

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA
VPLIV SPANJA NA KONSOLIDACIJO SPOMINA

ANITA TURŠIČ

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Vpliv spanja na konsolidacijo spomina

(The impact of sleep on memory consolidation)

Ime in priimek: Anita Turšič

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Anton Grad

Somentor: dr. Bogdan Polajner

Koper, avgust 2013

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Ime in PRIIMEK: Anita TURŠIČ

Naslov zaključne naloge: Vpliv spanja na konsolidacijo spomina

Kraj: Koper

Leto: 2013

Število listov: 28 Število slik: 5 Število tabel: 0

Število prilog: 0 Število strani prilog: 0

Število referenc: 56

Mentor: izr. prof. dr. Anton Grad

So-mentor: dr. Bogdan Polajner

UDK:

Ključne besede: Spanje, REM, ne-REM, konsolidacija, spomin.

Izvleček:

Kako spanje vpliva na spomin, je staro vprašanje. Spomin je za človekovo delovanje zelo pomemben, saj shranjuje, ohranja in omogoča priklic informacij. Biološko gledano gre pri spominu za sinaptične povezave, ki nastanejo zaradi specifičnega dražljaja. Kako se te povezave ustvarijo, okrepijo in obdržijo v procesu konsolidacije, je v veliki meri povezano s spanjem. Spanje je aktiven fiziološki proces, ki je sestavljen iz REM in ne-REM faze. S študijami na ljudeh deklarativnega spomina in živalskimi modeli je bilo ugotovljeno, da konsolidacija poteka med ne-REM fazo, v procesu pa imajo najbrž pomembno vlogo tudi na ne-REM fazo vezani procesi in dogodki, med drugimi dolgotrajna potenciacija (LTP) in »spindles«. Kakšna točno je njihova vloga, je še nepojasnjeno. Med ne-REM fazo spanja po učenju pride tudi do reaktivacije možganskih centrov, ki so bili udeleženi med učenjem, kar omogoča okrepitev sinaptičnih povezav. Pomembnost ne-REM faze pri konsolidaciji spomina potrjujejo tudi študije načrtno deprivacije spanja. Podaljšanje ne-REM faze po deprivaciji se povezuje s težnjo možganov po preprečevanju prenasičenosti z informacijami. Zaenkrat še ni jasno, če in kakšno vlogo ima v konsolidaciji faza REM. Živalski modeli nakazujejo na udeležnost REM faze v konsolidaciji, vendar so študije pokazale, da živalska REM faza ni povsem enaka človeški. Raziskave na ljudeh je niso potrdile. REM nekatere študije sicer povezujejo s konsolidacijo nedeklarativnega spomina, ki pa ni bil predmet te zaključne naloge.

KEY WORDS DOCUMENTATION

Name and SURNAME: Anita TURŠIČ

Title of the final project paper: The impact of sleep on memory consolidation

Place: Koper

Year: 2013

Number of pages: 28

Number of figures: 5

Number of tables: 0

Number of appendixes: 0

Number of appendix pages: 0

Number of references: 56

Mentor: ass. prof. Anton Grad, PhD

Co-Mentor: Bogdan Polajner, PhD

UDK:

Keywords: Sleep, REM, nREM, consolidation, memory.

Abstract:

It is an old question, how sleep affects memory. Memory is very important for human functioning, as it stores, preserves and enables retrieval of information. Biologically speaking, the memory is about the synaptic connections caused by specific stimuli. How these connections are created, strengthened and retained in the consolidation process, is largely associated with sleep. Sleep is an active physiological process, which consists of REM and non-REM stages. In human studies of declarative memory and in animal models it was found that the consolidation takes place during the non-REM stage, but also processes and events which are bounded with the non-REM phase, like long-term potentiation (LTP) and "spindles", are likely to have an important role in the process. What exactly is their role is still unexplained. During non-REM stage of sleep after learning brain centers that were involved during the learning process reactivate, which can enhance synaptic connections. The importance of non-REM stage in the consolidation of memory is confirmed by studies of systematic sleep deprivation. Prolongation of the non-REM stage after deprivation is associated with the tendency of the brain to prevent information overload. It is still not clear if and what the REM stage role is in the consolidation stage. Animal models suggest the involvement of REM stage in consolidation, but studies have shown, that animal REM stage is not quite the same as human. Involvement has not been confirmed by human models. Some studies have associated REM stage with the non-declarative memory consolidation, but this was not the subject of this final project.

ZAHVALA

Rada bi se zahvalila mentorju izr. prof. dr. Antonu Gradu in somentorju dr. Bogdanu Polajnerju za pozitiven odnos, strokovne nasvete in spodbudo pri pisanju zaključne naloge.

Posebna zahvala gre moji mami Ireni, ki jo imam neskončno rada in se ji zahvaljujem za vso podporo na moji poti, saj brez nje danes ne bi bila to, kar sem.

Hvala tudi preostali družini in prijateljem, ki so mi stali ob strani in imeli vedno pripravljeno vzpodbudno besedo.

KAZALA

Kazalo vsebine

1	UVOD	1
1.1	Spomin	1
1.1.1	Razdelitev spomina	2
1.2	Konsolidacija	3
1.3	Spanje.....	4
1.4	Namen zaključne naloge	6
2	POVEZAVA SPANJA IN SPOMINA	6
2.1	Raziskave na ljudeh	7
2.1.1	Spanje in konsolidacija.....	7
2.1.2	Reaktivacija	8
2.1.3	REM	8
2.1.4	Ne-REM	9
2.2	Živalski modeli	11
2.2.1	Reaktivacija	11
2.2.2	REM	12
2.2.3	Ne-REM	13
3	SKLEPI	14
4	LITERATURA.....	18

Kazalo slik in grafikonov

<i>Slika 1.01.</i> Razdelitev spomina (Larry Squire, 1986 in 1993, po Sternberg in Sternberg, 2012).	2
<i>Slika 2.01.</i> Razdelitev spomina po Atkinsonu in Shriffinu (Šešok, 2006).	3
<i>Slika 3.01.</i> EEG ne-REM faz (»Sleep physiology«, 2006).	5
<i>Slika 4.01.</i> Shematski prikaz porazdelitve faz spanja po spalnih ciklih (Sternberg in Sternberg, 2012).	5
<i>Slika 5.02.</i> K-kompleks in spindle na EEG-ju (McDonald, 2010).	10

Seznam kratic

EEG – elektroencefalografija.

LTP – dolgotrajna potenciacija (angl. long-term potentiation).

Ne-REM – spanje, ki ne vključuje hitrega premikanja oči.

REM – spanje, za katerega je značilno hitro premikanje oči.

PET – pozitronska emisijska tomografija.

PGO – ponto-genikulo-ocipitalni valovi (angl. ponto-geniculo-occipital waves).

1 UVOD

Na vprašanje, kaj točno je spomin in kako deluje različni misleci, raziskovalci in znanstveniki že dolgo iščejo odgovore. Spomin nam omogoča, da lahko s posploševanjem in sklepanjem glede na pretekle izkušnje predvidevamo in napovedujemo prihodnost ter se lažje in hitreje prilagajamo trenutnim okoliščinam (Šešok, 2006), zato lahko poznavanje mehanizmov pomembno vpliva na pozitivno spreminjanje našega vedenja. Poznavanje in uporaba mehanizmov konsolidacije olajša in tudi nekoliko pospeši učenje, kar bi marsikateremu študentu prihranilo precej neprespanih noči.

1.1 Spomin

Spomin je sposobnost shranjevanja in ohranjevanja informacij, ki jih v prihodnosti lahko obnovimo, ko jih potrebujemo (Šešok, 2006). Pomnjenje je sestavljeno iz usvajanja, ohranjanja in obnavljanja informacij (Stražišar, 2008), zato nikakor ne moremo trditi, da je spomin stanje, temveč proces (Šešok, 2006).

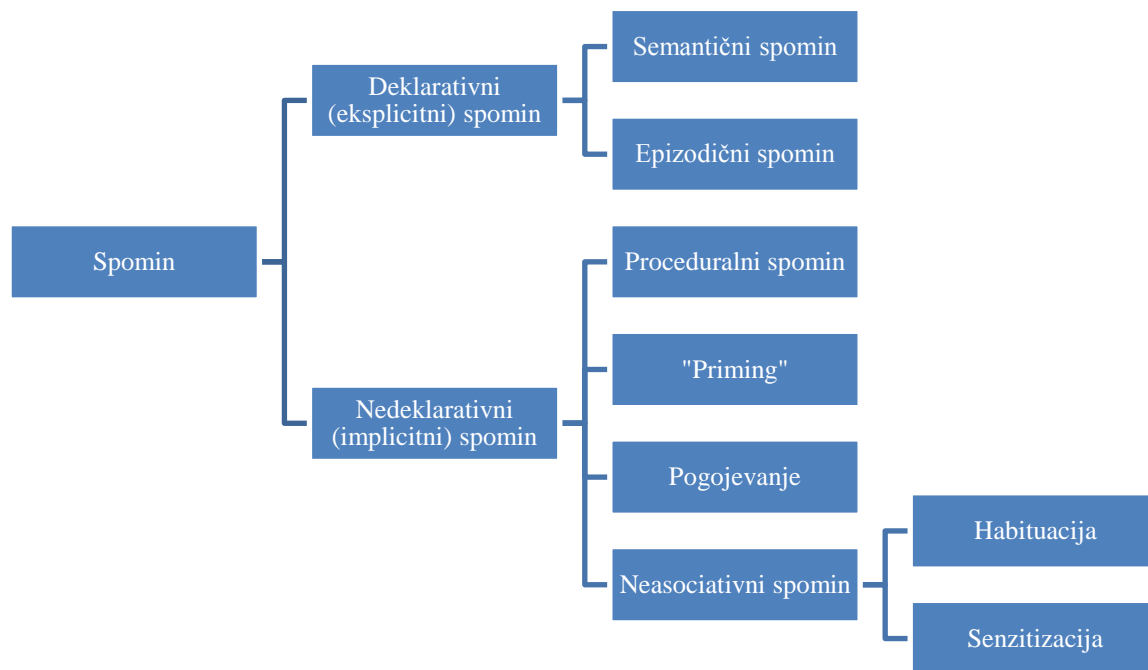
Večino informacij in dokazov o spominu smo dobili v preteklem stoletju. Z razvojem nevrofizioloških tehnik (predvsem EEG) se je začelo znanstveno raziskovanje spanja, kar je med drugim omogočilo tudi spoznavanje mehanizmov konsolidacije (Kryger, Roth in Dement, 2011). Leta 1900 je Nemeč Richard Semon preučeval spominske sledi v možganih, ki nastanejo ob tvorbi novih spominov, ter jih poimenoval engrami (Rus Makovec, 2012). V nadaljnjih letih so se raziskovalci osredotočili na preučevanje nastanka in oblikovanja ter iskanja lokacije engramov. Karl Lashley je prvi opravil »in vivo« raziskave, ko je podganam prekinjal različne možganske povezave in ugotovil, da so še vedno bolj ali manj uspešno po spominu našle hrano. Kot je znano danes, je pravilno sklepal, da ne obstaja le ena točka, oziroma možganski center, zadolžen za spomin, ter da je obseg izgube spomina odvisen predvsem od obsega možganske poškodbe (Rus Makovec, 2012).

Tezo, da se engrami ustvarijo, ko se dva prej nepovezana nevrona zaradi sočasne aktivacije povežeta, je leta 1949 postavil Donald Hebb. Vsakič, ko sta nevrona ponovno sočasno aktivna, se povezava okrepi. Tezo danes poznamo pod imenom Hebbov zakon in predstavlja podlago poznavanja spomina na celični ravni (Rus Makovec, 2012).

Spomin iz biološkega vidika torej predstavljajo sinaptične povezave, ki so nastale zaradi specifičnega dražljaja (Crick in Mitchison, 1983). Spominske povezave nimajo specifičnega mesta, temveč so razpršene po različnih lokacijah, kar pomeni, da je za neko informacijo ustvarjenih več povezav. To je pomembno, saj tako ob dodajanju ali izgubljanju sinaptičnih povezav ne pride do izgube informacije. Posledično lahko sklepamo, da je posamezna sinaptična povezava udeležena v sinaptičnem sistemu večih različnih informacij. Sklepamo lahko, da je priklic določenega spomina torej aktiviranje točno določenega vzorca sinaptičnih povezav, kar bi nadalje pomenilo, da je napačno spominjanje posledica aktivacije ali deaktivacije ene izmed povezav, udeleženih v spominski sledi oziroma engramu. Na to, katere povezave se bodo aktivirale, pa vsaj delno vpliva vrsta spomina.

1.1.1 Razdelitev spomina

Vsak spomin ni enak. Kvalitativno ga lahko razdelimo glede na vrsto informacij in način obdelave dražljaja - najenostavneje ga razdelimo na deklarativni, oziroma eksplicitni, in nedeklarativni, oziroma implicitni. Deklarativni spomin se dalje deli na semantični in epizodični spomin, nedeklarativni pa na proceduralni spomin, »priming«, pogojevanje in neasociativni spomin, ta pa dalje na habituacijo in senzitivacijo (Larry Squire, 1986 in 1993, po Sternberg in Sternberg, 2012).



Slika 1.01. Razdelitev spomina (Larry Squire, 1986 in 1993, po Sternberg in Sternberg, 2012).

Deklarativni spomin je prvi razdelil Endel Tulving leta 1972, Gazzaniga, Ivry in Mangun (2009) in Squire (n.l., po Sternberg in Sternberg, 2012) pa so tako razdelitev povzeli. Semantični spomin predstavlja splošno znanje in neosebna dejstva, ki so znana širši populaciji. Epizodični spomin sestavljajo osebne izkušnje raznih dogodkov, natančneje, gre za sosledje dogodkov. Tulving (1984, 1986, po Sternberg in Sternberg, 2012) nadalje dopušča možnost, da je epizodični spomin le specializirana oblika semantičnega spomina, saj posameznikov spomin na nek dogodek pogosto vključuje obe vrsti spomina.

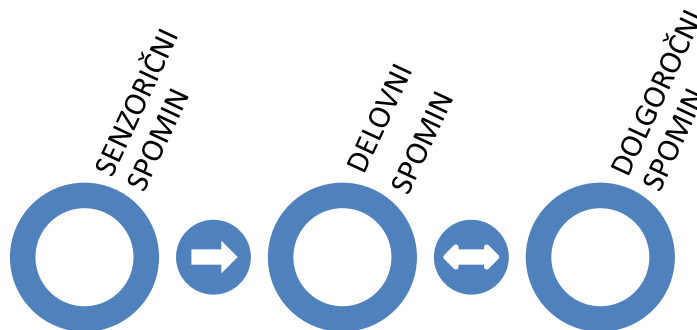
Proceduralni spomin vključuje proceduralne veščine, ki so lahko motorične (na primer vožnja avtomobila), kognitivne (na primer računanje polinoma) ali druge (Sternberg in Sternberg, 2012).

»Priming« je učinek, ko izpostavljenost nekemu dražljaju vpliva na naše prihodnje odzivanje ob ponovni izpostavljenosti enakemu dražljaju, lahko tudi le konceptu tega dražljaja. Na primer, ko nam prijatelj pripoveduje o tem, kako je prejšnji dan jedel našo najljubšo jed, bi to povzročilo povečano produkcijo sline in na novo nastali občutek lakote (Sternberg in Sternberg, 2012).

Svetovno znan Pavlov poskus s psi je pokazal, da je (klasično) pogojevanje povezovanje neobičajnih odzivov na nevtralne dražljaje, če sta odziv in dražljaj večkrat povezana (Gazzaniga, Ivry in Mangun, 2009). Habitucija pomeni zmanjšanje pogojenega odziva po pogosti povezavi odziva in dražljaja, senzitivacija pa ojačitev odziva na dražljaj.

V tej zaključni nalogi bo v nadaljevanju kot spomin obravnavan izključno deklarativni spomin, saj se ga da empirično najbolje nadzirati, opazovati in meriti. Na področju raziskav konsolidacije spomina je iz teh razlogov tudi najbolj raziskovan.

Druga razdelitev je kvantitativna in se navezuje na trajanje in količino informacij, ki se v vsaki vrsti spomina obdelujejo. Senzorni spomin traja le nekaj delcev sekunde in obsega ogromno količino informacij, ki so senzorične narave. Velik del zaznanih informacij v tem delu propade, nekatere pa preidejo v delovni spomin, ki traja nekaj sekund. Informacije se v njem zadržijo, dokler se izvaja določena naloga, za katero so pomembne, potem pa delovni spomin poskrbi, da informacije lahko s pomočjo ponavljanja preidejo v dolgoročni spomin. Podatke iz dolgoročnega spomina je moč priklicati nazaj v delovni spomin, ko so ponovno pomembni za izvajanje neke naloge, oziroma miselne operacije (Šešok, 2006).



Slika 2.01. Razdelitev spomina po Atkinsonu in Shriffinu (Šešok, 2006).

V zaključni nalogi nas bo zanimala predvsem povezava in prehajanje informacij med delovnim in dolgoročnim spominom, saj v tem procesu pride do trajnega skladiščenja informacij, ki ga imenujemo konsolidacija.

1.2 Konsolidacija

Konsolidacijo spomina predstavlja ideja o procesih, ki se zgodijo po zaznavanju informacije in pripomorejo k trajnemu skladiščenju v spomin (Nadel in Moscovitch, 1997). Lahko jo opredelimo tudi kot proces organizacije kompleksnih informacij, ko se informacije shranijo v dolgoročni spomin (Šešok, 2006). Pri tem je lažje konsolidirati informacije, ki so smiselne in se povezujejo z nečim že znanim, ter informacije, ki so čustveno »nabite«. Gazzaniga, Ivry in Mangun (2009) konsolidacijo na kratko opišejo kot razvoj dolgotrajnega spomina. Močne argumente za idejo predstavljajo primeri retrogradne amnezije (izguba spomina na dogodke pred možgansko poškodbo), saj kažejo, da naučeni podatki ne postanejo takoj stalno

uskladiščeni, ne glede na vrsto spomina (Nadel in Moscovitch, 1997). Tako epizodični kot tudi semantični spomin naj bi bila enako občutljiva. Številni dokazi (Gazzaniga, Ivry in Mangun, 2009; Kim in Fanselow, 1992, Kopelman, 1989 in Squire, 1992, po Meeter in Murre, 2004) kažejo, da pacienti s poškodbo hipokampalnega spominskega sistema praviloma izgubijo veliko več nedavnih, svežih spominov, kot starejših. Pojav, danes znan kot Ribotov gradient, je prvi opisal Theodule Ribot leta 1881 (Meeter in Murre, 2004). Ribot je že takrat menil, da je priklic spominov sprva odvisen od hipokampalnega sistema, kasneje pa postopoma postane odvisen le od neokorteksa.

Konsolidacija je sestavljena iz dveh faz: iz začetne hitre faze, ki ji sledi počasnejša, s to pa konsolidacija postane stalna (Gazzaniga, Ivry in Mangun, 2009). V prvi fazi poteka sinaptična konsolidacija, ko se spomin utrdi na celični ravni s sintezo novih beljakovin, medtem ko druga, sistemska konsolidacija poskrbi za organizacijo spomina po možganskih strukturah (Rus Makovec, 2012). Nadel in Moscovitch (1997) sta natančnejša. Standardni model, kot sta ga poimenovala, se začne z informacijo, ki jo najprej zazna neokorteks. Hipokampalna formacija (hipokampus in sorodne strukture) jo nato veže v engram v medialnem temporalnem režnju in diencefalonu (Squire, L. R., 1991 in Squire L. R., 1992, po Nadel in Moscovitch, 1997). Ta proces imenujemo kratkotrajna konsolidacija ali kohezija (angl. cohesion) in traja od nekaj sekund do nekaj minut (Moscovitch, 1994, Moscovitch, 1995 in Bohbot s sodelavci, 1996, po Nadel in Moscovitch, 1997). Takrat se šele začne proces dolgotrajne konsolidacije, ki vključuje vedno manj hipokampalne formacije. V nekem trenutku je neokorteks sam sposoben stalnega ohranjanja spominske sledi in tudi priklica. V primeru retrogradne amnezije je po navedbi Gazzanige, Ivryja in Manguna (2009) do hitre konsolidacije že prišlo, vendar izgubo spomina lahko pripišemo nezadostni počasni konsolidaciji.

Ugotovljeno je bilo, da semantični spomin s konsolidacijo lahko postane povsem neodvisen od hipokampusa, medtem ko je hipokampus potreben za priklic epizodičnega spomina tudi po letih konsolidacije (Nadel, Samsonovich, Ryan in Moscovitch, 2000, po Born in Wilhelm, 2011).

Pomembno je poudariti, da je do danes ostalo nejasno, kako, kdaj in koliko časa konsolidacija posamezne informacije sploh poteka (Meeter in Murre, 2004).

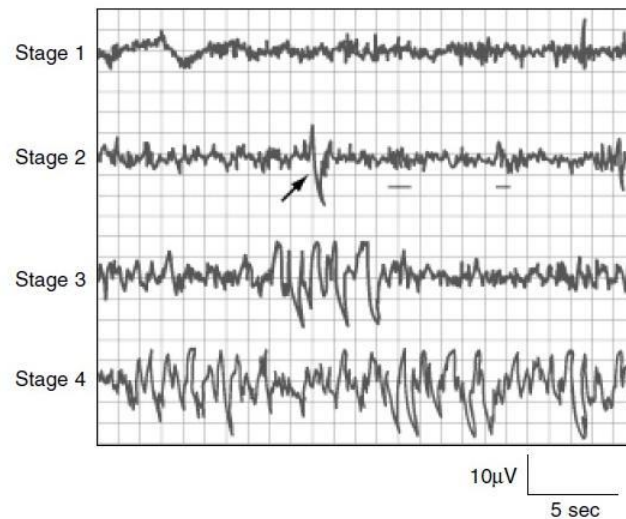
Zanimivo je, da je že rimski retorik Kvintilijan v prvem stoletju našega štetja opazil, da posameznik po prespani noči lahko obnovi podatke, ki se jih je prejšnji dan s težavo spomnil, čeprav bi pričakovali, da bodo informacije v tem času zbledele ali povsem izginile (Stickgold, 2005). Da bi to opažanje lahko preverili, moramo poleg spomina in konsolidacije vedeti nekaj tudi o spanju.

1.3 Spanje

Spanje je stanje zavesti, iz katere se človek lahko prebudi zaradi senzornega ali drugačnega dražljaja in se po tem loči od kome (Guyton in Hall, 2006). Gre za aktiven fiziološki proces, ki je nujen za preživetje in zmanjša odzivnost na zunanje dražljaje ter motorično aktivnost (Dolinar, 2013). Četudi se nam pogosto zdi, da zvečer le zatisnemo oči in se že prebudimo v nov dan, je spanje veliko bolj raznolik proces («Sleep physiology», 2006). V petdesetih letih prejšnjega stoletja (Crick in Mitchison, 1983) so pri sesalcih ugotovili, da je spanje v grobem

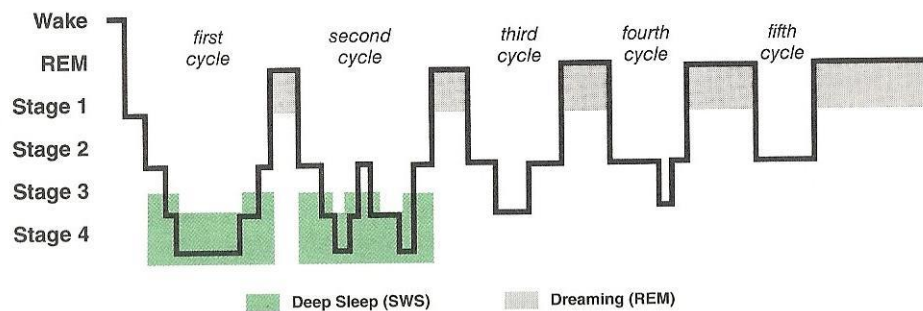
sestavljeno iz faze REM (»rapid eye-movement«, oziroma hitro premikanje oči) ter faze ne-REM, kjer ni hitrega premikanja oči.

Faza ne-REM se deli v štiri faze: 1, 2, 3 in 4, ki se med seboj ločijo po globini spanja, premikanju oči, napetosti mišic in vzorcu možganskih valov, ki jih lahko spremljamo z elektroencefalogramom (EEG).



Slika 3.01. EEG ne-REM faz (»Sleep physiology«, 2006).

REM in ne-REM faze se tekom spanja ciklično izmenjujejo. Epizoda spanja se začne s kratko ne-REM fazo 1, ki ji sledijo faze 2, 3 in 4. Kot zadnja sledi REM faza. Vse skupaj traja med 70 in 100 minutami. Potem ponovno nastopijo ne-REM faze, ki sestavljajo okrog tri četrtine časa, ki ga prespimo. Vsi nadaljnji cikli izmenjevanja ne-REM in REM faz so daljše od prve in trajajo med 90 in 120 minutami (»Sleep physiology«, 2006). Faza REM je z vsakim ciklom daljša in je najdaljša v zadnji tretjini spanja (ob pogoju, da posameznik spi ustrezno dolgo).



Slika 4.01. Shematski prikaz porazdelitve faz spanja po spalnih ciklih (Sternberg in Sternberg, 2012).

Sama funkcija cikličnega vzorca izmenjevanja faz zaenkrat še ni pojasnjena, je pa Zepelin s sodelavci (2005, po »Sleep physiology«, 2006) ugotovil, da se motnje v izmenjevanju faz in ciklov povezujejo z motnjami spanja. Pacienti z narkolepsijo, na primer, spanje začnejo z REM fazo, namesto z običajno ne-REM (Carskadon in Rechtschaffen, 2005, po »Sleep physiology«, 2006).

Izmed ne-REM faz sta v raziskavah najpogosteje (vendar ne vedno) raziskovani fazi 3 in 4, ki ju imenujemo tudi spanje počasnih valov. V nadaljevanju bodo za potrebe razumevanja naloge vse štiri faze ne-REM-a poimenovane kot enotna ne-REM faza.

V REM fazi počasne možganske valove zamenjajo hitri nesinhroni mešani valovi. Najbolj značilna lastnost te faze je hitro premikanje oči, po čemer je faza tudi dobila ime. Mišice v tej fazi izgubijo napetost, zato ne pride do refleksov, kar je pomembno, saj se v tej fazi pojavijo sanje. V prvem ciklu traja REM faza le od 1 do 5 minut, v nadaljnjih pa se znatno podaljša («Sleep physiology», 2006). Pomemben del REM faze so tudi PGO valovi (angl. pontogeniculo-occipital waves), ki predstavljajo potenciale v ponsu, lateralnem genikulatnem jedru in vizualnem korteksu (Smith, Nixon in Nader, 2004).

Že prej omenjeni Kvantilijan je torej nevede postavil hipotezo, da med spanjem prihaja do konsolidacije spomina. Če je to res in na kakšen način spanje vpliva na konsolidacijo spomina, bo predmet te zaključne naloge.

1.4 Namen zaključne naloge

Problem, s katerim se srečujejo raziskovalci, ki preučujejo mehanizme konsolidacije, je predvsem, da je za pomnjenje odgovornih več možganskih struktur (hipokampus, amigdala, neokorteks) in raziskovalci še niso povsem prepričani, v kateri izmed petih faz spanja do konsolidacije sploh pride (Sternberg in Sternberg, 2012). Rezultati raziskav različnih avtorjev so si med seboj nasprotujoči, zato bodo v nadaljevanju primerjane metode, ki so privedle do ugotovitev, da konsolidacija poteka med REM fazo spanja, in metode, ki konsolidacije niso povezale z REM fazo, v upanju, da bo analiza pokazala v kolikšni meri, če sploh, je REM faza pomembna oziroma ključna pri konsolidaciji spomina.

Zbrani in primerjani bodo izsledki raziskav, ki so se izvajale v zadnjih nekaj letih, z namenom, da se pomembnost REM faze ne le potrdi ali ovrže, temveč tudi vsaj delno pojasni, zakaj je temu tako. Raziskovalci namreč redko poskušajo pojasniti razlike med izsledki različnih raziskav, kar pa utegne podati povsem nov vpogled v področje in podlago za nadaljnje raziskave.

2 POVEZAVA SPANJA IN SPOMINA

Eno izmed ključnih odkritij raziskovanja spomina je bila ugotovitev, da spomin ni posnetek sveta, ampak je odvisen od reprezentacij znanja, ki se že nahaja v naših možganih (Bartlett, 1932, po Diekelmann, Landolt, Lahl, Born, Wagner in sodelavci, 2008). Spanje igra pomembno vlogo v konsolidaciji spomina (Yoo, Hu, Gujar in Walker, 2007; Dolinar, 2013), Wang, Grone, Colas, Appelbaum in Mourrain (2011) pa dodajajo, da je to najbrž kar primarna naloga spanja. Med spanjem se nove sledi sinaptično utrdijo s sinaptično konsolidacijo, poleg tega pa se prenesejo tudi v druge možganske regije, kjer se integrirajo v že obstoječe spomine, kar imenujemo sistemska konsolidacija (Buzsaki, 1998; Smith, 2001). Do teh ugotovitev so raziskovalci prišli na različne načine, tako z raziskavami na ljudeh kot tudi z živalskimi modeli.

2.1 Raziskave na ljudeh

2.1.1 Spanje in konsolidacija

Najprej je seveda treba poiskati odgovor na vsaj 2000 let staro vprašanje: ali spanje res pripomore h konsolidaciji? Naslednje raziskave iz zadnjih 10 let na vprašanje ne le odgovorijo, temveč postavijo tudi močne argumente, da je temu res tako.

Raziskava, ki je bila izvedena na skupini adolescentov, je vključevala standarden pripomoček preverjanja deklarativnega spomina (asociacijski test parov; angl. paired-associate test). Avtorja sta preverjala in primerjala rezultate dveh skupin: skupine adolescentov, ki je pare besed slišala tik pred spanjem in so jih morali ponoviti po 12 urah, in skupine, ki je besede slišala zjutraj in jih je morala ponoviti 12 ur kasneje brez vmesnega spanja. Skupina, ki je vmes spala, je imela kar za 20,6% boljši rezultat v primerjavi s skupino brez spanja. Istočasno so opravili tudi črka-številka test delovnega spomina (letter-number working memory task), kjer se rezultati med obema skupinama niso pomembno razlikovali, zato sta raziskovalca izključila vpliv dela dneva (torej jutra ali večera). Raziskovalca sta zaključila, da je spanje najverjetneje povezano s konsolidacijo spomina (Potkin in Bunney, 2012).

Nasprotno so v drugi raziskavi ugotovili, da je čas učenja v dnevu pomemben (Fenn, Nusbaum in Margoliash, 2003). S podobno nalogo (le, da je ta vključevala učenje jezika) so prišli do podobnih zaključkov glede vpliva spanja na spomin, saj je tudi pri njih skupina, ki je spala, dosegala boljše rezultate, vendar pa so avtorji hkrati opozorili, da na rezultate vpliva tudi sama ura učenja. Kontrolno skupino so namreč razdelili na dva dela, pri čemer se je ena podskupina učila zjutraj, druga pa zvečer. Večerna podskupina je dosegla boljše rezultate, kar se sklada tudi z ugotovitvami Johnsona in sodelavcev (1992, po Fenn, Nusbaum in Margoliash, 2003), ki so ugotovili, da so posamezniki v zgodnji odraslosti bolj uspešni v nalogah kratkoročnega spomina in kognitivnih nalogah, če te rešujejo zvečer namesto zjutraj.

Naslednja raziskava se je osredotočila na negativne posledice pomanjkanja spanja, saj so prejšnje raziskave pokazale, da pomanjkanje spanja negativno vpliva na vse kognitivne funkcije (Durmer in Dinges, 2005; Yoo, Hu, Gujar in Walker, 2007). Zanimalo jih je, če bo ob pomanjkanju spanja prišlo do povečanja napačnega pomnjenja. Obe skupini ljudi sta imeli enako nalogo – naučiti so se morali spisek semantično asociatiranih besed (na primer tema, oglje in noč, vendar brez skupne značilnosti, torej besede črna). Prva skupina je po učenju spala, drugi pa so spanje onemogočili. Čez 9 ur so jih spraševali, katere besede s seznama so se pojavile prejšnji večer. Spisku besed prejšnjega večera so ljudje iz skupin dodali tudi skupno besedo (torej npr. črna) in nekaj povsem nepovezanih novih besed. Ugotovili so, da je skupina, ki ni spala, pomembno večkrat narobe prepoznala besede (Diekelmann, Landolt, Lahl, Born, Wagner in sodelavci, 2008).

Da na spomin nima vpliva le spanje po učenju, temveč tudi pred njim, so opozorili Yoo, Hu, Gujar in Walker (2007). V raziskavi, podobni prejšnji, so ugotovili, da ima na epizodični spomin velik vpliv spanje po učenju, prav tako pa tudi spanje pred samim učenjem, saj pripravi možgane na nove informacije.

Spanje torej vpliva na ogromno aspektov konsolidacije spomina. Kar je morda še pomembnejše, je, da v literaturi ni moč zaslediti nobenega argumenta, ki bi temu oporekal.

Prav tako ni moč najti argumenta, ki bi oporekal reaktivaciji možganskih centrov, udeleženih med učenjem, ki se zgodi med spanjem po učenju.

2.1.2 Reaktivacija

Eno glavnih vprašanj preučevanja spomina je, kako lahko možgani obdržijo stare podatke, medtem ko se ves čas učijo novih in novih podatkov, ki prejšnjih ne nadomestijo (Born in Wilhelm, 2011). Povedali smo že, da se informacije iz delovnega v dolgoročni spomin premaknejo s ponavljanjem. Naslednje vprašanje preučevanja spomina je, s kakšnim mehanizmom te informacije v dolgoročnem spominu sploh ostanejo, torej, kako se konsolidirajo.

Ob konsolidaciji se spominske poti ponovno aktivirajo in se z vsako naslednjo aktivacijo bolj utrdijo. Različne raziskave (Euston s sodelavci, 2007, Lansink s sodelavci, 2008 in Pennartz s sodelavci, 2004, po Born in Wilhelm, 2011) so pokazale, da se ne reaktivira le hipokampus, temveč tudi talamus, striatum in neokroteks. Konsolidacija (posledično tudi reaktivacija) se zgodi med spanjem, saj se le tako možgani lahko izognejo zunanjim dražljajem (Diekelmann in Born, 2007, po Born in Wilhelm, 2011).

Natančnejša opazovanja možganskih centrov med spanjem so pripeljala do ugotovitve, da med spanjem pride do ponovne aktivacije istih centrov kot med učenjem, in interakcije med hipokampusom in neokorteksom, ki se odraža kot shranjevanje in konsolidacija informacij, ki smo jih prejeli v času budnosti (Buzsaki, 1996; Dave in Margoliash, 2000; Hasselmo, 1999; Maquet s sodelavci, 2000; Pavlides in Winson, 1989; Stickgold, 1998, po Hobson in Pace-Schott, 2002; Wilson in McNaughton, 1994).

Glavni namen te naloge je ugotoviti, če se konsolidacija zgodi med REM fazo. REM in ne-REM fazi sta si namreč precej različni, zato utegne ugotovitev, kdaj točno pride do reaktivacije, podrobneje pojasniti, kako točno poteka proces konsolidacije.

2.1.3 REM

REM je za raziskovalce še posebej zanimiv, saj so s pomočjo EEG-ja ugotovili, da je neverjetno podoben budnemu stanju (Hobson, Pace-Schott in Stickgold, 2000; Hobson in McCarley, 1997). Sama ideja, da naj bi do konsolidacije spomina prišlo med REM fazo, je kontroverzna. Res je, da nekatere raziskave (Djonlagic, Rosenfeld, Shohamy in sodelavci, 2009) kažejo na večjo količino faze REM po učenju, slabše znanje ob REM deprivaciji (Karni, Tanne, Rubenstein, Askenasy in Sagi, 1994) in tudi na ponovno aktivacijo nevronov med spanjem (Maquet s sodelavci, 2000), vendar pa drugi raziskovalci ponujajo homeostatične in adaptivne razlage, zaradi katerih REM-u ne pripisujejo vloge konsolidacije (Siegel, 2001, po Hobson in Pace-Schott, 2002; Vertes in Eastman, 2000), med drugim, na primer, stres, do katerega pride zaradi motenega spalnega cikla.

PET študija na ljudeh je pokazala, da pride do ponovne aktivacije možganskih centrov, ki so bili udeleženi v kognitivni nalogi, kar potrjuje rezultate raziskave na podganah in pticah. Pri tej raziskavi so ugotovili tudi, da do reaktivacije pride med fazo REM (Maquet s sodelavci, 2000). Nadaljnje PET študije so pokazale, da naj bi med fazo REM prišlo do selektivnega procesiranja spominov, ki so močno čustveno zaznamovani (Maquet s sodelavci, 1996; Maquet in Franck, 1997, po Hobson in Pace-Schott, 2002). V budnem stanju se amigdala in

hipokampus povežeta in skupaj shranita spomine (Cahill in McGough, 1998). Reaktivacija obeh struktur med fazo REM bi torej omogočila podoživljanje spomina v sanjah.

Avtorji drugih raziskav prav tako trdijo, da REM utegne imeti pomembno vlogo pri konsolidaciji. Raziskava na študentih je pokazala, da se pri ljudeh med spanjem po učenju poveča količina hitrega premikanja oči, iz česar sta avtorja sklepala, da ima REM faza potencialno vlogo pri konsolidaciji spomina (Smith in Lapp, 1991).

Smith, Nixon in Nader (2004) so izvedli raziskavo, v kateri so želeli te ugotovitve preveriti. Prav tako jih je zanimalo, če se bo REM faza podaljšala, kot so na primer nekaj let kasneje odkrili Fernandez-Mendoza, Lozano, Seijo, Santamarta-Liebana, Ramos-Platon, Vela-Bueno in Fernandez-Gonzales (2009). Ugotovili so, da se je pri skupini, ki se je pred spanjem učila, res pojavilo več in gostejše hitro premikanje oči, ki pa ni vezano na specifičen cikel. Podaljšanja kateregakoli izmed REM ciklov niso zasledili. To je zanimivo, saj je eden izmed raziskovalcev, Smith, v preteklosti področje že raziskoval na glodavcih (1985 in 1996, po Smith, Nixon in Nader, 2004) in odkril znatno podaljšanje faze REM med spanjem po učenju.

Edini primer podaljšanja faze REM pri ljudeh najdemo pri dojenčkih (Hobson, 1989, po Hobson in Pace-Schott, 2002). Novorojenčki ne le spijo dlje, temveč REM predstavlja kar 50% spanca (namesto 25%, ki jih posameznik doseže pri približno desetih letih in obdrži skozi odraslo dobo). V raziskavi so ugotovili, da je spanje nedonošenčkov skoraj v celoti sestavljeno iz faze REM, kar po njihovem kaže na vlogo REM v nevroplastičnosti, saj se možgani v tem času močno razvijajo (Parmelee, Wener, Akiyama, Schultz in Stern, 1967, po Hobson in Pace-Schott, 2002). Nadalje naj bi novorojenčki vsak dan spali kar 8 ur v fazi REM, medtem ko naj bi v zadnjem tromesečju nosečnosti REM skoraj v celoti prevladoval (Roffwarg, Muzio in Dement, 1966, po Crick in Mitchison, 1983). Crick in Mitchison (1983) dodajata, da naj bi podobno povečanje v količini faze REM pred in po rojstvu našli tudi pri drugih sesalcih.

Argumenti za vlogo REM faze v konsolidaciji spomina pri raziskavah na ljudeh niso posebej prepričljivi. Kako, če sploh, je hitro premikanje oči povezano s konsolidacijo, še ni znano. Prav tako ni znana funkcija hitrega premikanja oči. Študije s PET so omejene le na spomine, ki so podprti z močnimi čustvi. Na hitro se zdi, da še največ podlage za nadaljnje raziskave nudijo študije deprivacije, vendar ob natančnejšem razmisleku tudi te ne govorijo v prid pomembnosti REM-a. Načrtna deprivacija REM faze poruši celotno spalno ravnovesje in torej vpliva tudi na ne-REM fazo. Ker torej raziskave REM faze niso dale zadovoljivih odgovorov, se je pozornost raziskovalcev počasi preusmerila k ne-REM fazi.

2.1.4 Ne-REM

V zadnjem času so se raziskovalci (Buzsaki, 1996; Peigneux, Laureys, Delbeuck in Maquet, 2001; Stickgold, 1998 in Stickgold, Hobson, Fosse in Fosse, 2001, po Hobson in Pace-Schott, 2002) začeli posvečati iskanju povezave med ne-REM spanjem in spominom.

Raziskave reaktivacije so raziskovalci kmalu nadgradili in pri njih spremljali tudi, v kateri fazi spanja do reaktivacije njih pride. Ugotovili so, da se centri ponovno aktivirajo v ne-REM fazi. Takrat tempo povezovanja neokorteksa in hipokampusa narekujejo počasni valovi, ki v neokorteksu tudi nastajajo (Born in Wilhelm, 2011). Več ko je informacij, ki se jih čez dan vkodira, višje so amplitude počasnih valov (Huber, Ghilardi, Massimini in Tonini, 2004 in

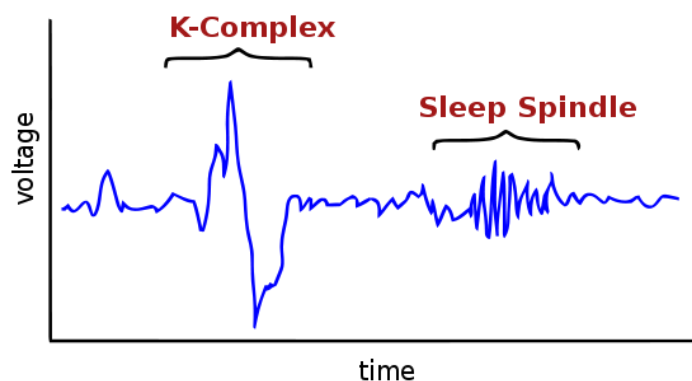
Mölle, Marshall, Gais in Born, 2004, po Born in Wilhelm, 2011). Seveda Born in Wilhelm (2011) opozarjata, da je sistemska konsolidacija med spanjem selektivna, saj se v dolgoročni spomin shranijo le določene informacije, marsikatera pa se tudi izgubi. Kako se možgani »odločijo«, katere podatke bodo shranili in katere izgubili, je še danes nerazrešeno vprašanje.

V podobni raziskavi so se udeleženci morali pred spanjem naučiti pozicijo parov v igri »Spomin«. Med učenjem so jih stimulirali z vonjem vrtnic. Med spanjem so jih stimulirali z istim vonjem: eno skupino med REM fazo, drugo med fazo počasnega valovanja. Vonj ni imel nobenega vpliva na spomin pri udeležencih, ki niso bili stimulirani med spanjem, in med udeleženci, ki so bili stimulirani med REM fazo. Udeleženci, ki so bili stimulirani med fazo počasnega valovanja so pokazali znatno izboljšanje rezultata po spanju. Udeležence so istočasno spremljali tudi s fMRI in ugotovili, da se je v skupini, ki je bila stimulirana med učenjem in fazo počasnega valovanja, med fazo počasnega valovanja zaradi ponovnega stimulusa aktiviral levi hipokampus, ki se je (celo nekoliko šibkejše kot med spanjem) aktiviral tudi med učenjem pozicij kart (Rasch, Büchel, Gais in Born, 2007, po Born in Wilhelm, 2011).

Raziskava je bila kasneje nadgrajena. Vključili so moteč dejavnik v obliki drugačne postavitve kart. Udeleženci so se najprej učili prve pozicije kart ob spremljavi vonja, potem pa so se morali naučiti tudi drugo razporeditev, tokrat brez vonja. Pred spanjem so imeli udeleženci velike težave s priklicem prve postavitve. Med fazo počasnega valovanja so jih nato ponovno stimulirali z vonjem. Priklic prve postavitve po spanju je bil presenetljivo boljši kot pri udeležencih, ki med spanjem niso bili deležne ponovne stimulacije z vonjem (Diekelmann, Büchel, Born in Rasch, 2011, po Born in Wilhelm, 2011).

2.1.4.1 Sestavni deli ne-REM

Pri konsolidaciji spomina imajo pomembno vlogo sestavni deli ne-REM: »spindles«, K-kompleksi in delta valovi ter počasno valovanje (angl. slow oscillation), kar so raziskovalci ugotovili s pomočjo EEG (Hobson in Pace-Schott, 2002; Kryger, Roth in Dement, 2011).



Slika 5.02. K-kompleks in spindle na EEG-ju (McDonald, 2010).

Samo počasno valovanje izvira iz korteksa (Steriade, 2000, po Hobson in Pace-Schott, 2002; Steriade, 1999) in je posledica podaljšane hiperpolarizacije kortikalnih nevronov, kar se kaže kot negativna potenciacija. Podaljšani hiperpolarizaciji sledi depolarizacija, med katero se

kortikalne celice burno in spontano aktivirajo in presegajo meje, ki jih sicer dosejajo med spanjem. Raziskovalci so mnenja, da bi bili ti vžigi lahko pomembni za procese nevronske plastičnosti, med drugim tudi konsolidacije spomina. Depolarizacijska faza povzroči »spindles« in K-komplekse, vendar ne nujno obojih.

Da je možno, da intenzivna nenapetost med depolarizacijsko fazo počasnega nihanja povzroča signale, ki povzročijo sinaptično reorganizacijo, plastičnost in konsolidacijo informacij, ki smo jih prejeli med budnostjo, navajajo tudi drugi avtorji (Steriade, 2000, po Hobson in Pace-Schott, 2002; Steriade, 2001; Steriade, 1999).

Tudi drugi viri navajajo, da imajo »spindles« pomembno vlogo pri konsolidaciji (»Sleep physiology«, 2006; Cox, Hofman in Talamini, 2012). Na EEG se dobro vidi, da se ob sicer nizkih frekvencah pojavljajo »spindles«, katerih količina opazno naraste pri ljudeh, ki so se naučili nove naloge, zato se predpostavlja, da so pomembni za konsolidacijo spomina (Gais in Sadelain, 2002, po »Sleep physiology«, 2006).

Počasni valovi so torej odgovorni za sinhronizacijo nevronske aktivnosti, prav tako pa tudi za produkcijo talamokortikalnih »spindles«-ov in hipokampalnih »sharp-wave ripples«, ki se zato prav tako povezujejo s konsolidacijo in se povišano aktivirajo med spanjem po učenju (Eschenko, Ramadan, Molle, Born in Sara, 2000, po Born in Wilhelm, 2011; Gais, Molle, Helms in Born, 2002, po Born in Wilhelm, 2011; Mölle in Born, 2009, po Born in Wilhelm, 2011).

Raziskave veliko bolj podpirajo teorijo, da pri konsolidaciji spomina glavno odgovornost nosi ne-REM faza (in ne REM). Zaenkrat kar precej dokazov kaže v prid raznim sestavnim delom ne-REM faze, kot so »spindles« in K-kompleksi, vendar pa je njihova točna vloga, če obstaja, še neraziskana.

2.2 Živalski modeli

Živalski modeli raziskovalcem omogočijo raziskovanje tudi z metodami, ki jih na ljudeh iz etičnih in drugih razlogov ne smejo ali morejo uporabiti. Vseeno je na živalskih modelih težko preveriti neposredne rezultate vpliva spanja na spomin, saj so kvantitativne raziskave deklarativnega spomina na njih nemogoče. Pri živalih tako ne moremo testirati, koliko besed so si zapomnile z ali brez spanja, je pa zato lažje podrobnejše opazovanje in preučevanje reaktivacije ne le možganskih centrov, temveč tudi posameznih celic.

2.2.1 Reaktivacija

Največ raziskav je narejenih na glodavcih, predvsem na podganah. Pavlides in Winson (1989) sta raziskovala aktivnost prostorskih celic pri podganah, ki niso bile prisiljene ali usmerjene v določeno vedenje. Prostorske celice (angl. place cells) so posebne celice, ki predstavljajo velik del hipokampalnih complex-spike nevronov in so vezane na lokacijo osebkov v prostoru, aktivirajo pa se šele, ko se podgana nahaja v določenem delu aparata (O'Keefe in Dostovsky, 1971, po Muller, Kubie in Ranck, 1987). Pavlides in Winson sta uporabila podgane, ki so jim bile pred poskusom operacijsko vstavljene multimikrožične elektrode (multimicrowire electrodes). Vsaka elektroda je spremljala le par spike celic. Po operaciji izolirane podgane sta raziskovalca dala v poseben prostor, kjer jim je bil onemogočen dostop do določenega dela prostora (aparata). Posnela sta več parov prostorskih celic v različnih stanjih budnosti in

izbrala tiste posnetke, kjer se lokacija gibanja in para teh celic podgan nista v nobeni točki prekrivala. Kasneje sta podgane spustila v neznani, do tedaj nedostopni del prostora, da so se prosto gibale po njem in z meritvami odkrila povečano aktivnost prostorskih celic, ki jih pred izpostavitvijo novemu prostoru ni bilo. Ponovno sta merila aktivnost med spanjem, ki je sledilo. Zasedila sta pomembno povečanje aktivnosti istih spike nevronov, ki so se aktivirali med izpostavljenostjo novemu prostoru in se niso aktivirali pred tem. Raziskovalca sta zaključila, da se med spanjem v hipokampalni regiji najbrž dogaja procesiranje informacij.

Iz raziskave se težko sklepa, da je aktivnost, ki sta jo izmerila med spanjem po izpostavitvi novemu okolju, organizirana kot koherentna reprezentacija novega znanja, torej kot spomin, saj manjka slika aktiviranja celotne hipokampalne regije in ne le dveh celic (Wilson in McNaughton, 1994). Ker je pri procesiranju nove informacije najbrž udeleženo le majhno število celic, bi bilo spremljanje majhnega obsega celic nepraktično, saj bi aktivirane celice lahko preprosto izpustili iz zajetega vzorca. V nadgradnji prejšnje raziskave sta zato Wilson in McNaughton (1994) zajela večji obseg celic v hipokampusu (50-100). Podganam so bile najprej kirurško vstavljene mikroelektrode, potem pa so jih s podkrepitvami v obliki hrane naučili eno izmed dveh prostorsko – vedenjskih nalog. Tudi tu so merili aktivnost med spanjem pred učenjem naloge, med učenjem in med spanjem po učenju. Korelacije, ki sta jih dobila med vsemi tremi meritvami, kažejo, da med spanjem po učenju pride do pomembne spremembe v električni aktivnosti hipokampusa in torej sklepata, da se začetno shranjevanje spomina začne s hitro konsolidacijo v hipokampusu med spanjem, ko se na novo vkodirana stanja nevronov ponovijo, da bi se počasi vkodirala dalje v neokorteks.

Na živalih, tokrat človeku manj sorodnih – ptičih, je bila izvedena še ena raziskava, v kateri je bilo ugotovljeno, da so se v možganih ptiča vrste avstralska zebriča (*Taeniopygia guttata*) med spanjem aktivirali nevroni, ki so bili aktivirani v enakem vzorcu kot med aktivnim učenjem nove pesmi, kar ponovno kaže in trdneje dokazuje na nevronske ponavljanje vzorcev med spanjem tudi na živalih, ki človeku niso zelo sorodne (Dave in Margoliash, 2000).

Zaenkrat ni dokazov, ki reaktivaciji ne bi govorili v prid, prav nasprotno. Reaktivacija je bila sicer opažena že pri ljudeh, živalski modeli pa so le še poglobili poznavanje in razumevanje tega mehanizma konsolidacije spomina.

2.2.2 REM

Živalski modeli preučevanja konsolidacije spomina v fazi REM so nekoliko drugačni kot pri človeku. V človeškem spancu se namreč med REM spanjem pojavljajo PGO valovi, ki pa jih raziskovalci le redko zaznajo (Kryger, Roth in Dement, 2011). Živali PGO valov nimajo, imajo pa P-valove, ki so jim izredno podobni, a se veliko pogosteje pojavljajo.

Z nalogo izogibanja so ugotovili, da se pri podganah med spanjem po učenju pojavi večja frekvenca P-valov, kot brez učenja (Datta, 2000). Podobno so ugotovili tudi pri mačkah, ki so jih pogojevali s strahom. V REM fazi spanja so imele mačke veliko več P-valov. S tem so ugotovili, da je REM faza, natančneje P-valovi, povezana s nevroplastičnostjo, vezano na izkušnje (Sanford, Silvestri, Ross in Morrison, 2001). Raziskovalci so ugotovili tudi, da povečana količina P-valov povzroči tudi povečanje količine REM spanja (Fernandez-Mendoza s sodelavci, 2009).

V drugi raziskavi s podganami so v noči po učenju zasledili znatno podaljšanje REM faze (Smith, 1985 in 1996, po Smith, Nixon in Nader, 2004).

Podaljšanje faze REM se pojavi tudi pri živalih, ki so jih po več nočeh načrtne REM deprivacije pustili nemoteno spati (Dement, 1960 in Kales, Hoedemacher, Jacobson in Lichtenstein, 1964, po Crick in Mitchison, 1983). Vseeno se postavlja vprašanje, v kolikšni meri bi to lahko bilo povezano s konsolidacijo. V primeru deprivacije gre za, kot že rečeno, podiranje naravnega spalnega ravnovesja, zato je povsem možno, da je povečana količina REM-a le poskus ponovne vzpostavitve normalnega cikla.

Večji problem posploševanja ugotovitev na živalskih modelih je, da človeška faza REM ni povsem enaka živalski (sploh v primeru PGO in P-valov) in da ugotovitev na živalih ni potrdila nobena raziskava na ljudeh. Raziskovalci so se zato tudi pri živalih lotili raziskovanja ne-REM faze.

2.2.3 Ne-REM

Vlogo ne-REM faze pri konsolidaciji spomina so odkrili tudi na živalskih modelih. Mladičem mačk so v kritičnem obdobju (v starosti približno meseca dni) prevezali eno oko. Eno skupino mladičev so potem pustili spati 6 ur, drugi skupini pa so naslednjih 6 ur spanje onemogočali. V prvi skupini so odkrili očitno večje število nevronov v polovici primarnega vizualnega korteksa, ki je bila odgovorna za neprevezano oko (v primerjavi s prevezanim). Pri mladičih, ki jim je bil spanec onemogočen te razlike niso opazili. S poskusom so ugotovili, da gre plastičnost pripisati izključno ne-REM spanju (Frank, Issa in Stryker, 2001).

Morda pomembnejših raziskav pa so se raziskovalci lotili, ko so tudi pri živalih začeli preučevati že odkrite komponente ne-REM faze (npr. »spindles«). Z intracelularnimi tehnikami so povzročali električne pulze, ki so bili enaki »spindles« in ugotovili, da bi »spindles« lahko imeli pomembno vlogo pri nevronske plastičnosti, saj povzročajo dolgotrajno potenciacijo (LTP; angl. long-term potentiation), za katero menijo, da je podlaga za plastične spremembe, ki nastanejo kot posledica učenja (Steriade, 1999 in 2001; Steriade, 2000, po Hobson in Pace-Schott, 2002). Zaenkrat sicer še ni povsem dokazano, da so »spindles« gotovo povezani z LTP, vendar je raziskava pokazala, da povzročajo dolgotrajne spremembe v nevronske odzivnosti (Lisman, 1999, po Hobson in Pace-Schott, 2002).

Z LTP povezujejo tudi ostre vijuge na EEG-ju, po vsej verjetnosti »ripples«, ki so del ne-REM spanja. Gre za izjemno sinhronizirano hipokampalno aktivnost med nihanjem, usmerjeno v korteks, ki omogoča primerne pogoje za LTP in posledično sinaptično plastičnost oz. konsolidacijo (Buzsaki, 1996).

Da so mehanizmi LTP povezani s sinaptično plastičnostjo, navajata tudi Bliss in Lómo (1973, po Buzsaki, 1996). Ugotovila sta namreč, da serija visokofrekvenčnih električnih dražljajev (LTP) olajša prenos potenciala s presinaptične na postsinaptično celico. LTP se je pojavil le pri točno določeni nevronske poti, ki je bila vzdražena, in pri nobeni drugi, ter traja lahko tudi ure ali celo leta dolgo. LTP ima dve lastnosti: specifičnost in asociativnost, ki se kažeta v okrepitvi le tistih sinaps na posameznih parih celic, ki so bile izpostavljene dražljaju. Pri podganah so že dokazali, da do dolgotrajne potenciacije pride le pri živalih, ki so živele v spodbudnem okolju, polnem novih dražljajev (Rus Makovec, 2012).

Da je za konsolidacijo ključen LTP, navajata tudi Brežan in Štukovnik (2006).

Tudi z živalskimi modeli zaenkrat še ni jasno, kakšno vlogo, če sploh, imajo posamezni deli ne-REM faze. Vedno bolj na veljavi pridobiva teorija, ki vlogo konsolidacije pripisuje LTP. Zdi pa se jasno, da se konsolidacija dogaja med ne-REM fazo, saj jo brez izjeme potrjujejo tako živalski modeli kot tudi raziskave na ljudeh.

3 SKLEPI

Namen naloge je bil ugotoviti, ali je REM faza res ključna, oziroma v kolikšni meri pripomore h konsolidaciji spomina. Poznavanje mehanizmov konsolidacije je namreč, kot že rečeno, izredno pomembno, saj nam omogoča boljše prilagajanje okolju in tudi učinkovitejše učenje.

Nekje v začetku šestdesetih let se je konsolidacija začela povezovati z REM fazo in sanjami med bujenjem, odkritja predvsem zadnjega desetletja pa kažejo nasprotno. REM vedno sledi fazi počasnega valovanja, zato ni povsem izključeno, da ima nekakšno vlogo pri konsolidaciji. Vseeno za sistemsko konsolidacijo v prvi vrsti stoji faza počasnega valovanja, saj skrbi tako za reaktivacijo kot tudi distribucijo v strukture dolgoročnega spomina. Nekatere raziskave (Giuditta, 1985 in Diekelmann in Bron, 2010, po Born in Wilhelm, 2011) kažejo, da REM pripomore k sinaptični konsolidaciji, ko so spominske sledi že spravljene v dolgoročni spomin, vendar dokazi (zaenkrat) še niso dovolj močni.

Precej močni so dokazi, da REM ni ključen pri sistemski konsolidaciji.

PGO valovi, ki so značilni za REM fazo, so, kot že omenjeno, le redko zaznani v ljudeh (Kryger, Roth in Dement, 2011) in se bolj skladajo z živalskimi modeli, kjer so ekvivalente PGO valovom odkrili Datta (2000) pri podganah in Sanford, Silvestri, Ross in Morrison (2001) pri mačkah.

Prav tako so se na živalski model sklicevali Smith in Lapp (1991) in Smith, Nixon in Nader (2004), kjer je prišlo do podaljšanja faze REM (Smith, 1985 in 1996, po Smith, Nixon in Nader, 2004). Trdili so, da ima REM pomembno vlogo pri konsolidaciji spomina, vendar kot sami priznavajo, se REM faza po učenju ni podaljšala. Njihova trditev je tako nastala izključno na podlagi povečanja količine hitrega premikanja oči, ki pa se med ostalimi avtorji ne omenja kot pomemben faktor pri konsolidaciji.

Primer PGO valov, kot tudi podaljšanja REM faze kaže, da živalski modeli niso vedno primerna metoda preučevanja določenega fenomena. Četudi gre za vrste, ki so si med seboj zelo podobne, lahko mali detajli (kot so na primer podobni in ne enaki valovi) povzročijo drugačne rezultate, zato je treba biti pri posploševanju zelo previden.

V raziskavah na ljudeh samega podaljšanja faze REM torej niso opazili. So pa opazili, da se pomanjkanje spanja v prejšnjih nočeh kaže v podaljšanju faze ne-REM. Šele, ko ne-REM »nadoknadi«¹ izgubljen čas, se podaljša tudi REM (Kryger, Roth in Dement, 2011). Pojav lahko razložimo kot težnjo možganov po preprečevanju prenasičenosti z informacijami. Ker v neprespanih nočeh konsolidacija ni bila opravljena v primerni meri, se ne-REM podaljša, saj

mora konsolidirati veliko več informacij, kot če bi konsolidacijo lahko razporedil enakomerno tudi čez neprespane noči.

Celo več, trdni dokazi kažejo, da ima ne-REM faza pomembno vlogo pri konsolidaciji spomina. Potrjujejo jo reaktivacijske raziskave, raziskave podaljšanja faze ob predhodnem pomanjkanju spanja. S konsolidacijo se sklada povečana količina spindles in K-kompleksov, LTP. Izsledki niso v nasprotju niti z živalskimi modeli (Frank, Isla in Stryker, 2001; Steriade, 1999; Steriade, 2000, po Hobson in Pace-Schott, 2002; Steriade, 2001).

Povsem pričakovano je, da bi se lahko pojavili dvomi o pomembni vlogi ne-REM faze pri konsolidaciji, ko pride do spremenljive količine ne-REM faze tekom življenja. Novorojenčki ne-REM faze praktično nimajo. Pojavi se šele pri dveh do šestih mesecih, a potem količinsko hitro raste. Hobson (1989, po Hobson in Pace-Schott, 2002) je ugotovil, da količina ne-REM spanja naraste s 50% pri dojenčku na kar 75% pri vstopu v najstniška leta. Takrat se daljšanje ne-REM faze ustavi. Proti koncu življenja odstotek spanja, ki ga predstavlja ne-REM počasi pada in sploh pri moških včasih tudi povsem izgine (Kryger, Roth in Dement, 2011). Potrebno je poudariti, da je konsolidacija vezana na vgrajevanje novih informacij v star nabor. Preprosta razlaga spremembe količine ne-REM bi lahko bila, da je novorojenček precej nebogljen in s precej majhnim naborom informacij, zato večino vedenja uravnavajo refleksi, ki so razviti, da dojenčku omogočajo preživetje, in ne izkušnje. Teh refleksov je kar 27 (Goodway, 2002, po Marjanovič Umek, Zupančič, Kavčič in Fekonja, 2009), vendar jih večina v prvih šestih mesecih življenja izgine (Berk, 1991, po Marjanovič Umek, Zupančič, Kavčič in Fekonja, 2009), dojenčki pa potem počasi spoznavajo svet. Takrat se torej tudi že pojavi in poveča količina ne-REM spanja. V naslednjih letih se otroci tudi najhitreje učijo. V raziskavi je bilo ugotovljeno, da dojenček, star 12 mesecev, uporablja do 52 besed, otrok, star 16 mesecev, do 347 besed in otrok, star 30 mesecev do 675 besed, kar kaže na eksponentno rast (Bates s sodelavci, 1994, po Marjanovič Umek in Fekonja, 2009). Če med ne-REM fazo res prihaja do konsolidacije, je povsem logično, da je ne-REM faza v tem starostnem obdobju daljša kot v naslednjih obdobjih, saj so otroci vsak dan soočeni z ogromnim naborom novih informacij, ki si jih morajo kar najhitreje tudi zapomniti. Brez konsolidacije bi bil sistem preobremenjen. S to teorijo lahko tudi pojasnimo, zakaj večina otrok do šestega leta vsaj enkrat podnevi tudi zadrema. Ne-REM traja približno prvih 45 minut, zato nalogo opravi že dremež, krajši od ene ure.

Po drugi strani bi z zmanjšanjem ne-REM faze v pozni odraslosti lahko pojasnili tudi upad sposobnosti delovnega in dolgotrajnega spomina za nedavne dogodke, ki se zgodi po navedbi Salthousa in Meinza (1995, po Zupančič, 2009).

Ni dvoma, da je faza ne-REM ključna za konsolidacijo spomina. Kot že rečeno, pa še ni povsem dokazano, da nima nekakšne vloge tudi REM. Izvedenih je bilo kar nekaj raziskav, ki so poskušale dokazati vpliv REM faze na konsolidacijo spomina, pa jim to ni (popolnoma) uspelo.

Možno je, da se med fazo REM med seboj povežejo nove asociacije med spominskimi sledmi, ki so že shranjene v neokorteksu (Stickgold, Hobson, Fosse in Fosse, 2001, po Hobson in Pace-Schott, 2002). Nekatere raziskave tudi kažejo, da bi faza REM utegnila imeti različno pomembno vlogo glede na vrsto spomina. Po različnih raziskavah so podatki različni, a bi jih

lahko strnili v naslednje: povezava z REM je bila najdena v spominu, nabitem s čustvi (Maquet s sodelavci, 2000; Maquet s sodelavci, 1996; Maquet in Franck, 1997, po Hobson in Pace-Schott, 2002), v proceduralnem spominu, a izključena v epizodičnem (Stickgold, 1998; v Hobson in Pace-Schott, 2002). Lahko torej sklepamo, da sta v procesih nevroplastičnosti udeleženi obe fazi, REM in ne-REM (Luie in Wilson, 2001 in Poe, Nic, McNaughton in Barnes, 2000, po Hobson in Pace-Schott, 2002; Nadasdy, Hirase, Czurko, Csicsvari in Buzsaki, 1999; Skaggs in McNaughton, 1996, po Hobson in Pace-Schott, 2002).

Plihal in Born (1997 in 1999) sta zaradi tovrstnih izsledkov oblikovala hipotezo dveh procesov (angl. Dual process hypothesis). V njej predpostavljata, da sta ne-REM in REM zadolžena za različne spominske procese. Ne-REM »skrbi« za konsolidacijo deklarativnega, REM pa nedeklarativnega spomina. To je tudi v skladu s sklepi te zaključne naloge, saj je bil v raziskavah na ljudeh obravnavan deklarativni spomin.

Četudi REM ni ključnega pomena za konsolidacijo, saj se tudi v razporeditvi obeh faz po različnih vrstah spomina dognanja razlikujejo, ne smemo izključiti morebitnega drugačnega vpliva REM faze.

Zanimivo je, da navaja, da se je REM-u pripisala tudi vloga obratnega učenja (angl. reverse learning). Človek mora čez dan prejeti in ustrezno shraniti veliko količino informacij, zato avtorja predvidevata, da se veliko sinaptičnih povezav ustvari delno naključno. Izkušnje, torej ponovno srečanje z enakimi informacijami, te povezave selektivno preseje. V spanju je možganski sistem, ki čez dan sprejema informacije, izoliran in v REM fazi zelo aktiven. Naključne stimulacije, ki se med REM fazo zgodijo, sinaptične povezave ponovno aktivirajo. Možgani morajo zato povezave, ki so preveč podvržene aktivaciji zaradi teh naključnih stimulacij, oslabiti. Ta proces avtorja imenujeta obratno učenje in torej ne gre za konsolidacijo, obstaja pa možnost, da obratno učenje vpliva na konsolidacijo (Crick in Mitchson, 1983). Morda bi se s procesom obratnega učenja dalo pojasniti, zakaj se konsolidirajo le nekatere informacije in kako možgani dejansko izbirajo, katere informacije bodo obdržali in katerih ne. Avtorja nadalje še navajata, da konsolidacija najverjetneje poteka med ne-REM fazo, vendar ne navajata dokazov v prid tej trditvi.

V raziskavah se omenja še ena hipoteza, sekvenčna hipoteza (angl. sequential hypothesis). REM in ne-REM skrbita za konsolidacijo sekvenčno komplementarno, kar so preučevali z nalogo TDT (texture-discrimination task), kjer se rezultat lahko izboljša šele čez čas po treningu. Ugotovili so, da so udeleženci raziskave po treh prespanih nočeh brez dodatnega treninga dosegali boljše rezultate, medtem ko so udeleženci, ki prve noči niso prespali (naslednji dve pa), dosegali enake rezultate. Ugotovili so tudi, da je izboljššan rezultat na TDT nalogi enako koreliral tako s količino spanja počasnega valovanja v prvi četrtini noči, kot tudi s količino REM-a v zadnji četrtini noči (Stickgold, Whidbee, Schirmer, Patel in Hobson, 2000).

V zaključku enega izmed člankov je navedeno, da so v ne-REM fazi možgani manj aktivni, kar omogoča stereotipizirano aktivacijo v frontalnem korteksu in posledično omogoči konsolidacijo. V REM fazi so možgani zelo aktivni, vendar ta aktivnost ni enaka aktivnosti med budnostjo. REM omogoči, da se novi spomini, konsolidirani v frontalnem korteksu med

ne-REM fazo, povežejo s starimi spomini (nove asociacije) in se konsolidirajo (Hobson in Pace-Schott, 2002).

Z dosedanjimi dognanji lahko zaključimo, da ima spanje velik vpliv na konsolidacijo spomina in da je še posebej pomembna ne-REM faza, medtem ko REM faza zaenkrat ni dokazano udeležena v procesu konsolidacije. V prihodnosti se lahko nadajamo novih raziskav, ki bodo natančneje razložile mehanizme faze ne-REM in pojasnile, kakšno vlogo ima faza REM.

4 LITERATURA

Born, J. in Wilhelm, I. (2011). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research*, 76, 192-203. Doi: 10.1007/s00426-011-0335-6

Brežan, S. in Štukovnik, V. (2006). *Raziskovanje možganov: od elektrike do spomina* [PowerPoint prezentacija]. Pridobljeno 26.7.2013 z <http://www.sinapsa.org/tm/media/priponke/a69-Mozgani%20od%20elektrike%20do%20spomina.pdf>

Buzsaki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral cortex*, 6, 81-92. Pridobljeno 14.7.2013 z <http://cercor.oxfordjournals.org/content/6/2/81.full.pdf>

Buzsaki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *Journal of sleep research*, 7(1), 17-23. Doi: 10.1046/j.1365-2869.7.s1.3.x

Cahill, L. in McGough, J. L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in neuroscience*, 21, 294-299. Pridobljeno 14.7.2013 z <http://www.utdallas.edu/~tres/memory/emotional/mcgaugh.pdf>

Cox, R., Hofman, W. F. in Talamini, L. M. (2012). Involvement of spindels in memory consolidation is slow wave sleep-specific. *Learning and memory*, 19, 264-267. Doi: 10.1101/lm.026252.112

Crick, F. in Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. *Nature*, 304, 111-114. Pridobljeno 22.7.2013 z http://profiles.nlm.nih.gov/SC/B/C/D/K/_/scbcdk.pdf

Datta, S. (2000). Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: a mechanism for sleep-dependent plasticity. *Journal of neuroscience*, 20(22), 8607-8613. Pridobljeno 15.7.2013 z <http://www.jneurosci.org/content/20/22/8607.full.pdf>

Dave, A. S. in Margoliash, D. (2000). Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning. *Science*, 290, 812-816. Pridobljeno 13.7.2013 z <http://pondside.uchicago.edu/oba/Faculty/Margoliash/lab/pdfs/2000%20Dave%20Science.pdf>

Diekelmann, S., Landolt, H.-P., Lahl, O., Born, J., Wagner, U. in sodelavci (2008). Sleep loss produces false memories. *PLoS ONE* 3(10): e3512. doi: 10.1371/journal.pone.0003512

Djonlagic, I., Rosenfeld, A., Shohamy, D. in sodelavci (2009). Sleep enhances category learning. *Learning and memory*, 16, 751-755. Doi: 10.1101/lm.1634509

Dolinar, M. (2013). Monolog pod plaščem zavesti. *Spatula*, 59, 4-7. Pridobljeno 25.7.2013 z http://farma-drustvo.si/wp-content/uploads/2013/04/MAREC_SPATULA-za-objavo.pdf.

Durmer, J. S. in Dinges, D. F. (2005). Neuroscience consequences of sleep deprivation. *Seminars in neurology*, 25(1), 117-129. Pridobljeno 12.7.2013 iz http://www.med.upenn.edu/uep/user_documents/dfd3.pdf

Fenn, K. M., Nusbaum, H. C. in Margoliash, D. (2003). Consolidation during sleep of perceptual learning of spoken language. *Nature*, 425, 614-616. Pridobljeno 25.7.2013 z http://psychology.msu.edu/SleepLab/Files/Fenn_Nusbaum_Margoliash.pdf

Fernandez-Mendoza, J., Lozano, B., Seijo, F., Santamarta-Liebana, B., Ramos-Platon, M. J., Vela-Bueno, A. in Fernandez-Gonzales, F. (2009). Evidence of subthalamic PGO-like waves during REM sleep in humans: A deep brain polysomnographic study. *Sleep*, 32(9), 1117-1126. Pridobljeno 3.8.2013 z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2737569/pdf/aasm.32.9.1117.pdf>

Frank, M. G., Issa, N. P. in Stryker, M. P. (2001). Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron*, 30, 275-287. Pridobljeno 15.7.2013 z <http://issalab.uchicago.edu/papers/2.pdf>

Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B. in Mangun, G. R. (2009). *Cognitive neuroscience*. New York: W. W. Norton & Company.

Guyton, A. C. in Hall, J. E. (2006). *Textbook of medical physiology*. Filadelfija: Elsevier Saunders.

Hasselmo, M. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends in cognitive science*, 3(9), 351-359. Pridobljeno 13.7.2013 z http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDsQFjAB&url=http%3A%2F%2Fciteseerx.ist.psu.edu%2Fviewdoc%2Fdownload%3Fdoi%3D10.1.1.68.6526%26rep%3Drep1%26type%3Dpdf&ei=K_b2UfLaPIjNtQaIuYDABg&usg=AFQjCNHbXOzEVHbdx90ABLQUOH2dIDUO6g&sig2=5LTun64B51EMgl3eLZ2FBg&bvm=bv.49967636,d.Yms

Hobson, J. A. in McCarley, R. W. (1977). The brain as a dream-state generator: An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *American Journal of Psychiatry*, 134, 1335-1348. Pridobljeno 13.7.2013 z http://www2.psychology.uiowa.edu/faculty/blumberg/Course_Docs/Seminar.2008/Readings/Hobson.McCarley.pdf

Hobson, J. A. in Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature reviews neuroscience*, 3, 679-693. Pridobljeno 18.2.2013 z http://hfac.gmu.edu/CogNeuroJournalClub/papers_spring_2012/Hobson%20and%20Pace-Schott%202002.pdf

Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F. in Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behavioral and brain sciences*, 23, 793-842. Pridobljeno 13.7.2013 z <http://www.southalabama.edu/psychology/gordon/HobsonETAL%282000%29Dreaming.pdf>

Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J. M. in Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265(5172), 679-682. Pridobljeno 11.7.2013 z

http://www.researchgate.net/publication/15161766_Dependence_on_REM_sleep_of_overnight_improvement_of_a_perceptual_skill

Kryger, M. H., Roth, T. in Dement, W. C. (ur.). (2011). *Principles and practice of sleep medicine (5th ed.)*, 16-26. Missouri: Elsevier Saunders.

Maquet, P., Peters, J.-M., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A. in Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383, 163-166. Pridobljeno 13.7.2013 z

<http://www-psych.stanford.edu/~knutson/ans/maquet96.pdf>

Maquet, P. S sodelavci (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature neuroscience*, 3, 831-836. Pridobljeno 14.7.2013 z http://srsc.ulb.ac.be/axcwww/papers/pdf/learn_while_you_rest.pdf

Marjanovič Umek, L. in Fekonja, U. (2009). Govorni razvoj dojenčka in malčka. V Marjanovič Umek, L. in Zupančič, M. (ur.), *Razvojna psihologija* (215-231). Ljubljana: Rokus Klett.

Marjanovič Umek, L., Zupančič, M., Kavčič, T. in Fekonja, U. (2009). Gibalni razvoj po rojstvu. V Marjanovič Umek, L. in Zupančič, M. (ur.), *Razvojna psihologija* (170-185). Ljubljana: Rokus Klett.

McDonald, D. G. (2010). Lesson 1: The nature of sleep and the history of sleep research. Povzeto 3.8.2013 z

<http://online.missouri.edu/exec/data/courses/2360/public/lesson01/lesson01.aspx>

Meeter, M. in Murre, J. M. J. (2004). *Consolidation of long-term memory: Evidence and alternatives*. Neobjavljeno gradivo. Pridobljeno 8.7.2013 z

<http://www.neuromod.org/publications/papers/CLM/CLM.pdf>

Muller, R. U., Kubie, J. L. in Ranck, J. B. Jr. (1987). Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *The Journal of Neuroscience*, 7(7), 1935-1950. Pridobljeno 10.7.2013 z <http://www.jneurosci.org/content/7/7/1935.long>

Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J in Buzsaki, G. (1999). Replay and the time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *Journal of neuroscience*, 19(21), 9497-9507. Pridobljeno 14.7.2013 z

<http://www.jneurosci.org/content/19/21/9497.full.pdf+html>

Nadel, L. in Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion In Neurobiology*, 7, 217-227. Doi: 10.1016/S0959-4388(97)80010-4

Pavlides, C. in Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *The Journal of Neuroscience*, 9(8), 2907-2918. Pridobljeno 10.7.2013 z

<http://www.utdallas.edu/~tres/spatial/Pavlides1.pdf>

Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X. in Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, 12, A111-a124. Pridobljeno 13.7.2013 z <http://web.as.uky.edu/Biology/faculty/ohara/Bio507spring2010/Student%20Articles/Peigneux.pdf>

Plihal, W. in Born, J.(1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 9(4), 534-547. doi:10.1162/jocn.1997.9.4.534

Plihal, W. in Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, 36, 571-582. Pridobljeno 14.7.2013 z <http://www.kfg.uni-luebeck.de/Intern/data/Library/PDF/PlihalBorn,%201999,%20Psychophysiology,%20Effects%20of%20early%20and%20late%20nocturnal%20sleep.pdf>

Potkin, K. T. in Bunney, W. E. Jr. (2012). Sleep improves memory: The effect of sleep in long term memory in early adolescence. *PLoS ONE*, 7(8): e42191. Doi: 10.1371/journal.pone.0042191

Rus Makovec, M. (2012). Skrivnostni spomin. *Gea*. Pridobljeno 25.7.2013 z http://www.nebojse.si/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=1089

Sanford, L. D., Silvestri, A. J., Ross, R. J. in Morrison, A. R. (2001). Influence of fear conditioning on elicited ponto-geniculo-occipital waves and rapid eye movement sleep. *Archives Italiennes de Biologie*, 139(3),169-183. Pridobljeno 14.7.2013 z http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDwQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.architalbiol.org%2Fai%2Farticle%2Fdownload%2F497%2F453&ei=Bvv2UZOcCMfKswbulYGgAw&usg=AFQjCNGSPLMduTmoLx0myXMoc0NGw40DEw&sig2=cuc_h5z3TaFP2Eae4KvXOw&bvm=bv.49967636,d.Yms

Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep medicine review*, 5, 491-506. Doi: 10.1053/smr.2001.0164

Smith, C. in Lapp, L. (1991). Increases in number of REMs and REM density in humans following an intense learning period [povzetek]. *Sleep*, 14(4), 325-330. Pridobljeno 25.7. z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1947596>

Smith, C. T., Nixon, M. R. in Nader, R. S. (2004). Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learning and memory*, 11, 714-719. Doi: 10.1101/lm.74904

Sleep physiology. (2006). V Colten, H. R. in Altevogt, B. M. (ur.), *Sleep disorders and sleep deprivation: An unmet public health problem* (33-54). Washington: The national academies press.

Steriade, M. (1999). Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends in neuroscience*, 22(8), 337-345. Pridobljeno 13.7.2013 z http://biomagnet.uni-muenster.de/PDF_library/001412.pdf

Steriade, M. (2001). Active neocortical processes during quiescent sleep. *Archives Italiennes de Biologie*, 139, 37-51. Pridobljeno 13.7.2013 z

http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDwQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.architalbiol.org%2Ffaib%2Farticle%2Fdownload%2F203%2F182&ei=I_z2UfOjF4jItQaxzYHgAw&usg=AFQjCNFDR9zr0HXNQnQc06JMhANp-7Xo4Q&sig2=xpsytA4HYj903H2guvr_6A&bvm=bv.49967636,d.Yms

Sternberg, R. J. in Sternberg, K. (2012). *Cognition*. Kanada: Wadsworth.

Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(27), 1272-1278. Pridobljeno 31.7.2013 z

http://www2.psychology.uiowa.edu/faculty/blumberg/Course_Docs/Seminar.2008/Readings/Stickgold.Nature.2005.pdf

Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V. in Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination task improvement: a multi-step process occurring during sleep. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(2), 246-254. Pridobljeno 14.7.2013 z

<http://www.accessmylibrary.com/article-1G1-63296818/visual-discrimination-task-improvement.html>

Stražičar, M. (2008). Učenje in pomnjenje. V Kompare, A., Stražičar, M., Dogša, I., Vec, T. in Curk, J., *Uvod v psihologijo* (51-72). Ljubljana: DZS.

Šešok, S. (2006). Spomin – kaj je to in kako deluje? *Zdravniški vestnik*, 75, 101-104. Pridobljeno 27.8.2013 z http://www.szd.si/user_files/vsebina/Zdravniski_Vestnik/vestnik/st6-2/101-104.pdf

Vestes, R. P. in Eastman, K. E. (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behavioural brain science*, 23, 867-876. Pridobljeno 13.7.2013 z <http://www.maths.tcd.ie/~mnl/store/VertesEastman2000a.pdf>

Wang, G., Grone, B., Colas, D., Appelbaum, L. in Mourrain, P. (2011). Synaptic plasticity in sleep: learning, homeostasis, and disease. *Trends in Neuroscience*, 34(9), 452-463. Doi: 10.1016/j.tins.2011.07.005.

Wilson, M. A. in McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676-679. Pridobljeno 10.7.2013 z <http://www.its.caltech.edu/~bi250c/papers/Wilson%201996.pdf>

Yoo, S.-S., Hu, P. T., Gujar, F. A. in Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature neuroscience*, 10(3), 385-392. Pridobljeno 12.7.2013 z http://walkerlab.berkeley.edu/reprints/Walker_NatureNeurosci_2007.pdf

Zupančič, M. (2009). Spoznavni razvoj in vsakdanja kompetentnost v pozni odraslosti, V Marjanovič Umek, L. in Zupančič, M. (ur.), *Razvojna psihologija* (774-791). Ljubljana: Rokus Klett.