

Ako sa konsoliduje pamäť počas spánku?

MUDr. Zuzana Janíková

Psychiatrické oddelenie, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu, Liptovský Mikuláš

Staršie výskumy pripisujú spánku pasívnu úlohu pri posilňovaní pamäti a zdôrazňujú jeho funkciu ochrany od rušivých podnetov. Súčasné teórie zdôrazňujú aktívnu úlohu spánku, počas ktorého spomienky podstupujú proces konsolidácie. Nedávne práce odhalili význam slow-wave sleep (SWS), čiže pomaly vlnového spánku, pre konsolidáciu pamäti a objasnili aj niektoré základné elektrofyziologické a neurochemické mechanizmy. Novšie poznatky charakterizujú spánok ako stav mozgu, optimalizujúci konsolidáciu pamäti, v protiklade k bdelému mozgu, optimalizujúcemu kódovanie spomienok. Odlišné štádiá spánku zohrávajú v konsolidačných procesoch odlišnú úlohu. Počas SWS prebieha konsolidácia reaktívou reprezentácií nedávno kódovanej neuronálnej pamäti a transformácia príslušných reprezentácií do dlhodobej pamäti. Následný REM (rapid eye movement) spánok môže stabilizovať transformované spomienky. Narušenie spánku vrátane jeho architektúry tak môže negatívne ovplyvniť procesy konsolidácie pamäti.

Kľúčové slová: REM spánok, SWS spánok, konsolidácia pamäti, architektúra spánku.

How is the memory consolidated during the sleep?

Older research attribute sleep passive role in enhancing memory and emphasize its function of protection from disturbing stimulus. Current theories emphasize the active role of sleep in which memories are undergoing a process of consolidation. Recent works has revealed the importance of slow-wave sleep (SWS) for memory consolidation and also enlightened some of the underlying electrophysiological and neurochemical mechanisms. Specifically, newer findings characterize sleep as a brain state optimizing memory consolidation, in opposition to the waking brain being optimized for encoding of memories. The different stages of sleep play in the consolidation process different role. Consolidation originates from reactivation of recently encoded neuronal memory representations, which occur during SWS and transform respective representations for integration into long-term memory. Ensuing sleep may stabilize transformed memories. Sleep disturbances, including its architecture and can negatively affect the process of memory consolidation.

Key words: REM sleep, SWS sleep, consolidation of memory, architecture of sleep.

Psychiatr. prax; 2015; 16(3): 106–110

Pamäť

Schopnosť zapamätať a vybaviť si nejaký obsah pamäti je základnou schopnosťou každého živého organizmu, čím mu je umožnené prispôbiť svoje správanie požiadavkám neustále sa meniaceho prostredia a umožňuje im to zlepšiť repertoár správania (1). Pamäťové funkcie zahŕňajú 3 podprocesy, a to vstevovanie (vkladanie, kódovanie), konsolidáciu (upevňovanie, posilňovanie) a vybavovanie pamäti. Novokódovaná stopa je spočiatku veľmi citlivá na zabudnutie. Počas konsolidácie je labilná pamäťová stopa postupne stabilizovaná prostredníctvom násobenia vln krátkodobých aj dlhodobých konsolidačných procesov, ktoré slúžia na posilnenie a integráciu do už existujúcich pamäťových sietí (1). Predpokladáme, že bdely mozog je optimalizovaný na akútne spracovanie vonkajších podnetov, ktoré zahŕňa vkladanie nových informácií a vybavovanie pamäti, kým spiaci mozog poskytuje optimálne podmienky na konsolidáciu pamäti. Kódovanie a konsolidácia sú procesy, ktoré by sa mohli navzájom vylučovať, pretože čerpajú z prekrývajúcich sa neuronových zdrojov. A tak spánok, ako stav, keď je výrazne redukované spracovávanie vonkajších procesov, predstavuje optimálne časové okno

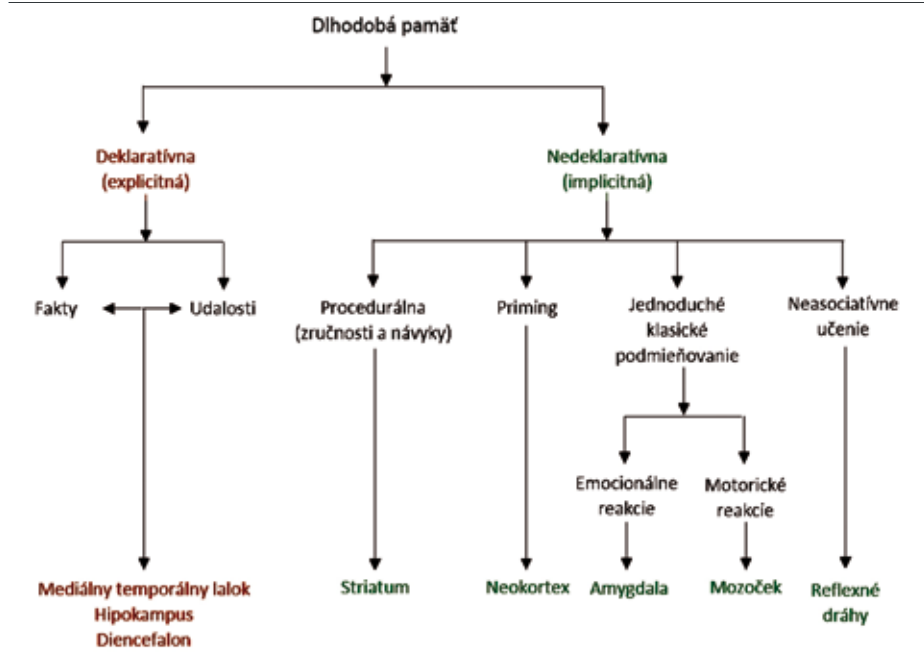
na konsolidáciu pamäťovej stopy. V súčasnosti je hypotéza konsolidácie prijímaná na základe početných štúdií, keď sa ukazuje, že psychologické, farmakologické a elektrofyziologické zásahy interferujú s procesmi učenia. Napr. podávanie noradrenalínu, inhibítorov proteosyntézy alebo elektrokonvulzií, môže účinne zhoršiť alebo zlepšiť pamäť, ak sa aplikujú po vstevení. Konsolidácia zahŕňa viacnásobné vlny procesov stabilizácie, ktoré vykazujú rôzny časový priebeh a závislosť od rôznych základných procesov neuronálnej plasticity. Zistenia ukazujú, že pamäťové stopy nie sú konsolidované naraz, ale po ich reaktivácii pripomenutím alebo aktívnym vybavením prejdú obdobím rekonsolidácie, čím pretrvávajú dlhodobo (2). Na neuronálnej úrovni je tvorba pamäti založená na predpoklade, že prebieha na základe zmeny v sile synaptických spojení v sieti predstavujúcej pamäť. Kódovanie indukuje synaptickú dlhodobú potenciáciu (LTP long-term potentiation) alebo dlhodobý pokles (LTD long-term depression) ako hlavné formy učením indukovanej synaptickej plasticity (1). Synaptická konsolidácia vedie k remodelácii synáps a trňov neurónov prispievajúcich k zachyteniu pamäti, ktoré vedie k trvalým zmenám v účinnosti zúčastnených synáps. Systémová

konsolidácia stavia na synaptickej konsolidácii a odkazuje na procesy, pri ktorých šíriaca aktivita v novouloženej reprezentácii stimuluje prerozdelenie neuronových reprezentácií na iné neuronálne okruhy pre dlhodobé uloženie (3).

Pamäťové systémy

Deklaratívne a nedeklaratívne pamäťové systémy sa líšia v závislosti od toho, či sú zapojené do oblasti mediálneho spánkového laloku, najmä hipokampu. Deklaratívna pamäť zahŕňa tak epizodické spomienky, ktoré sú vložené do časopriestorového kontextu, ako aj sémantickú pamäť pre fakty, ktoré sú uložené nezávisle od kontextových vedomostí. Epizodické spomienky sú naučené veľmi rýchlo, t. j. na jeden pokus, ale sú tiež predmetom rýchleho zabudania. Sémantické spomienky môžu byť považované za výsledok opakovaného ukladania alebo aktivácie prekrývajúcich sa epizodických spomienok. Integrita hipokampálnych okruhov je predpokladom na udržanie epizódy ako takej, ako aj priestorových a časových súvislostí v pamäti na viac ako 15 minút (1). Na rozdiel od deklaratívnej pamäti, nedeklaratívnu (procedurálnu) pamäť je možné získať aj bez zapojenia štruktúr mediálneho temporálneho laloku (4). Nedeklaratívna

Obrázok 1. Taxonómia cicavčích pamäťových systémov. Táto kategorizácia rozličných typov pamätí, používaná psychológmi a neurovedcami, poukazuje aj na mozgové štruktúry a neurálne spojenia, ktoré sa pokladajú za dôležité pre jednotlivé typy pamäti (upravené podľa Nestler, 2012).



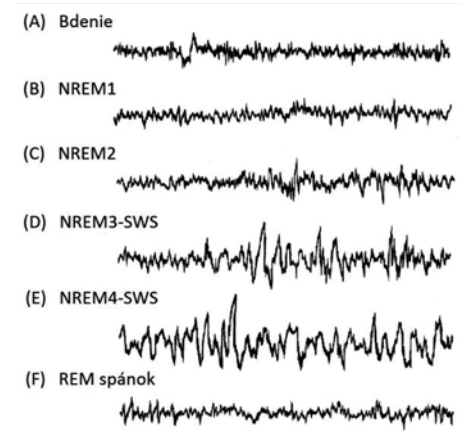
pamäť zahŕňa úplne odlišné pamäťové systémy, ktoré sa spoliehajú na rôzne oblasti mozgu (obrázok 1). Nedeklaratívne spomienky môžu byť implicitne (t. j. bez uvedomenia si) získané a pripomenuté, učenie je pomalé, zvyčajne vyžaduje viaceré študijné pokusy. Experimentálne oddelenie procesov nedeklaratívnej pamäti od deklaratívnej je často komplikované skutočnosťou, že tieto pamäťové systémy navzájom komunikujú pri získavaní nových poznatkov v zdravom mozgu.

Hypotéza, že spánok slúži aj na konsolidáciu pamäti, má koncepcné korene v štandardnom dvojstupňovom pamäťovom systéme, ktorý je v súčasnosti najvplyvnejším modelom ľudskej pamäti. Tento mechanizmus tvorby pamäti predpokladá, že spomienky sú prvotne uložené do skladu rýchleho učenia (do tzv. hipokampálnej deklaratívnej pamäti) a potom postupne prevedené do skladu pomalého učenia, určeného pre dlhodobé uchovanie (t. j. neokortex). Transformované nové pamäťové stopy prejdú v tomto systéme konsolidačnými procesmi, zahrňujúcimi tiež extrakciu nemenných a vývoj prototypov a schém. Jadro novonaučených informácií je reaktivované častejšie ako divergentné detaily (5). Štandardný dvojstupňový model pamäti môže byť aplikovaný aj na nedeklaratívne druhy pamäti tak, že v režime offline reaktivácia nedávnych spomienok a ich prerozdelenie z rýchle naučenej dočasnej pamäti do pomaly naučenej dlhodobej môže byť všeobecným rysom pre formovanie dlhodobej pamäti (1). Skôr ako sa budeme venovať vzťahu jednotlivých štádií spánku a konsolidácie pamäti,

je užitočné spomenúť niektoré fakty týkajúce sa architektúry spánku. Spánok je definovaný ako fyziologické a reverzibilné štádium redukovanej odpovede na vonkajšie podnety a relatívnej inaktivity spojenej so stratou vedomia. Spánok prichádza v pravidelných intervaloch a je homeostaticky regulovaný, takže vynechanie spánku vedie k jeho predĺženiu. Normálny spánok vykazuje jasne stereotypné vzory, ktoré možno namerať prostredníctvom EEG (obrázok 2). V prvej hodine zostupuje aktivita dospelého ľudského mozgu cez sériu štyroch NREM štádií až do hlbokého spánku.

NREM štádiá sa líšia charakterom a frekvenciou vln, špecifickými grafoelementmi, ako sú napr. K komplexy, či spánkové vretienka. NREM štádiá 3 a 4 sú spoločne označované ako spánok s pomalými vlnami – SWS (slow wave sleep) (6). Prevaha nízkofrekvenčnej aktivity v SWS odráža väčšiu synchronicitu neuronálnej aktivity. Keďže je elektrická aktivita v SWS synchronná, aktivity mnohých neurónov sa sumujú a vytvárajú na EEG vlny s veľkou amplitúdou. Po približne 90. minútach NREM spánku, elektrická aktivita mozgu vzostupuje cez rovnaké štádiá k prvému cyklu REM spánku. REM spánok je charakterizovaný nízkou amplitúdou, zmiešanou frekvenciou a desynchronizovanou EEG aktivitou, ktorá pripomína EEG normálneho bdieľého stavu. Desynchronizácia EEG je výsledkom toho, že sú individuálne neuróny v mnohých odlišných stavoch aktivity. Spánkový cyklus NREM-REM sa opakuje 4 – 5-krát v priebehu noci, pričom v každom nasledujúcom cykle ubúda spánok

Obrázok 2. EEG záznamy mozgovej aktivity počas rôznych štádií spánku. (A) Bdenie, (B) Štádium 1 NREM spánku, (C) Štádium 2 NREM spánku, (D) Štádium 3 NREM spánku – SWS, (E) Štádium 4 NREM spánku – SWS, štádium 3 + 4 v súčasnosti označované ako SWS, (F) REM spánok (upravené podľa Nestler, 2012).

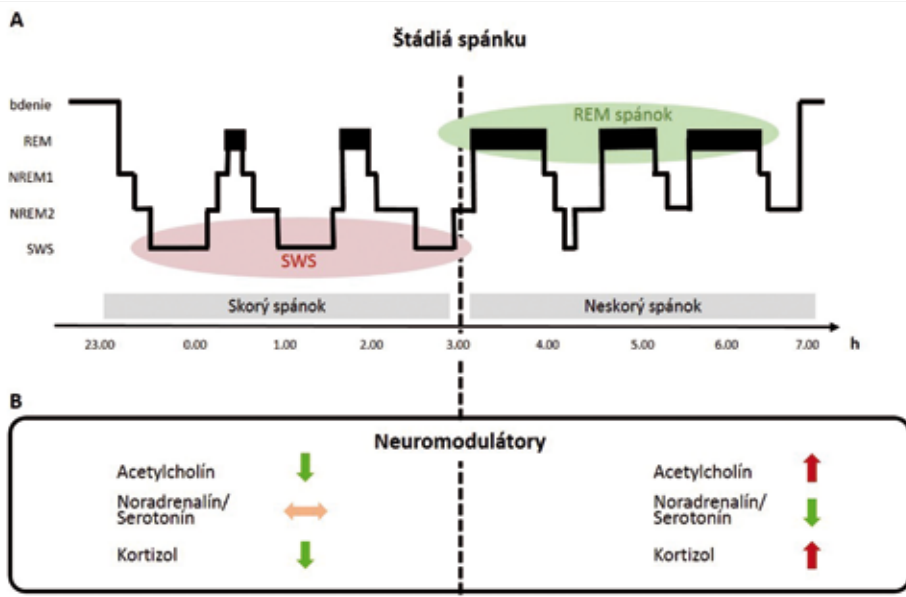


s pomalými vlnami a pribúda REM spánok. Prvú polovicu noci prevláda SWS spánok, druhú polovicu prevláda REM spánok. Každé štádium spánku je sprevádzané špecifickými fyziologickými zmenami vrátane zmeny hladín hormónov a neuromodulátorov (obrázok 3). Počas skorého nočného spánku, keď prevažuje spánok s pomalými vlnami, sa prehrávajú, stabilizujú a pravdepodobne posilňujú deklaratívne spomienky, závislé od hipokampu. Neskorší spánok, keď prevažuje REM, je spojený s emočnou pamäťou, závislou od amygdaly. Existujú tiež dôkazy, že spánok má úlohu v motorickom učení, predovšetkým v potréningovej konsolidácii (7).

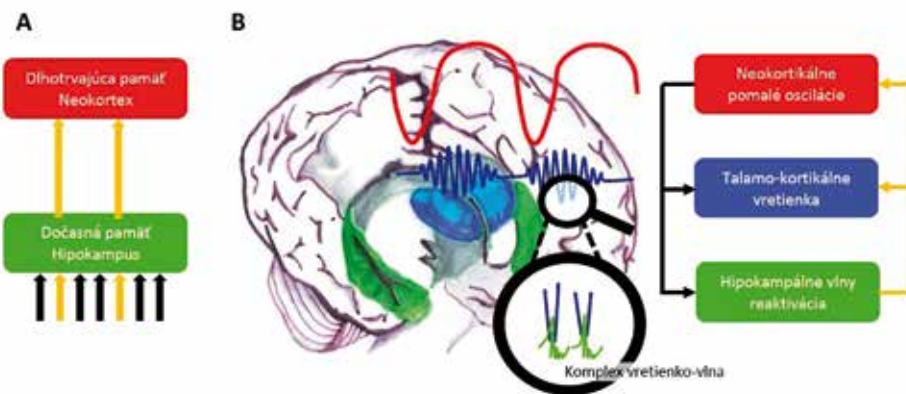
Prieskumy a koncepty konsolidácie pamäti

Bol realizovaný celý rad prieskumov a behaviorálnych štúdií, podporujúcich tvrdenie, že spánok prináša benefit pre konsolidáciu pamäti. Spočiatku sa práce zameriavali na procesy zabúdania. Ebbinghaus, otec experimentálneho pamäťového výskumu, publikoval množstvo štúdií o zabúdaní zoznamov nezmyselných dvojíc slov, ktoré sa stali základom známej „krivky zabúdania“, čo znamená, že k zabúdaní dochádza rýchlo v prvých hodinách po učení a vyrovná sa po niekoľkých dňoch (8). Už v tejto práci si všimol, že zabúdanie sa znižuje, ak ku spánku došlo so zachovaním intervalu zapamätania (retenčnej doby). Ďalší autori uvádzajú, že deprivácia nočného spánku u skúšaných subjektov narušila ich schopnosť zapamätávania, napr. že učenie večer pred spaním, vedie k menšiemu zabúdaní o 24 hod neskôr, oproti učeníu sa počas dňa v intervale bdenia. Mnohé štúdie potvrdili pozitívny vplyv spánku na pamäť, skúmané boli tiež retenčné

Obrázok 3. Typický profil ľudského spánku a s ním súvisiace signály. A. Počas prvej polovice nočného spánku (tzv. skorý spánok) prevláda SWS, REM zase prevláda v druhej polovici nočného spánku (neskorý spánok). B. spánok je spojený s dramatickými zmenami v hladinách rôznych neurotransmitterov a neuromodulátorov. V porovnaní s cholinergickou aktivitou počas bdenia, táto je počas SWS minimálna, zatiaľ čo počas REM je rovnaká, ak nie vyššia ako počas bdenia. Podobný rozdiel bol pozorovaný pri stresovom hormóne kortizol. Aminergická aktivita je vysoká pri prebudení, stredná počas SWS, a minimálna počas REM spánku (upravené podľa Diekelmann a Born, 2010) (23).



Obrázok 4. Model aktívnej konsolidácie počas spánku: A. Počas SWS, spomienky novo kódované do dočasného úložiska (napr. hipokampus pre deklaratívnu pamäť) sa opakovanne znovu reaktivujú, čo vedie k ich postupnému prerozdeleniu do dlhodobých úložísk (t. j. neokortexu). B. Konsolidácia systému počas SWS sa spolieha na dialóg medzi neokortexom a hipokampom pod kontrolou zhora nadol neokortikálnych pomalých oscilácií (červené). Depolarizačné fázy pomalých oscilácií riadia opakovanú reaktiváciu hippokampálnych pamäťových reprezentácií spolu s ostrými vlnami (zelené) a talamo-kortikálnymi vretienkami (modrá). Tento synchronný pohon umožňuje tvorbu komplexov vretienko-vlna, kde ostré vlny a súvisiace reaktivované pamäťové informácie sa vnárajú do následných žlabov vretienka (upravené podľa Rash, Born, 2013).



intervalu od 24 h do 6 dní. Výsledky hovoria v prospech časovo závislého procesu konsolidácie po zapamätaní, ktorá posilňuje pôvodnú pamäťovú stopu a robí ju menej náchylnou na rušenie v čase. Výskumy ukázali, že účinok spánku na formovanie pamäti je výraznejší, ak nasleduje spánok krátko po učení, než v neskoršom čase. Potvrdili napríklad, že 90 min spánku, rovnako ako 60 min spánku s obsahom hlavne SWS, chráni pamäť proti budúcemu rušeniu (1). Predpokladá sa, že spánok poskytuje čas na redukciu rušenia konsolidačných procesov, ktoré sú samy o sebe považované za časovo závislé.

Hypotéza duálneho procesu

Hypotéza duálneho procesu predpokladá, že odlišné štádiá spánku konsolidujú odlišné typy pamäti. Štúdie poskytli jednoznačné dôkazy pre hypotézu dvojakých procesov a to, že deklaratívna pamäť závislá od hipokampu prednostne ťaží z SWS, zatiaľ čo nedeclaratívne aspekty pamäti, ako je procedurálna, implicitná a emocionálna, viac profitujú z REM spánku. Tiež sa ukázalo, že procesné úlohy, ako je vizuomotorická adaptácia a vizuálna textúrna diskriminácia profitujú z SWS. Existujú konzistentné dôkazy o účasti 2. štádia a spánkových vretienok pri

motorickom učení, ako aj to, že pamäť pre jednoduché motorické úlohy je zhoršená selektívne po deprivácii 2. štádia spánku (1).

Konzistentné dôkazy pre zapojenie REM spánku do pamäťových procesov boli získané v úlohách s procedurálnou pamäťou, ako je učenie cudzích jazykov alebo Morseova abeceda. Zvýšenie REM spánku bolo pozorované napríklad počas tréningu neznámych vzorov motorickej koordinácie a prispôbenie sa skreslenému videniu sústavou šošoviek. V porovnaní so vzormi deklaratívneho učenia, úlohy vyžadujúce zapojenie procedurálnej pamäti, sa zdajú byť oveľa citlivejšie na negatívne vplyvy deprivácie REM spánku. Smith a jeho kolegovia zistili, že deprivácia REM spánku v období po učení selektívne postihla a zhoršila výkon v úlohách s procedurálnou pamäťou. Podobné zhoršenie procedurálnej pamäti bolo pozorované po alkoholom vyvolanej supresii spánku (1). Snívanie tiež znižuje nežiaduce a bizarné reprezentácie v pamäti, čím sa zvyšuje schopnosť nového učenia na nasledujúci deň, rovnako ako získavanie spomienok nadobudnutých pred spaním (1). Tiež sa ukazuje, že po prebudení z REM spánku, mozog zdá sa zostať v „hyperasociatívnom“ móde, prebudenie v REM spánku viedlo k 32 % zlepšeniu riešenia úloh s prešmyčkami (9). Hypotéza „SFSR – sleep to forget sleep to remember“, ktorú navrhol Walker a van der Helm, predpokladá, že REM spánok po (averzívnom) emocionálnom zážitku posilňuje obsah príslušnej reprezentácie v pamäti, ale súčasne znižuje emočný náboj spojený s touto spomienkou, t. j. znižuje emočnú odpoveď, keď je pamäť načítaná. SFSR hypotéza bola podporená nálezmi funkčnej magnetickej rezonancie, kde zistenia ukazujú, že posilňovanie negatívnej emocionálnej spomienky spánkom je sprevádzané zníženou aktiváciou amygdaly, teda je zmenšená emocionálna odpoveď pri vybavení spomienky (10).

Pilierom hypotézy „systému aktívnej konsolidácie“ je predpoklad, že konsolidácia pamäti počas spánku prechádza opakovanou reaktiváciou novouložených pamäťových záznamov. K tejto reaktivácii dochádza počas SWS. Pomalé oscilácie počas SWS riadia opakovanú reaktiváciu pamäťových stôp hipokampu počas SW-Rs (sharp wave-ripples) v hipokampe spolu s talamo-kortikálnymi vretienkami, ktoré sa podieľajú na vyvolaní trvalých plastických zmien v kortexe. Tak reaktiváciu a integráciu dočasne uložených spomienok do dlhodobej pamäti sprevádza kvalitatívna reorganizácia a transformácia pamäťových záznamov, ktoré potrebujú byť stabilizované v procese synap-

tickej konsolidácie, predpokladajúc, že sa tak deje v priebehu nasledujúceho obdobia REM spánku (1).

V súvislosti s deklaratívnou pamäťou sú dôkazy, že počas spánku prebieha aktívny konsolidačný proces, ktorý vedie ku kvalitatívnej reorganizácii pamäťových reprezentácií. Ďalšie štúdie ukázali, že spánok prednostne podporuje pamäť pre podstatu v učebnom materiáli, a tým podporuje procesy abstrakcie a záveru. Tak u dospelých, ako aj u detí, spánok podporuje integráciu novozískaného hovoreného slova do siete existujúcich znalostí (11). Tento efekt je spojený so zvýšenou aktivitou vretienok.

Za ďalšiu kľúčovú funkciu „aktívneho systému konsolidácie“ sa pokladá selektívna konsolidácia. Globálne a neselektívne posilnenie by nevyhnutne viedlo k preťaženiu systému. Z experimentov vyplýva, že spánok nie je rovnomerne prospešný pre všetky nadobudnuté pamäťové stopy. Boli identifikované niektoré faktory selektivity. Napr. od spánku závislý zisk zručností je robustnejší v podmienkach explicitného učenia (t. j. subjekty sú si vedomé zručností, ktorú získali) v porovnaní s implicitným učením (12). Výsledky naznačujú, že explicitné kódovanie uprednostňuje prístup ku konsolidácii pamäti počas spánku. Ďalším faktorom, ktorý bol dôsledne overený je to, že od spánku závislé posilňovanie pamäti uprednostňuje ukladanie tých pamäťových stôp, ktoré sú dôležité pre plány jednotlivca do budúcnosti. Spoločne nálezy naznačujú, že konsolidačné procesy pôsobiace počas spánku sú poháňané motivačnými faktormi a špecificky posilňujú práve tie spomienky, ktoré sú relevantné pre naše ciele a budúce správanie. Avšak mechanizmus selekcie je nejasný. Výkonné (exekutívne) funkcie prefrontálneho kortexu sprostredkujú spracovanie plánovaných prognostických aspektov správania a v spolupráci s hipokampom tieto prefrontálne regióny tiež regulujú vykonávanie predpokladaného pamäťového vyhľadávania (1).

Dôkazy o tom, že konsolidácia pamäti počas spánku je závislá od hipokampu, boli tiež poskytnuté klinickými štúdiami s použitím funkčnej magnetickej rezonancie (fMRI). Je zaujímavé, že nedávna štúdia na ľuďoch ukázala, že kapacita pracovnej pamäti, čo je funkcia, ktorá v zdravom mozgu najviac súvisí s kooperatívnou aktiváciou prefrontálnej kôry a hipokampu, silne koreluje so spánkovo závislými benefitmi pre hipokampálne závislú deklaratívnu pamäť (spájanie dvojíc slov) (13). Súhrnne možno povedať, že aktivácia osi prefrontálna kôra – hipokampus v rytme theta počas procesov vkladania (kódovania) pamäti

v bdelom stave môže byť hlavným faktorom, ktorý predukuje pamäť na proces konsolidácie systému, ktorý prebieha pri nasledujúcom spánku (14).

Humánne štúdie – známky reaktívacie na PET, fMRI a EEG

Najčastejšie sa reaktivované pamäťové stopy u ľudí sledujú cez PET alebo fMRI. Všeobecne platí, že počas NREM spánku sa mozgová aktivita a konektivita výrazne redukuje (až do 40 %) v porovnaní s bdelosťou, najmä v prefrontálnom kortexe, prednom cingule a niektorých podkôrových štruktúrach (ako napríklad v bazálnych gangliách) (1). Avšak jednoznačne sa vyskytuje výrazné zvýšenie aktivity spojené so spánkovými vretienkami alebo pomalými vlnami. Počas REM spánku niektoré oblasti mozgu, vrátane temporo-okcipitálnych kortikálnych oblastí, hipokampu a amygdaly, vykazujú aktivitu porovnateľnú so stavom bdenia, zatiaľ čo aktivita v iných oblastiach je pomerne znížená (napríklad parietálnej kôry a prefrontálneho kortexu). S ohľadom na pamäťové procesy, Maquet so spolupracovníkmi prvý identifikoval od učenia závislé aktivity mozgu počas spánku pomocou PET. Ukázalo sa, že aktivačné účinky boli špecificky spojené s formovaním procedurálnej pamäti. Učenie perцепčných zručností odhalilo reaktívciu od krvného kyslíka závislého signálu (BOLD) v trénovanej oblasti V1 arei v zrakovkej kôre počas následného NREM spánku. Miera reaktívacie predukuje mieru zlepšenia zrakových diskriminačných zručností pri reteste (15). Jasné známky o reaktívácii počas SWS boli získané prostredníctvom PET aj po priestorovom učení závislom od hipokampu vo virtuálnej navigačnej úlohe. Učenie navigácii, ako sa očakávalo, aktivuje hipokampálne a parahipokampálne oblasti a rovnaké oblasti boli znovu aktivované počas následného SWS, s mierou hipokampálnej reaktívacie predpovedajúcou navigačnú výkonnosť v neskoršom reteste. Počas REM spánku neboli pozorované žiadne známky reaktívacie (1). Učenie asociácií tvár-scéna vyvolalo kombinovanú reaktívciu (fMRI) v hipokampe a selektívne v zrakovkej kôrovej oblasti, ku ktorým došlo najmä počas spánkových vretienok, keď je funkčné spojenie medzi hipokampom a neokortexom celkovo zvýšené. Pozoruhodné je, že k reaktívácii nielenže dochádza synchronne s vretienkami, ale ich veľkosť sa zdá byť tiež modulovaná amplitúdou vretienka, čo je v súlade s tvrdeniami, že vretienka sprostredkujú hipokampo-neokortikálne interakcie pri spracovaní deklaratívnej pamäti (1).

Neurochemická signalizácia a konsolidácia pamäti počas spánku

Spánok a jeho štádiá sú charakterizované špecifickým neurochemickým prostredím neurotransmiterov a hormónov, z ktorých niektoré prispievajú ku konsolidácii pamäti tým, že zvyhodňujú procesy synaptickej konsolidácie (t. j. synaptickej LTP alebo LTD), alebo procesy systémovej konsolidácie (1). Synaptické LTP a LTD sú považované za základné neurofyziologické mechanizmy tvorby pamäti. LTP a LTD boli predovšetkým študované na excitačných glutamatergických synapsách, ale dochádza k nim tiež na inhibičných GABAergických synapsách. Blokovanie iónotropných glutamátových receptorov počas spánku po učení bolo použité ako farmakologický nástroj na výskum, či od spánku závislá konsolidácia pamäti zahŕňa reaktívciu glutamatergických synaps. Blokovanie NMDA alebo AMPA receptorov infúziou ketamínu alebo caroverínu počas spánku po učení úplne zrušilo jednoduchové spomienky na vizuálne úlohy diskriminácie textúry (16). Prekvapivo, podanie ketamínu alebo caroverínu počas spánku nezhoršovalo konsolidáciu od hipokampu závislej deklaratívnej pamäti. Avšak, v týchto štúdiách konsolidácie spomienok počas spánku výrazne profitovali z podávania D-cykloserínu, čiastočného agonistu NMDA receptorov, ktorý pôsobí na väzobné miesto pre glycin, čím sa zvýši vtok iónov vápnika. Tieto údaje naznačujú, že konsolidácia od hipokampu závislej pamäti zahŕňa reaktívciu glutamatergických synaps (1). K molekulárnemu prehrávaniu (replay) môže dochádzať počas REM spánku prostredníctvom koaktívacie muskarínových receptorov v prítomnosti vysokej cholinergickej a nízkej sérotoninergickej aktivity, hoci k podobným procesom môže dochádzať aj v lokálnych okruhoch počas NREM spánku (17).

GABAergická inhibícia cez interneuróny prispieva podstatne k indukcii spánku a podieľa sa na lokálnom riadení LTP a LTD v glutamatergických synapsách. GABAergické agonisty (ako napr. benzodiazepíny), narušili LTP, rovnako ako zhoršili s LTP súvisiacu plasticitu v glutamatergických synapsách prostredníctvom aktivácie ionotropného GABA A receptora (18). U ľudí a potkanov systémove podanie agonistických modulátorov receptora GABA A, vrátane barbiturátov, benzodiazepínov a zolpidemu, skraca spánkovú latenciu a zároveň predlžuje spánok 2. fázy NREM spánku, ale obvykle súčasne skraca SWS (1). GABA A agonistické lieky ako diazepam, potlačili tvorbu SW-Rs, ktoré, ako je známe, sprevádzajú neuronálnu reaktívciu novokódovaných pa-

mäťových stôp počas SWS. Účinok bol závislý od dávky a nebol pozorovaný po zolpideme. Naopak, GABA A agonista muscimol a tiež zolpidem narušujú od spánku závislé zmeny plasticity zrakovej kôry vo vývojovom modeli synaptickej plasticity u mačiek. GABA-ergické účinky na konsolidáciu pamäti počas spánku u ľudí neboli preskúmané tak dôkladne, čo je prekvapujúce, keď uvážime, že GABA-agonistické látky, ako sú benzodiazepíny, sú široko používané na liečbu porúch spánku a niektoré výskumy priniesli aj rozporuplné výsledky.

Väčšina neurotransmiterov a neuromodulátorov, ktoré sa podieľajú na regulácii spánku, sa tiež podieľajú na procesoch pamäti a plasticity, čo hovorí v prospech tvrdení, že sa do značnej miery prekrývajú funkčné interakcie medzi týmito procesmi. Výsledkom regulácie NREM a REM spánku sú tiež rozsiahle zmeny v aktivite bdenie podporujúcich neuromodulátorov, najmä aktivity noradrenalinu, sérotonínu a cholinergickej aktivity, ktorá dosahuje minimum počas SWS, ale počas REM spánku dosahuje úroveň porovnateľnú alebo dokonca aj vyššiu v porovnaní s cholinergickej aktivitou počas bdenia. Noradrenergická a sérotoninergická aktivita dosahuje minimum počas REM spánku a je na stredne vysokej úrovni počas SWS. Na neurohormonálnej úrovni je prvé obdobie SWS spojené so silnou aktiváciou somatotropnej aktivity. Výsledky štúdií silne podporujú názor, že vysoké hladiny acetylcholínu sú rozhodujúce pre úspešné kódovanie, zatiaľ čo nízke hladiny acetylcholínu uľahčujú konsolidáciu pamäti. To naznačuje, že acetylcholín môže fungovať ako prepínač medzi mozgovými módmi kódovania a konsolidácie, ktorá prebieha počas bdenia vs. SWS (19). Ďalšie zistenia naznačujú, že uvoľnenie noradrenergickej aktivity počas SWS je obzvlášť dôležité na konsolidáciu spomienok, ktoré sa týkajú jednak silných amygdalou sprostredkovaných emočných zážitkov, rovnako ako hipokampom sprostredkovaných deklaratívnych zložiek, čím sa udržuje poriadok v časových súvislostiach, čo predstavuje kľúčovú funkciu hipokampálnej formácie (20).

Hormonálna modulácia súvisiaca so spánkom, SWS a spracovaním pamäti

SWS je spojený s inhibíciou uvoľňovania glukokortikoidov z osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky (HPA) a prudkým zvýšením

uvoľňovania rastový hormón uvoľňujúceho hormónu (GHRH) a rastového hormónu (21). Nízke koncentrácie kortizolu počas SWS bohatého spánku sú prínosom pre konsolidáciu deklaratívnej pamäti bránením aktivácie receptorov glukokortikoidov, ktoré sprostredkujú inhibičný vplyv na hipokampálnu LTP a výstup z CA1. Preto zvýšenie hladiny glukokortikoidov počas spánku po učení, podaním kortizolu alebo dexametazónu, zhoršilo konsolidáciu pamäti pre dvojice slov a časovú následnosť v príbehoch (1). Avšak, určité bazálne uvoľňovanie kortizolu počas SWS je nutné pre suficientné obsadenie mineralokortikoidných receptorov, ktoré viažu kortizol s výrazne vyššou afinitou a podporujú prechod skorého LTP do neskorého LTP v hipokampe. Preto zníženie hladiny kortizolu u ľudí v skorých nočných SWS štádiách pod bazálne hladiny zhoršilo od spánku závislú konsolidáciu deklaratívnej pamäti (22). Za fyziologických podmienok (u zdravých jedincov), by závery týchto výskumov mohli poukazovať výhodu učenia pred spaním. Na druhej strane, všetky poruchy, ktoré závažnejšie narušujú architektúru spánku, či už duševné alebo somatické, môžu mať súvis s poruchami pamäti, na ktoré sa pacienti často sťažujú napr. pri depresii. Rovnako potom môžu lieky, ktoré menia architektúru spánku, vhodne alebo nevhodne ovplyvňovať aj pamäťové procesy. Z uvedeného možno len vytušiť, aký zložitý a komplexný proces je tvorba pamäti a aký rešpekt je potrebné mať pred všetkými mechanizmami, ktoré môžu meniť architektúru spánku či hladiny neurotransmiterov a hormónov.

Literatúra

1. Rasch BH, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93:681–766. doi:10.1152/physrev.00032.2012.
2. Nader K, Hardt O. A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:224–234.
3. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:119–130.
4. Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:1996:13515–13522.
5. Lewis PA, Durrant SJ. Overlapping memory replay during sleep builds cognitive schemata. *Trends Cogn Sci* 2011.
6. Rechtschaffen A, Kales A (eds). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles, CA: BI/BR, 1968.
7. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molekulárna neuropsychiatria, základy klinických neurovied*. Vydavateľstvo F, Pro mente sana, s. r. o.: Trenčín; 2012.
8. Ebbinghaus H. *Über das Gedächtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psycho-logie*. Darmstadt, Germany: Wiss. Buchges.; 1992.

9. Walker MP, et al. Cognitive flexibility across the sleep/wake cycle: REM-sleep en-hancement of anagram problem solving. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2002;14:317–324.
10. Van der Helm E, et al. REM sleep depotentiates amygdala activity to previous emotional experiences. *Curr Biol*. 2011;21:2029–2032, 1232.
11. Dumay N, Gareth GM. Overnight lexical consolidation revealed by speech segmentation. *Cognition*. 2012;123:119–132.
12. Fischer S, Wilhelm I, Born J. Developmental differences in sleep's role for implicit off-line learning: comparing children with adults. *J Cogn Neurosci*. 2007;19:214–227.
13. Fenn KM, Hambrick DZ. Individual differences in working memory capacity predict sleep-dependent memory consolidation. *J Exp Psychol Gen*. 2011.
14. Battaglia FP, et al. Wiener SI. The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:310–318.
15. Yotsumo Y, et al. Location-specific cortical activation changes during sleep after training for perceptual learning. *Curr Biol*. 2009;19:1278–1282.
16. Gais S, Lucas B, Born J. Sleep after learning aids memory recall. *Learn Mem*. 2006;13:259–262.
17. Hasselmo ME. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*. 1999;3:351–359.
18. Hu XD, et al. Diazepam inhibits the induction and maintenance of LTP of C-fiber evoked field potentials in spinal dorsal horn of rats. *Neuropharmacology*. 2006;50:238–244.
19. Hasselmo ME, McLaughly J. High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Prog Brain Res*. 2004;145:207–231.
20. Rasch BH, Born J, Gais S. Combined blockade of cholinergic receptors shifts the brain from stimulus encoding to memory consolidation. *J Cogn Neurosci*. 2006;18:793–802.
21. Born J, Wagner U. Sleep, hormones, memory. *Sleep Med Clinics*. 2007;2:209–224.
22. Wagner U, et al. Effects of cortisol suppression on sleep-associated consolidation of neutral and emotional memory. *Biol Psychiatry*. 2005;58:885–893.
23. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:114–126.

MUDr. Zuzana Janiková

Psychiatrické oddelenie,
Liptovská nemocnica s poliklinikou
MUDr. Ivana Stodolu
Palúčanská 25, 031 23 Liptovský Mikuláš
janikova@nspmlm.sk