *J Neurosci.* 2006;26(35):8976–82.
54. Morin A, Doyon J, Dostie V, Barakat M, Hadj Tahar A, Korman M, et al. Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep.* 2008 Aug;31(8):1149–56.
55. Clemens Z, Fabó D, Halász P. Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience.* 2005;132(2):529–35.

56. Stoianov IP, Pennartz CMA, Lansink CS, Pezzulo G. Model-based spatial navigation in the hippocampus-ventral striatum circuit: A computational analysis. *PLoS Comput Biol.* 2018;14(9):1–28.
57. Ulloor J, Datta S. Spatio-temporal activation of cyclic AMP response element-binding protein, activity-regulated cytoskeletal-associated protein and brain-derived nerve growth factor: A mechanism for pontine-wave generator activation-dependent two-way active-avoidance memor. *J Neurochem.* 2005;95(2):418–28.
58. Datta S. Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci.* 2000;20(22):8607–13.
59. Louie K, Wilson MA. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron.* 2001;29(1):145–56.
60. Poe GR, Nitz DA, McNaughton BL, Barnes CA. Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res.* 2000;855(1):176–80.
61. Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP. REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb Cortex.* 2009;19(5):1158–66.
62. Sopp MR, Michael T, Weeß HG, Mecklinger A. Remembering specific features of emotional events across time: The role of REM sleep and prefrontal theta oscillations. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2017;17(6):1186–209.
63. Popa D, Duvarci S, Popescu AT, Léna C, Paré D. Coherent amygdalocortical theta promotes fear memory consolidation during paradoxical sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(14):6516–9.
64. Ognjanovski N, Broussard C, Zochowski M, Aton SJ. Hippocampal network oscillations rescue memory consolidation deficits caused by sleep loss. *Cereb Cortex.* 2018;28(10):3711–23.
65. Schabus M, Hödlmoser K, Pecherstorfer T, Klösch G. Influence of midday naps on declarative memory performance and motivation. *Somnologie - Schlaforsch und Schlafmedizin* [Internet]. 2005;9(3):148–53. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1439-054X.2005.00054.x>
66. Diekelmann S, Biggel S, Rasch B, Born J. Offline consolidation of memory varies with time in slow wave sleep and can be accelerated by cuing memory reactivations. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. 2012;98(2):103–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2012.07.002>
67. Schönauer M, Alizadeh S, Jamalabadi H, Abraham A, Pawlizki A, Gais S. Decoding material-specific memory reprocessing during sleep in humans. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1):15404. Available from: <https://doi.org/10.1038/ncomms15404>
68. Nishida M, Walker MP. Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS One.* 2007;2(4).
69. Landsness EC, Crupi D, Hulse BK, Peterson MJ, Huber R, Ansari H, et al. Sleep-dependent improvement in visuomotor learning: A causal role for slow waves. *Sleep.* 2009;32(10):1273–84.
70. Smith C, Young J, Young W. Prolonged Increases in Paradoxical Sleep During and After A voidance-Task Acquisition. *Sleep* [Internet]. 1980 Sep 1;3(1):67–81. Available from: <https://doi.org/10.1093/sleep/3.1.67>

71. Mandai O, Guerrien A, Sockeel P, Dujardin K, Leconte P. REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiol Behav.* 1989;46(4):639–42.
72. Smith C, Lapp L. Increases in Number of REMS and REM Density in Humans following an Intensive Learning Period. *Sleep* [Internet]. 1991 Jul 1;14(4):325–30. Available from: <https://doi.org/10.1093/sleep/14.4.325>
73. Verschoor GJ, Holdstock TL. REM bursts and REM sleep following visual and auditory learning. *South African J Psychol.* 1984;14(3):69–74.
74. De Koninck J, Christ G, Hébert G, Rinfret N. Language learning efficiency, dreams and REM sleep. *Psychiatr J Univ Ottawa Rev Psychiatr l'Universite d'Ottawa.* 1990 Jun;15(2):91–2.
75. Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J. Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(18):11987–91.