

DE ROL VAN SLAAP BIJ HET FUNCTIONEREN VAN GEHEUGEN.

Begeleider: *Domien Beersma*

Auteur: *Skander Mulder*

5 november 2011

INHOUDSOPGAVE

| | |
|--|----|
| Samenvatting..... | 3 |
| Inleiding | 3 |
| De literatuur | 3 |
| Maatschappelijke en wetenschappelijke relevantie | 4 |
| Inhoud van de scriptie | 4 |
| Geheugen | 4 |
| Soorten geheugen | 5 |
| Verklarend geheugen | 5 |
| Niet verklarend geheugen | 5 |
| Semantisch en procedureel geheugen..... | 5 |
| Geheugenmodel..... | 6 |
| Coderen van de prikkel..... | 7 |
| Stabiliseren van het signaal..... | 7 |
| Verbeteringsfase, integratiefase, HC-onafhankelijkheid | 8 |
| Degradatie of Reconsolidatie | 8 |
| Geheugen en Slaap..... | 9 |
| Geheugenconsolidatie: Gedragsexperimenten..... | 9 |
| Interferentie en stimulatie van geheugenconsolidatie door ECS (electro-convulsive shocks) en farmacologische stoffen | 9 |
| Interferentie en stimulatie van geheugenconsolidatie door een ecologisch belangrijke prikkel . | 10 |
| Geheugenconsolidatie: Fysiologische en gedragsexperimenten | 10 |
| Golven en slaapfasen | 11 |
| Consolidatie tijdens NREM slaap..... | 11 |
| Consolidatie tijdens REM slaap | 12 |
| Discussie | 12 |
| Gedragsexperimenten..... | 13 |
| Fysiologische experimenten..... | 13 |
| Conclusie | 14 |
| Vervolgonderzoek | 14 |
| Implicaties | 15 |
| Referenties | 15 |

SAMENVATTING

Er zijn verschillende soorten geheugen, waaronder semantisch geheugen en procedureel geheugen. Deze beide soorten geheugen zijn belangrijk voor de prestaties. Er treden *tijdens* en *door* slaap veranderingen op die de verwerking van informatie tot geheugen aannemelijk maken.

- Er is tijdens de slaap activatie van hersengebieden betrokken bij het geheugen (hippocampus, amygdala) en er zijn positieve omstandigheden voor geheugenconsolidatie zoals lagere acetylcholine niveau en de lagere frequentie van de golven tijdens het ECG tijdens SWS.
- Prestaties op geheugentaken zijn verhoogd door slaap en de recent opgeslagen informatie is minder gevoelig voor degradatie na slaap.
- Er wordt soms extra inzicht gevormd door de informatieverwerking tijdens slaap.
- specifieke gebeurtenissen tijdens de wakkere periode (zoals het leren van een taak) leiden tot toegenomen genexpressie en replay van signalen tijdens slaap.

Er is een wisselwerking tussen slaap en presteren door de opslag van informatie in het geheugen tijdens slaap. Er is echter discussie over wat precies de rol van slaap bij de opslag van informatie is. Deze scriptie geeft een beschrijving van de informatieverwerkingsprocessen en laat zien wat de rol van slaap bij deze processen is. De informatieverwerking tijdens slaap heeft als duidelijk meetbaar gedragseffect toegenomen geheugenprestaties op korte termijn. Concluderend is geheugenconsolidatie tijdens slaap een ingewikkeld proces waarvan de fysiologie nog niet compleet ontrafeld is.

INLEIDING

DE LITERATUUR

Tijdens de Romeinse oudheid werden er al gedachten geformuleerd over de rol van slaap bij het geheugen. Quintillian: "wat men de eerste dag niet kan reproduceren wordt de volgende dag in elkaar gezet" (**Stickgold R. 2005**). Recent onderzoek waarbij proefpersonen zo snel mogelijk een numerieke puzzel op moesten lossen werd beter gepresteerd na slaap. Echter was er bij dit experiment een efficiënte alternatieve oplossing waarvoor een diepgaand inzicht nodig is. Deze oplossing werd vaker ontdekt door mensen die geslapen hadden (**Stickgold R. & Walker M. 2004**). Er was verbetering van de geheugenprestaties door slaap en er werd nieuw inzicht gecreëerd. Dit experiment dient als voorbeeld dat er tijdens slaap verwerking en opslag van informatie plaatsvindt, maar er is niet precies bekend hoe dat gebeurt. In de literatuur zijn experimenten beschreven met ratten en mensen (**Vertes R.P. 2004, Stickgold R. 2005, Stickgold R. et al. 2005**). De verschillende experimenten die gedaan zijn, zijn te verdelen in twee soorten onderzoek: gedragsonderzoek naar de prestatie-effecten van geheugenconsolidatie door slaap en onderzoek naar de fysiologie van de verwerking van geheugen tijdens slaap. Onder gedragsonderzoek valt onderzoek waarbij de prestaties worden gemeten van proefdieren of mensen. Bij fysiologisch onderzoek wordt een bepaalde fysiologische parameter gemeten, door bijvoorbeeld EEG, genexpressiebepaling of FMRI. Het verschil tussen beide soorten experimenten is het niveau waarop data verzameld wordt en welke vragen beide experimenten onderzoeken. Gedragsexperimenten kijken naar het gevolg van een manipulatie, een prestatieverbetering of vermindering. Fysiologische experimenten trachten een fysiologisch proces te koppelen aan een informatieverwerkingsstap. Het opslaan

van informatie in het geheugen tijdens slaap wordt intensief onderzocht omdat het duidelijk is dat er geheugenconsolidatie gebeurt tijdens slaap, maar grotendeels onbekend is welke fysiologische deelprocessen hier verantwoordelijk voor zijn.

MAATSCHAPPELIJKE EN WETENSCHAPPELIJKE RELEVANTIE

Slaap is interessant omdat een groot deel van het leven van een individu doorgebracht wordt in deze toestand. De algemene opvatting dat slaap een passieve rusttoestand is, is niet juist. Slaap wordt beschreven als een fase waarin herstel plaatsvindt (**Bennington J.H. et al. 1995**). Als slaap geen actief proces zou zijn, zou er minder energie gebruikt kunnen worden. Een voorbeeld hiervan is dat tijdens winterslaap een dier zich in een zeer energiezuinige toestand bevindt. Toch warmt het dier actief op om slaap plaats te laten vinden. Er vindt dus actief kostbare slaap plaats (**Daan S et al. 2003**). Slaap is kostbaar, maar we weten niet precies wat het doet, dat maakt het onderzoeken van de functie van slaap interessant. Geheugen is interessant omdat geheugen de prestaties van o.a. de mens beïnvloedt. Het kunnen opslaan en terughalen van informatie is essentieel in het dagelijks functioneren. Hoe mensen presteren op een bepaalde taak is onder andere afhankelijk van de opslag van informatie in het geheugen. De thema's slaap en geheugen, zijn belangrijk in onze (kennis) economie. Het is echter aannemelijk dat om de productiviteit te verhogen slaap in het gedrang komt en je dus bij het leren van een tentamen of schrijven van scriptie met een deadline voor een keuze komt: "slapen of werken?". Een duidelijke conclusie betreffende de rol van slaap bij het functioneren van geheugen is bij dit soort dilemma's nuttig. Vanuit een toegepast wetenschappelijk opzicht is onderzoek dat gedaan wordt naar de geheugenconsolidatie tijdens slaap (versterking of verbetering van de werking het geheugen) te verantwoorden. Door al het onderzoek naar slaap en geheugen wordt er meer inzicht verworven over de verwerking van informatie tot geheugen tijdens slaap. Als gevolg van dit verworven inzicht in deze beide processen, slaap en geheugen, kunnen strategieën worden bedacht om prestaties te optimaliseren door efficiënt gebruik te maken van de informatieverwerking en opslag van informatie in het geheugen die tijdens slaap plaatsvindt.

INHOUD VAN DE SCRIPTIE

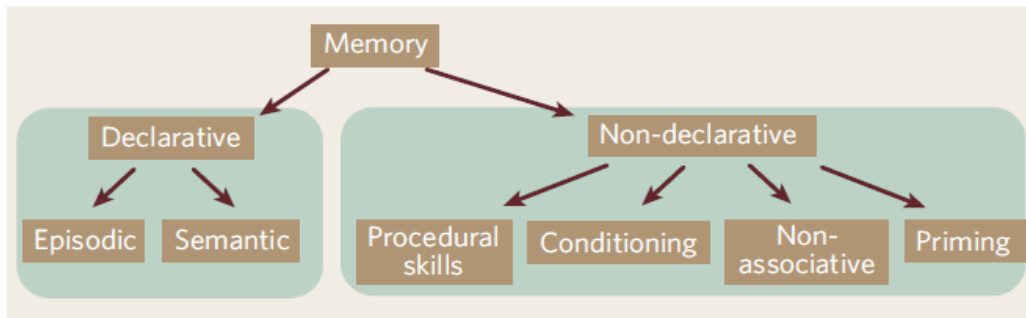
Deze scriptie geeft een korte beschrijving van de biologie en de theorieën met betrekking tot geheugen volgens recente wetenschappelijke literatuur. De reeks van biologische processen die bijdragen aan de opslag van informatie in het geheugen en waardoor geheugenconsolidatie plaatsvindt worden stap voor stap behandeld. Daarna wordt er een overzicht gegeven van onderzoek dat de rol van slaap bij geheugen beschrijft. Er wordt in deze scriptie verder ingegaan op de beperkingen en implicaties van verschillende onderzoeken. Uiteindelijk wordt een voorlopige conclusie gepresenteerd met de huidige kennis van de rol van slaap bij de opslag van informatie in het geheugen. Ook worden suggesties voor een vervolg onderzoek en de maatschappelijke implicaties besproken.

GEHEUGEN

Geheugen is te beschrijven als het opslaan en ophalen van informatie. Dit gebeurt door het omzetten van een prikkel in elektrische impulsen die worden opgeslagen in een langdurige neuronale verandering in de hersenen. Het paradigma betreffende geheugen is dat geheugen niet een 1:1 opslag is van ontvangen prikkels, maar dat het geheugen elke keer weer opnieuw wordt samengesteld uit delen van informatie die zijn gecodeerd (**Stickgold R. et al. 2005**). Niet

elk soort geheugen is hetzelfde. Er worden in de literatuur verschillende soorten geheugen onderscheiden (Stickgold R. 2005, Bear M. A et al., 2007, zie figuur 1).

SOORTEN GEHEUGEN



Figuur 1. In deze figuur staat aangegeven welke soorten geheugen er in de literatuur worden omschreven (Stickgold R. 2005). Declarative, Episodic, Semantic Non-declarative, Procedural skills, Conditioning, Non-associatieve en Priming zullen respectievelijk vertaald worden in: verklarend, episodisch, semantisch, niet verklarend, conditionering, non-associatief en primen

VERKLAREND GEHEUGEN

Ten eerste is er declaratief geheugen, ofwel het verklarend geheugen. Verklarend geheugen bestaat uit: episodisch geheugen en semantisch geheugen. Episodisch geheugen is het geheugen dat wordt aangesproken als je denkt aan wat je gisteravond gegeten hebt of het antwoord op de vraag waar je was tijdens een indrukwekkende gebeurtenis, zoals de aanslagen op het World Trade Center. Tijdens het oproepen van een episodische herinnering roep je een beeld op van de gebeurtenis, een episode.

Semantisch geheugen is het geheugen waarin feiten worden opgeslagen. Het verschil tussen episodisch en semantisch geheugen is dat het episodisch geheugen gaat om een voorstelling van de gebeurtenissen en semantisch geheugen om abstracte feitenkennis. Semantisch geheugen wordt getest bij mensen door een in de literatuur beschreven visuele associatieve test waarbij bijvoorbeeld een object met een gezicht wordt gepaard (Tucker M.A. et al. 2011). Bij ratten wordt semantisch geheugen getest door middel van doolhoftest (Przybylski J. et al. 1999).

NIET VERKLAREND GEHEUGEN

Niet verklarend geheugen bestaat uit verschillende soorten geheugen (zie figuur 1).

Procedurele vaardigheden worden getest bij het laten intoetsen van een bepaalde toetsenvolgorde. Er vindt bij training opslag plaats van de volgorde van de toetsensequentie en hoe deze taak uitgevoerd moet worden (Fischer S. & Born J. 2009). Conditioneren is het koppelen van 2 stimuli aan elkaar. Non-associatief geheugen is onder andere habituatie en sensitatie. Dit geheugen is een afgenomen (habituatie) of toegenomen reactie (sensitatie) op een bekende prikkel. Primen is het sneller waarnemen van een stimulus als je hieraan al eerder blootgesteld bent.

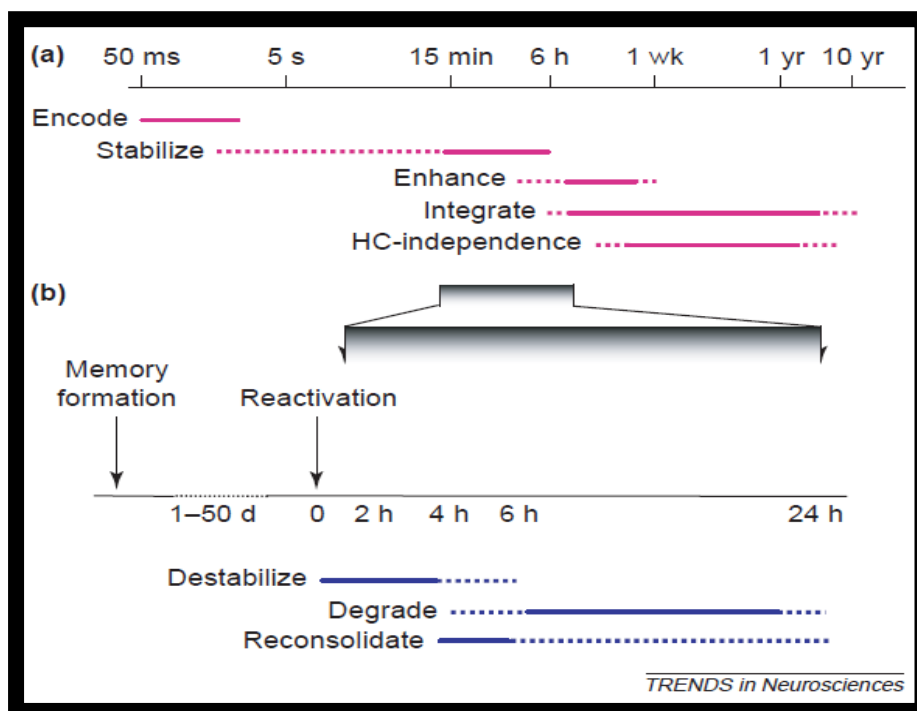
SEMANTISCH EN PROCEDUREEL GEHEUGEN

In onderzoeken beschreven in deze scriptie is gaat het vooral om **semantisch geheugen** en **procedureel geheugen**. Deze soorten geheugen zijn belangrijk voor prestaties. Er zijn

duidelijke testen beschreven voor deze soorten geheugen bij diermodellen en humane experimenten (Vertes R.P. 2004,Stickgold R. 2005,Stickgold R. et al. 2005). De invloed van slaap kan duidelijk gekwantificeerd worden door deze testen, er is dan ook bewezen dat slaap een rol speelt bij het verwerken van informatie bij deze soorten geheugen(Tucker M.A. et al. 2011,Walker M.P. et al. 2003). Het is te verantwoorden om op semantisch en procedureel geheugen te concentreren omdat deze soorten geheugens belangrijk zijn voor het functioneren.

GEHEUGENMODEL

Er worden tijdens de periode dat een mens wakker is veel prikkels opgevangen, echter een groot deel van deze prikkels is niet relevant en moet dan ook niet in het geheugen opgeslagen worden. Als je teveel herinneringen paraat hebt is het waarschijnlijk lastiger een enkele herinnering in deze grote pool van herinneringen te kunnen reconstrueren. Daarom treedt er selectie op bij de opslag van informatie in het geheugen. Onderzoek heeft aangetoond dat ten gevolge van een beloning beter gepresteerd werd op een test die het procedurele geheugen test (Tucker M.A. et al. 2011). Afhankelijk van een geanticiperde beloning die gekoppeld wordt aan een bepaalde gedraging of herinnering vond er een toegenomen verandering in het geheugen plaats. Het slapende brein kan een belangrijke prikkel versterken en een minder belangrijke afzwakken op basis van het gepercipieerde belang(Walker M.P. et al. 2003) en ook in reactie op farmacologische manipulatie (Bocchia M.M. et al. 2004,Nader, K. 2005,Duncan C.P. 1949,Przybyslawski J. et al. 1999). Belangrijke informatie wordt namelijk verwerkt en onbelangrijke informatie niet of minder. Hoe dit precies werkt wordt tijdens bij de individuele geheugestappen beschreven (figuur 2).



Figuur 2: in de figuur is de opslag van geheugen te zien. Boven de formatie van geheugen, onder de degradatie of reconsolidatie van geheugen in het verloop van de tijd (logaritmische schaal). Prikkel worden omgezet in geheugen (roze). Onder in de figuur wordt er geheugen geactiveerd en dan verwijderd of gereconsolideerd (blauw). Dit met als gevolg dat er dingen onthouden en vergeten worden. In het model is te zien dat de stappen *encode*, *stabilize*, *enhance*, *integrate* en *HC independence* (HC=hippocampal) elkaar gedurende de informatieverwerking ongeveer opvolgen. De tegenhangers van

deze processen zijn: **destabilize, degrade** en **reconsolidate**. De lijnen geven experimenteel bewezen processing aan. De puntjes geven een gehypothetiseerd verloop van de bijbehorende processingstap aan. Het beschrijft de werking van geheugen op basis van experimenten (**Stickgold R. et al. 2005**). Er vinden onbewust allerlei veranderingen plaats met het signaal in de tijd na het opvangen van de prikkel (**Alberts B. et al. 2002**). De veranderingen hebben als uiteindelijk gevolg dat er langdurige neuronale veranderingen plaatsvinden (neuroplasticiteit) en nieuw geheugen gevormd wordt (**Nader K. 2003**).

Encode, stabilize, enhance, integrate, HC independence, : destabilize, degrade en reconsolidate worden respectievelijk vertaald in coderen, stabiliseren, integreren, HC onafhankelijkheid, destabilisatie, degradatie, reconsolidatie.

CODEREN VAN DE PRIKKEL

De informatieverwerking begint met de *codeer* fase (figuur 1). In deze fase wordt een gebeurtenis omgezet in signaal. De prikkel die wordt ontvangen door een zintuig, wordt omgezet in een serie impulsen. Een sterke prikkel zal meer impulsen teweegbrengen dan een zwakkere stimulatie van dezelfde zenuwcel. Deze impulsen worden doorgestuurd naar een gebied dat deze signalen verwerkt. Farmacologische stoffen die op geleiding van deze signalen en neurotransmitters invloed hebben, hebben een veranderend effect op perceptie en dus ook uiteindelijk op hoe deze prikkels opgeslagen worden. Een voorbeeld hiervan is het hallucinogeen LSD welke als agonist werkt op de 5-Ht2 serotonine receptor (**Purves D., 2001**). Een activatie van deze neuronen door de neurotransmitter agonist zorgt voor waarnemingen van prikkels die er niet zijn, ofwel hallucinaties. Deze vinding geeft aan dat neurotransmitterreleases en impulsen die gestuurd worden ten gevolge van activatie de interpretatie van een signaal en de daarop volgende verwerking bepalen. Een geanticiperde beloning kan mensen beter doen opletten en de verwerking van de prikkel intenser of anders maken. Op basis van een grotere impact van de prikkel door een andere toestand weet het slapende brein wat "belangrijk" is en vervolgens verwerkt wordt (**Walker M.P. et al. 2003**).

STABILISEREN VAN HET SIGNAAL

Na de codeer fase volgt de *stabilisatie* fase (**figuur 2**), het signaal wordt gestabiliseerd en is na deze fase niet meer gevoelig voor interferentie (**Tucker M.A. et al. 2011, Walker M.P. et al. 2003**). Interferentie zijn prikkels die een imprint kunnen afbreken of voor een belemmering bij geheugenconsolidatie zorgen. Door de veelvuldige langere activatie van neuronen wordt summatie geïnduceerd. Summatie is een proces waarbij meerdere impulsen samen een ander neuron activeren tot er een actiepotentiaal wordt gegenereerd. Dit proces valt ook te beschouwen als een filter, omdat pas bij meerdere impulsen een volgend neuron wordt geactiveerd. Daardoor heeft niet elke activatie een langdurige geheugenverandering tot gevolg. Er kunnen inhibitoire en excitatoire pulsen worden gegeven aan een neuron. Als de grenswaarde van activatie voor depolarisatie bereikt is wordt een volgend neuron geactiveerd in een structuur die betrokken is bij het geheugen (bijvoorbeeld hippocampus).

Door veelvuldige activatie ten gevolge van summatie wordt een betere verbinding gevormd tussen axon en dendriet (**Bear M. A et al., 2007**). Dit proces werkt als volgt:

1. De synapsspleet wordt meerdere malen gestimuleerd door axonen, Dit zorgt voor meer activatie van het tweede neuron bij de dendriet.
2. Bij de activatie van de synapsspleet vindt de release van glutamaat in de synapsspleet plaats.
3. Door glutamaat worden NMDA en AMPA receptoren geactiveerd.
4. Deze activatie heeft als gevolg dat meer AMPA receptoren op de dendriet tot expressie komen (upregulatie).

Door deze reeks van processen is er een betere verbinding ontstaan tussen axon en dendriet en er kan door een volgende activatie LTP (long term potentiation) geïnduceerd worden (**Alberts B et al. 2002**). LTP wordt gezien als het mechanisme waardoor geheugenimprints opgeslagen worden (de basis voor neuroplasticiteit). Alleen als beide betrokken neuronen (pre en postsynaptisch) tegelijkertijd sterk geactiveerd worden ontstaat er LTP (**Vertes R.P. et al. 2000**). Bij een geringe activatie (afwezigheid van impulsen) vindt er LTD (long term depression) plaats. LTD en LTP vormen samen een evenwicht. Neuroplasticiteit is het proces waarbij structurele veranderingen plaatsvinden ten gevolge van bijvoorbeeld een prikkel. LTP wordt waargenomen in structuren die betrokken zijn bij het functioneren van geheugen zoals de hippocampus en amygdala (**Ferry B. et al. 1999**).

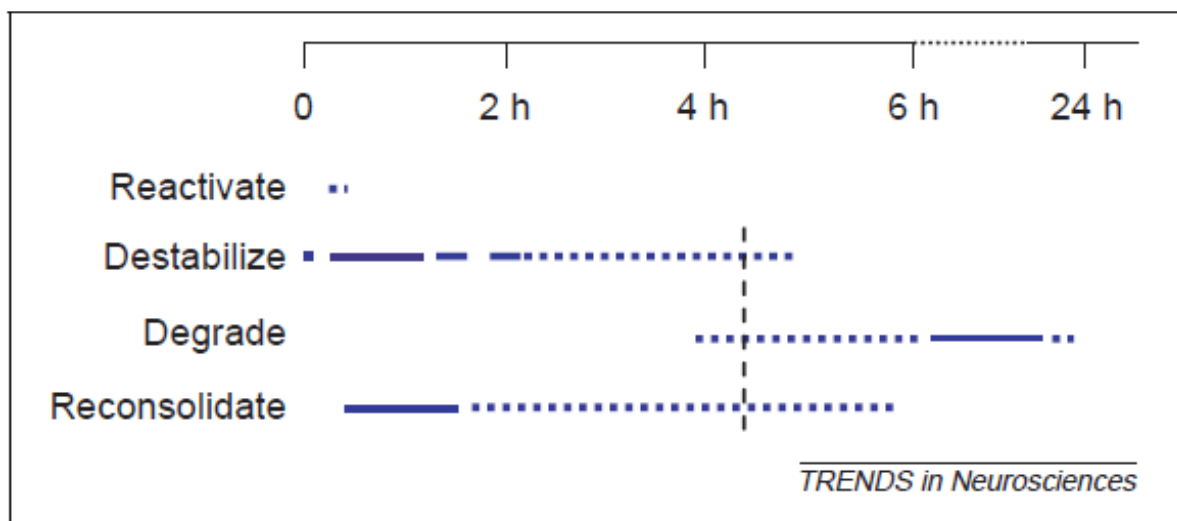
VERBETERINGSFASE, INTEGRATIEFASE, HC-ONAFHANKELIJKHEID

Na de stabilisatie fase is er de *verbeter* fase. Tijdens deze fase worden dendritische spines door LTP gevormd. De vorming en groei van een dendritische spine wordt door een reeks processen aangestuurd (genexpressie, depolarisatie, second messengers). De AMPA receptoren en NMDA receptoren zijn essentieel bij deze aansturing, ze zijn namelijk onderdeel van de reeks processen die LTP en verdere vorming van dendritische spines reguleert (**Matsuzaki M. et al. 2004**). De gevormde spines vormen een bepaalde reactie op een neuronale activatie en zijn daardoor een mechanisme voor langdurige opslag van geheugen imprints (**Matsuzaki M. et al. 2004**).

Tijdens de *integratie* fase treden er veranderingen op die ervoor zorgen dat een bepaalde geheugenimprint gekoppeld wordt aan andere informatie. Het betreft nieuwe neuronale verbindingen die gevormd worden (**Cooke S.F. et al. 2006**). Welke fysiologische processen inherent zijn aan de integratiefase is niet precies bekend (**Stickgold R. 2005**).

Als laatste stap in het geheugenmodel treedt *HC onafhankelijkheid* op. Waargenomen is dat vroege herinneringen (**figuur 2**) onafhankelijk van de hippocampus kunnen worden opgehaald. Deze conclusie is gebaseerd op basis van hersenscans (fMRI) met lage HC activiteit bij het oproepen van vroege herinneringen en case reports bij mensen met een HC laesie die toch nog vroege herinneringen hadden zonder activatie van de hippocampus (**Bear M. A et al., 2007**). Deze twee bevindingen geven aan dat de bepaalde memory imprint ingebouwd is in het neurale netwerk en de HC maar een tijdelijke rol heeft bij de formatie en bij het oproepen van een bepaalde herinnering.

DEGRADATIE OF RECONSOLIDATIE



Figuur 3: in deze figuur is reactivatie, destabilisatie, degradatie en reconsolidatie van geheugen weergegeven (**Stickgold R. et al. 2005**)

Na eerder beschreven geheugenvormende processen is het zo dat een memory imprint opgeroepen kan worden. Als een herinnering opnieuw opgeroepen wordt (reactivatie) kan er enkel door het oproepen hiervan **destabilisatie** optreden. Dit destabilisatieproces houdt in dat een geheugen imprint gevoelig wordt gemaakt voor wijziging of degradatie. Hierna volgt het **reconsolidatie** proces. Consolidatie en reconsolidatie werken via dezelfde reeks van fysiologische processen (**Shaffery et al. 2002, Suzuki A. et al. 2004**). Dit deelproces is nodig omdat enkel de (re)activatie van een geheugen imprint deze kan doen degraderen of wijzigen. Deze degradatie blijkt uit experimenten met ratten waarbij een bekend doolhof doorlopen werd met of zonder farmacologische manipulatie door propranolol. Wanneer de opslag van geheugen en dus ook de reconsolidatie door het middel van propranolol geblokkeerd werd na activatie en destabilisatie van de memory imprint, steeg het aantal fouten op de doolhoftest (**Przybylski J. et al. 1999**). Deze bevinding geeft aan dat door de leerblokkade de herinnering gedegradeerd werd in plaats van gereconsolideerd. Normaliter kan na destabilisatie ook het **degradeer** proces in werking treden. Dit houdt in dat een memory imprint ontoegankelijk wordt gemaakt voor oproepen of compleet verwijderd wordt. (**Stickgold R. 2005**)

Dit geheugenmodel kan ons beter doen begrijpen welke processen er plaatsvinden tijdens de formatie van nieuwe memory imprints en biedt ook een target om onderzoek mee uit te voeren. Op basis van bovenstaand model kan het effect op het geheugen van een bepaalde manipulatie voorspeld worden.

GEHEUGEN EN SLAAP

GEHEUGENCONSOLIDATIE: GEDRAGSEXPERIMENTEN

Niet elke soort informatie is nuttig om op te slaan en te consolideren tijdens slaap (**Stickgold R. et al. 2005**). Daarom wordt geselecteerd door het brein wat belangrijke informatie is. Het slapende brein weet welke prikkels belangrijk zijn en weet dit door twee verschillende processen. Deze selectie kan gebeuren door interferentie en door een mechanisme dat de consolidatie van belangrijke imprints stimuleert. Interferentie of stimulatie van geheugen(re)consolidatie kan door een ecologisch belangrijke stimulus plaatsvinden. Studies laten zien welke processen hierbij betrokken zijn door farmacologisch stimulatie en interferentie van geheugenopslag te bewerkstelligen.

INTERFERENTIE EN STIMULATIE VAN GEHEUGENCONSOLIDATIE DOOR ECS (ELECTRO-CONVULSIVE SHOCKS) EN FARMACOLOGISCHE STOFFEN

Al halverwege vorige eeuw is er aangetoond dat de verbeter-fase essentieel is voor resistentie tegen interferentie. Als ECS, ofwel sterke elektrische stimulatie van het brein wordt toegediend is de opslag van informatie in het geheugen gestoord. Er is een retroactief effect, prikkels die eerder waargenomen zijn, worden namelijk niet meer opgeslagen (**Duncan C.P. 1949**). Pas na 6 uur is de geheugen imprint ongevoelig voor interferentie (**Duncan C.P. 1949**). Bij de reconsolidatie (waarbij dezelfde fysiologische processen betrokken zijn als bij reguliere

consolidatie (**Shaffery et al. 2002, Suzuki A. et al. 2004**) is ook interferentie gevonden. Reconsolidatie en consolidatie werden farmacologisch geblokkeerd door acetylcholine- en noradrenalinereceptorantagonisten (**Przybyslawski J. et al. 1999, Bocciaa M.M. et al. 2004**). De gevoeligheid voor deze receptorantagonisten geeft aan dat geheugen consolidatie gemoduleerd wordt door o.a. acetylcholine en noradrenaline (**Stickgold R. 2005**). Door farmacologisch beïnvloeden van de NMDA receptor met een agonist kan reconsolidatie gestimuleerd en degradatie voorkomen worden (**Nader, K. 2005**). De positieve en negatieve modulatie van geheugenconsolidatie gevonden door de bovenstaande agonisten en antagonist en het effect van de ECS laten zien dat consolidatie gemoduleerd wordt door neurotransmitters en elektrische signalen. Deze signalen zijn een bepaalde tijd (>6 uur) gevoelig voor interferentie en prikkels die stimulatie van geheugenconsolidatie bevorderen.

INTERFERENTIE EN STIMULATIE VAN GEHEUGENCONSOLIDATIE DOOR EEN ECOLOGISCH BELANGRIJKE PRIKKEL

Interferentie treedt normaliter op basis van een ecologisch belangrijke prikkel. Een experiment waarbij mensen een korte motorische taak moesten trainen en uitvoeren voor en na slaap, liet zien dat er na slaap verbetering was van de prestaties. Echter bij interferentie door leren van een andere motortaak tijdens de verbeter fase (10 minuten – 6 uur) werd er slechter gepresteerd op de eerder geleerde taak vergeleken met de situatie zonder interferentie. Dit effect werd veroorzaakt door minder geheugenconsolidatie tijdens de slaap (**Walker M.P. et al. 2003**). Er was dus een negatief effect door de prikkel van interferentietraining op de geheugenconsolidatie voor de originele taak.

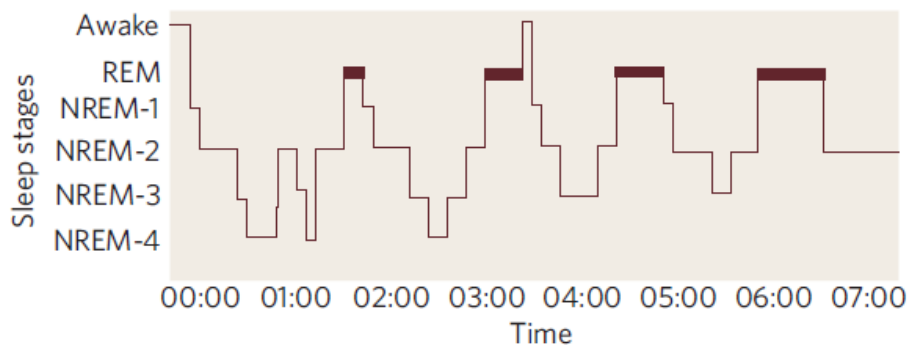
Een stimulatie van de geheugenconsolidatie, is gevonden bij het semantisch geheugen (**Tucker M.A. et al. 2011**). Menselijke proefpersonen hadden na slaap betere prestaties op een visuele associatie test. Dit is een test voor het semantisch geheugen. De training werd 's ochtends of 's avonds gegeven. Tijdafhankelijke consolidatie en consolidatie tijdens slaap werden door het trainen en testen op verschillende tijden ontkoppeld in dit experiment. Ongeacht op welke tijd van de dag de slaapfase zich bevond was er een slaapafhankelijke toename van de semantische geheugenprestaties. Echter, als er een beloning werd gekoppeld in de vorm van een geldbedrag aan goede score op de test, werd een grotere toename van de prestaties op de test na slaap gemeten. De positieve invloed van slaap door geheugenconsolidatie was dus afhankelijk van een geanticiperde beloning. Concluderend valt te zeggen dat slapen door consolidatie, geheugen verbetert op korte termijn afhankelijk van mechanismen die de relevantie van de prikkel coderen (**Tucker M.A. et al. 2011, Walker M.P. et al. 2003**). De verbeteringen die tijdens slaap bij geheugen optreden door consolidatie zijn dat geheugen ongevoeliger wordt voor interferentie en dat betere prestaties worden gemeten op geheugentaken. Het slapende brein weet welke informatie belangrijk is om te verwerken op basis van de fysiologische staat van de proefpersoon tijdens en tot 6 uur na het waarnemen van de prikkels (**Bocciaa M.M. et al. 2004, Nader, K. 2005, Duncan C.P. 1949, Przybyslawski J. et al. 1999**).

GEHEUGENCONSOLIDATIE: FYSIOLOGISCHE EN GEDRAGSEXPERIMENTEN

Tijdens slaap treden er allerlei fysiologische processen op die overdag niet of in mindere mate gebeuren. Door fysiologische en gedragsexperimenten wordt geheugenconsolidatie verondersteld tijdens slaap. Hieronder worden de verschillende slaapfasen besproken en de

experimenten die de opslag van informatie in het geheugen tijdens de verschillende slaapfasen aantonen.

GOLVEN EN SLAAPFASEN



Figuur 4: Tijdens slaap worden verschillende fases onderscheiden: REM (rapid eye movement) slaap en verschillende niveaus van NREM slaap. NREM gaat naar steeds dieper tot SWS (slow wave sleep) (SWS = NREM 3,4). NREM en REM wisselen elkaar af tijdens slaap (Stickgold R. 2005).

Het onderscheid tussen de verschillende slaapfasen gebeurt op basis van de eigenschappen van de verschillende golven (amplitude en frequentie) die tijdens het EEG (elektro-encefalografie) worden waargenomen. Van NREM1 tot NREM 4 worden de golven steeds langzamer en de amplitude hoger. NREM 3 en 4 worden dan ook wel omschreven als SWS (slow wave sleep). (Bocchia M.M. et al. 2004). Het verloop van slaap begint met NREM-1. Deze gaat naar NREM 4, en daarna wordt er van NREM 4 weer naar NREM-1 gegaan, en vindt de eerste REM slaapfase plaats. Naar gelang er meer geslapen wordt neemt de hoeveelheid REM slaap ook toe (figuur 4) (Stickgold R. 2005).

CONSOLIDATIE TIJDENS NREM SLAAP

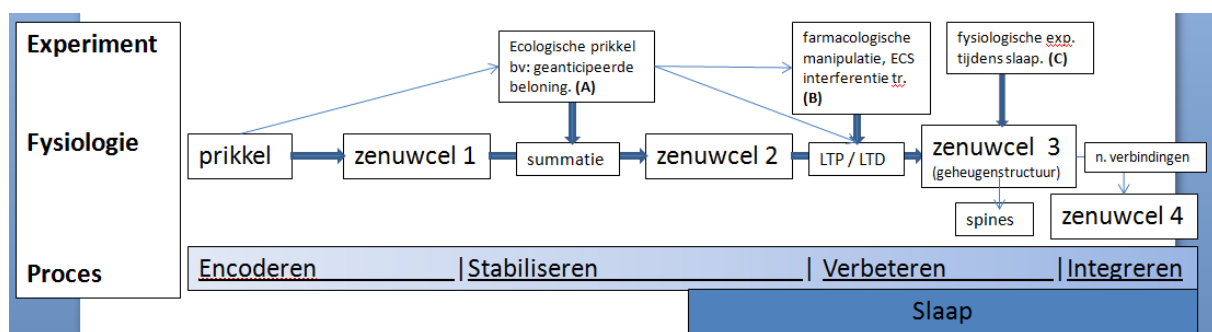
Een waarneming die geheugenconsolidatie tijdens NREM slaap aannemelijk maakt is dat er tijdens SWS op het EEG sleepspindles en hippocampal sharp wave ripples worden waargenomen (Ramadan W. et al. 2009). Deze sleep ripples worden veroorzaakt door communicatie tussen de cortex en de amygdala (Schabus M. et al. 2004). De hippocampal sharp wave ripples worden veroorzaakt door de hippocampus (Ramadan W. et al. 2009). Dit zijn structuren die betrokken zijn bij het geheugen (Ghilardi M. et al. 2000). Bij ratten is een toename van de sharp wave ripples na een doolhof test (semantisch geheugen) waargenomen (Ramadan W. et al. 2009). Er is dus meer activatie van de hippocampus tijdens slaap ten gevolge van geheugentraining. Bij een experiment met mensen waarbij woorden onthouden moesten worden is een correlatie gevonden tussen het aantal onthouden woorden en het aantal sleepspindles (Ramadan W. et al. 2009). Dit suggereert dat sleepspindles betrokken zijn bij de consolidatie van semantisch geheugen. Er is actieve communicatie tussen hersenstructuren en activatie van hersenstructuren die betrokken zijn bij geheugen tijdens NREM 3,4 slaap. Acetylcholine is verlaagd tijdens SWS in de hippocampus vergeleken met overdag. Als bij mensen de cholinerge activiteit verhoogd wordt tijdens SWS wordt de consolidatie van semantisch geheugen bij een word pair test geblokkeerd (Gais S. & Born J. 2004). De verlaagde cholinerge activiteit is kennelijk een goede omstandigheid voor het consolideren van geheugen. Op basis van deze bevindingen is te concluderen dat er geheugenconsolidatie is tijdens NREM slaap, en dat de lage cholinerge activiteit tijdens NREM slaap hierbij een rol speelt.

CONSOLIDATIE TIJDENS REM SLAAP

Een bevinding die geheugenconsolidatie tijdens REM slaap aannemelijk maakt is dat ratten die blootgesteld zijn aan een verrijkte omgeving (een grotere kooi met meer objecten) meer zif-268 gen expressie hebben tijdens REM slaap (**Ribeiro S. et al. 1999**). Het zif-268 gen is betrokken bij neuroplasticiteit en wordt onder invloed van LTP tot expressie gebracht (**Shaffery et al. 2002**). Er is dus meer neuroplasticiteit tijdens REM slaap ten gevolge van een verrijkte omgeving. Deze toename van neuroplasticiteit is ook wat verwacht wordt, aangezien een verrijkte omgeving voor meer prikkels zorgt die vervolgens gecodeerd en daarna opgeslagen worden. Als geheugenconsolidatie tijdens de slaap plaatsvindt, zou je inderdaad verhoogde neuroplasticiteit verwachten. Daardoor lijkt REM slaap betrokken bij consolidatie bij ratten.

Bij mensen zijn er casereports van beschadigingen aan de hersenstam. Deze mensen hebben soms geen REM slaap meer (**Vertes R.P. et al. 2000**). Bij mensen die bepaalde soorten antidepressiva gebruiken is er ook minder tot geen REM slaap (**Vertes R.P. et al. 2000**). Echter wordt bij mensen met minder of geen REM slaap geen verminderd semantisch geheugen gevonden, ondanks dat REM slaap betrokken is bij het ruimtelijk semantisch geheugen van ratten. (**Vertes R.P. et al. 2000, Shaffery et al. 2002**). Een afname of verandering van de activatie die plaatsvindt tijdens REM slaap hoeft niet altijd te leiden tot lagere geheugenprestaties. Dit is tegenstrijdig met de vinding die suggereert dat er een bepaalde processing tijdens REM slaap is bij ratten. Een andere vinding die pleit voor geheugenconsolidatie tijdens REM slaap is dat er een replay van signalen wordt waargenomen (**Louie K. & Wilson M.A., 2001**). Hierbij wordt een signaal dat overdag heeft plaatsgevonden herhaald. De metingen werden gedaan aan neuronen in de hippocampus bij ratten die een repetitieve doolhof test deden. Soortgelijke activatie patronen werden tijdens slaap en overdag gemeten bij mensen (**Louie K. & Wilson M.A., 2001**). Deze replay geeft volgens de onderzoekers aan dat het signaal van overdag nog een extra keer afgespeeld wordt tijdens slaap. Deze replay kan een indicatie van geheugenconsolidatie tijdens slaap zijn. Het is op basis van tegenstrijdige resultaten niet duidelijk of er bij mensen tijdens REM slaap geheugenconsolidatie is. Het ontbreken van rem slaap bij mensen lijkt geen duidelijke geheugeneffecten te hebben.

DISCUSSIE



| | |
|---|---|
| A | Tucker M.A. et al. 2011, Walker M.P. et al. 2003 |
| B | Bocchia M.M. et al. 2004, Nader, K. 2005, Duncan C.P. 1949, Przybyslawski J. et al. 1999 |
| C | Louie K. & Wilson M.A., 2001, Ramadan W. et al. 2009, Stickgold R. & Walker M. 2004, Vertes R.P. et |

| |
|--|
| al. 2000, Ribeiro S. et al. 1999, Shaffery et al. 2002 |
|--|

Figuur 5: Een schematisch overzicht van: de slaap & geheugenconsolidatieexperimenten, fysiologische processen en het geheugenmodel. Bij de gedragsexperimenten werd de invloed van de manipulatie op fysiologie aangegeven door een pijl. Door de onzekerheid bij de manipulaties zijn bij experiment kleinere pijltjes getrokken. Deze kleine pijltjes geven mogelijke manieren van invloed aan. Bij de fysiologische experimenten wordt het proces wat bekeken wordt aangegeven door een brede pijl.

GEDRAGSEXPERIMENTEN

Gedragsexperimenten die procedureel geheugen testen hebben niet altijd significant resultaat (**Caithness G et al. 2004, Vertes R.P. 2004, Vertes R.P. et al. 2000**). Er wordt op basis van de negatieve resultaten de conclusie getrokken dat er geen consolidatie van geheugen tijdens slaap aantoonbaar is, terwijl de positieve resultaten natuurlijk niet genegeerd kunnen worden. Een verschil tussen beide experimenten (**Tucker M.A. et al. 2011, Caithness G et al. 2004**) is dat bij het experiment waarbij consolidatie werd gevonden er een beloning gekoppeld werd aan een goede score. Er wordt daarom geconcludeerd dat (belangrijke) memory imprints voornamelijk geconsolideerd worden. (**Tucker M.A. et al. 2011, Walker M.P. et al. 2003**). Een beperking van de gedragstesten beschreven in deze scriptie is dat er binnen 24 uur getest wordt. Hierdoor wordt maar een deel van het geheugen getest. De langetermijneffecten van geheugenconsolidatie tijdens slaap worden niet gemeten. Bij ECS en farmacologische manipulaties (**Bocchia M.M. et al. 2004, Nader, K. 2005, Przybylski J. et al. 1999, Gais S. & Born J. 2004**) wordt resistentie tegen interferentie getest van het geheugen en stimulatie van geheugenconsolidatie uitgevoerd die normaal niet gebeurt. Er is sprake van een niet natuurlijke manipulatie, Dit soort manipulaties zijn nodig om aan te tonen hoe het systeem werkt, maar geven niet een natuurlijk gevolg van de informatieverwerking aan.

FYSIOLOGISCHE EXPERIMENTEN

Bij de fysiologische experimenten wordt een duidelijk beeld gepresenteerd van slaap als goede fase voor geheugenconsolidatie. Tijdens SWS is consolidatie van semantisch geheugen aangetoond. Cholinerge activiteit speelt een aantoonbare rol, want door het verhogen van acetylcholine tijdens de slaap vond een duidelijke afname van de geheugenprestaties plaats (**Gais S. & Born J. 2004**). Ook het EEG liet activatiepatronen zien die memory processing tijdens SWS aannemelijk maken. Dit wordt geconcludeerd op basis van communicatie tussen structuren (**Bennington J.H. et al. 1995, Bocchia M.M. et al. 2004**) die betrokken zijn bij het geheugen en de replay van signalen overdag tijdens slaap (**Louie K. & Wilson M.A., 2001**). Tijdens REM slaap blijkt er grote neuroplasticiteit te zijn in reactie op een verrijkte omgeving. Dit suggereert dat er meer consolidatie is van geheugen tijdens de REM slaap. Echter bij mensen met minder REM slaap door een beschadiging aan de hersenstam of antidepressieve medicatie zijn er geen afgenomen geheugen en cognitieve prestaties gevonden. Dit zou een soort afhankelijk verschil kunnen zijn tussen ratten en mensen. Echter kan het ook zijn dat de processing tijdens REM slaap geen vereiste is voor de geheugenconsolidatie, maar normaliter wel bij consolidatie betrokken is, bijvoorbeeld voor lange termijn opslag. Dit zou verklaren waarom er geen acuut verminderde prestaties gemeten worden maar waarom er wel meer activiteit tijdens REM slaap is ten gevolge van een geheugentaak (**Schabus M. et al. 2004**). Er

worden dan ook lange termijn effecten gehypothetiseerd van REM slaap, deze zijn nooit gemeten, maar die zouden deze inconsequentie kunnen verklaren. **(Vertes R.P. et al. 2000)**. Ook een mogelijkheid is dat op het EEG geen REM slaap meer gezien wordt door een effect van antidepressieve medicatie, maar dat de functionele geheugenprocessen tijdens REM slaap nog wel gebeuren.

CONCLUSIE

Dit literatuuronderzoek toont aan dat er duidelijk bewijs is voor de hypothese dat geheugenconsolidatie tijdens slaap optreedt.

Deze geheugenconsolidatie heeft twee consistent aantoonbare gedragseffecten. De geheugenprestaties zijn verhoogd en de resistentie tot interferentie die leidt tot degradatie of afgenomen geheugenconsolidatie neemt toe. Verder wordt "belangrijke" informatie verwerkt en er kan ook nieuw inzicht verworven worden.

Fysiologische experimenten tonen aan dat het brein tijdens slaap in een andere fysiologische toestand is dan de wakkere toestand. Er vindt communicatie plaats tussen hersengebieden die betrokken zijn bij geheugenwerking en activatie van structuren die essentieel zijn voor opslag van geheugen. Het veranderen van deze activatie door de fysiologische toestand te veranderen tijdens slaap, door slaapdeprivatie of farmacologisch ingrijpen, heeft negatieve effecten op geheugenconsolidatie. Tenslotte is er ook een duidelijk bewijs dat veranderingen tijdens de wakkere periode een effect op fysiologische processen tijdens slaap heeft.

VERVOLGONDERZOEK

Als vervolgonderzoek stel ik voor om verder te gaan bij de hiaten in de kennis die er nu zijn.

-Door gedragsonderzoek is al aangetoond dat er consolidatie tijdens SWS slaap is maar er is nog twijfel over wat er gebeurt tijdens REM slaap.

-Korte termijn effecten van geheugenconsolidatie tijdens slaap zijn aangetoond, echter onbekend is wat de lange termijn effecten zijn.

-Er is onbekend welke gebieden en processen er precies betrokken zijn bij welk deelproces van consolidatie van de verschillende soorten geheugen.

Om meer te weten te komen over de precieze mechanismen zouden er specifiekere soorten manipulatie met neurotransmitters moeten plaatsvinden, waarbij alleen een bepaald gebied in vivo gestimuleerd wordt. Dat zou bijvoorbeeld kunnen door TMS (transcranial magnetic stimulation) toe te passen. TCS kan lokaal worden toegediend en is daardoor een veel minder ingrijpende stimulatie dan ECS. Bij TCS zou door een hersengebied te activeren bij mensen gevonden kunnen worden welk hersengebied bij welke soort geheugen consolidatie betrokken is. Verder zouden nieuwe vormen van imaging gebruikt kunnen worden, zoals fMRI waarin een afgeleide van activatie van weefsels wordt waargenomen, echter zitten hier voorlopig nog allerlei beperkingen aan zoals: grootte van de machine, snelheid van de scan en geluidproductie. Ook zou de expressie van het neuroplasticiteit gen zif-268 over de tijd bepaald kunnen worden

om meer inzage te krijgen wanneer en hoe consolidatie plaatsvindt tijdens REM slaap. Meer onderzoek naar vindingen die al zijn gedaan zou moeten leiden tot inzicht hoe de consolidatie specifiek werkt: welke gebieden betrokken zijn en welke reeks van fysiologische processen consolidatie tot gevolg heeft. Het uiteindelijke doel is om de werking van het geheugen van de prikkel tot aan de opslag en integratie te begrijpen. Er is al veel onderzoek gedaan binnen de huidige mogelijkheden van de technologie. Echter om specifiek bij mensen te kijken naar wat er gebeurt, zit men aan beperkingen. Zo kunnen er geen ingrijpende experimenten gedaan worden en is men afhankelijk van technologische ontwikkelingen om non-invasief te manipuleren en data te verzamelen.

IMPLICATIES

De besproken studies laten zien dat slaap belangrijk is voor de verwerking van de prikkels overdag en de opslag van informatie. De lagere geheugenprestaties bij slaapdeprivatie laten zien dat er voldoende tijd voor slaap moet blijven, en dat er grenzen zijn aan de trend van de laatste jaren waarin de slaapduur steeds korter wordt (**Daan S. et al. 1984**). Buiten dat de geheugenprestaties afnemen kan er ook een langer schadelijker effect zijn als mensen niet genoeg slapen. Slaap is een fase waarin essentieel herstel plaatsvindt (**Daan S et al. 2003, Bennington J.H. et al. 1995**).

De informatieverwerking tijdens slaap is belangrijk en verstoringen van slaap kunnen oorzaak zijn van leerproblemen.

REFERENTIES

Alberini C.M.: Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci.* 28, 51–56, 2005

Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P.: *Molecular Biology of the Cell* (4th ed.), Section: Single Neurons Are Complex Computation Devices". Garland Science. Ch. 11, 2002

Bear M. A., Paradiso M. F., Connors B.W.: *Neuroscience: Exploring the Brain*. Lippincott Williams & Wilkins. 718, 2007

Bennington J.H.: Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep *Progress in neurobiology*. *Progress in Neurobiology* Vol. 45, 347 to 360, 1995

Bocchia M.M., Acosta G.B., Blakea M.G., Barattia C.M.: Memory consolidation and reconsolidation of an inhibitory avoidance response in mice: effects of i.c.v. injections of hemicholinium-3. *Neuroscience*. 124, 735–741, 2004

Bontempi B., Laurent-Demir C., Destrade C., Jaffard R: Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* 400, 671-675, 1999

Caithness G., Osu R., Bays P., Chase H., Klassen J., Kawato M., Wolpert D. M., Flanagan J. R.: Failure to consolidate the consolidation theory of learning for sensorimotor adaptation tasks. *J. Neurosci.* 24, 8662-8671, 2004

Cooke S.F., Bliss T.V.: Elasticity in the human central nervous system". *Brain.* 129, 1659-73, 2006

Daan S., Barnes B. M., Strijkstra A. M.: Warming up for sleep? Ground squirrels sleep during arousals from hibernation. *Neuroscience Letters.* 128, 265-268, 2003

Daan S., Beersma DG., Borbély AA.: Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 246: 161-183, 1984

Duncan C.P.: The retroactive effect of electroshock on learning. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 42, 32-44, 1949

Ferry B., Roozendaal B., McGaugh J.: Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biol Psychiatry.* 46, 1140-1152, 1999

Fischer S., Born J.: Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *Journal of Experimental Psychology Learning, Memory, and Cognition.* 35, 1586-1593, 2009

Gais S., Born J.: Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 2140-2144, 2004

Ghilardi M., Ghez C., Dhawan V., Moeller J., Mentis M., Nakamura T., Antonini A., Eidelberg D.: Patterns of regional brain activation associated with different forms of motor learning. *Brain Res.* 871, 127-145, 2000

Louie K., Wilson M.A.: Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron.* 29, 145-156, 2001

Matsuzaki M., Honkura N., Ellis-Davies G. C. R., Kasai H.: Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature.* 429, 761-766, 2004

Nader, K.: Double dissociation of the mechanisms mediating the induction of reconsolidation from those mediating the expression of a conditioned response. *Behavioural Pharmacology.* 16, s1, 2005

Nader K.: Memory traces unbound. *Trends Neurosci.* 26, 65-72, 2003

Przybylski J., Roulet P., Sara S.J.: Attenuation of emotional and non emotional memories after their reactivation: role of β adrenergic receptors. *J. Neurosci.* 19, 6623-6628, 1999

Purves D., Augustine G. J., Fitzpatrick D., Katz L.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., W.S.M Sunderland: *Neuroscience* 2nd edition. Sinauer Associates. 270-326, 2001

Ramadan W., Eschenko O., Sara S.J.: Hippocampal Sharp Wave/Ripples during Sleep for Consolidation of Associative Memory. *PLoS ONE.* 4, e6697 2009

Ribeiro S., Goyal V., Mello C.V., Pavlides C.: Brain gene expression during REM sleep depends on prior waking experience. *Learn. Mem.* 6, 500–508, 1999

Schabus M., Gruber G., Parapatics S., Sauter C., Klösch G., Anderer P., Klimesch W., Saletu B., Zeitlhofer J.: Sleep Spindles and Their Significance for Declarative Memory Consolidation. *Sleep Physiology.* 27, 1479-1485, 2004

Shaffery J.P., Sinton C.M., Bissette G., Roffwarg H.P., Marks, G.A.: Rapid eye movement sleep deprivation modifies expression of long-term potentiation in visual cortex of immature rats. *Neuroscience.* 110, 431–443, 2002

Stickgold R.: Sleep-dependent memory consolidation. *Nature.* 437, 1272-1278, 2005

Stickgold R., Walker M.P.: Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *TRENDS in Neurosciences.* 28, 8, 2005

Stickgold R., Walker M.P.: To sleep, perchance to gain creative insight? *TRENDS in Cognitive Sciences.* 8, 88-100, 2004

Suzuki A., Josselyn S.A., Frankland P.W., Masushige S., Silva A. J., Kida S.: Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J. Neurosci.* 24, 4787–4795, 2004

Tucker M.A., Tang S.X., Uzoh A., Morgan A., Stickgold R.: To Sleep, to Strive, or Both: How Best to Optimize Memory. *PLoS ONE.* 7, e21737, 2011

Vertes R.P.: Memory consolidation in sleep, Dream or Reality. *Neuron.* 44, 135–148, 2004

Vertes R.P., Eastman, K.E.: The case against memory consolidation in REM sleep. *Behavioral and Brain Sciences.* 23, 867–876, 2000

Walker M.P. Brakefield T., Allan Hobson J., Stickgold R.: Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature.* 425, 616–620, 2003