



Memory Processing in and out of Sleep
R. Cox

Memory Processing in and out of Sleep - Roy Cox

Nederlandse samenvatting

In de afgelopen jaren heeft wetenschappelijk onderzoek onmiskenbaar aangetoond dat slaap de prestaties van het langetermijngeheugen positief beïnvloedt. In het geval van episodisch geheugen, dat zorgdraagt voor het verbinden van de verschillende aspecten van een gebeurtenis, betekent dit doorgaans dat er minder wordt vergeten als in het interval tussen leren en testen een periode met slaap zit. Dat effect wordt doorgaans toegeschreven aan de reactivering van geheugensporen in het brein tijdens slaap: patronen van hersenactiviteit die plaatsvinden op het moment van leren keren spontaan terug wanneer het brein in slaap is. Zulke reactivering kan leiden tot sterkere verbindingen tussen zenuwcellen, een proces dat consolidatie wordt genoemd. Bovendien kan reactivering er mogelijk aan bijdragen dat episodische geheugensporen zich verplaatsen of reorganiseren van een tijdelijke opslag in de hippocampus, naar een stabielere en permanente opslag in de neocortex.

Voor zulke 'reorganisatietheorieën' van het geheugen wordt het samenspel tussen verschillende periodieke hersengolven van groot belang geacht. Zogeheten *slow oscillations* (SOs), *sleep spindles*, en *ripples* zijn bij eerdere studies alle in verband gebracht met het functioneren van het geheugen. Echter, het merendeel van de kennis over slaap-gerelateerde geheugenconsolidatie is afkomstig uit proefdieronderzoek. Hoe het menselijk brein informatie herverwerkt tijdens de slaap en het belang van genoemde hersengolven daarbij is relatief onbekend. Het belangrijkste doel van dit proefschrift was dan ook om in meer detail in te gaan op mogelijke neurale mechanismen van *system-level memory consolidation* bij de mens. Daarnaast is gekeken naar het verloop van specifieke geheugenaspecten gedurende slaap- en waakintervallen, en naar de rol van SOs voor het verwerken en leren van nieuwe informatie tijdens slaap.

In hoofdstuk 2 onderzochten we of het belang van *sleep spindles* voor het geheugen afhangt van de aanwezigheid van SOs tijdens diepe slaap. We zagen dat geheugenprestaties na een middagdutje samenhangen met het voorkomen van *sleep spindles* in diepe slaap. Tijdens lichte slaap, waarin geen SOs optreden, was deze relatie niet aanwezig. Dat is opmerkelijk aangezien het lichte slaapstadium juist bekend staat om de aanwezigheid van *spindles*. Bovendien vonden we een hogere *spindle* dichtheid in de diepe vergeleken met lichte slaap, terwijl andere kenmerken van *spindles* onveranderd bleven. Deze bevindingen suggereren dat SOs, die uitsluitend in diepe slaap voorkomen, vereist zijn om *spindles* hun taak binnen het proces van geheugenconsolidatie uit te laten oefenen.

Hoofdstuk 3 ging dieper in op SOs en de coördinerende rol die ze hebben. We zagen dat snellere hersenactiviteit, zoals *sleep spindles* en *gamma* activiteit, onder sterke invloed van de SO fase staat. Daarnaast zagen we dat SOs ook de neurale communicatie tussen hersengebieden reguleren, door het moduleren van fase relaties in de *spindle* frequentie band en *spindle-gamma* interacties. Deze

bevindingen tonen aan dat er tijdens diepe slaap effectieve communicatielijnen in het brein zijn, wat een essentiële voorwaarde is voor het vormen van stabiele neocorticale geheugenrepresentaties, waar veel *system-level consolidation* theorieën vanuit gaan. Bovendien zagen we dat verreweg de meeste van deze effecten beperkt waren tot kleinere gebieden in het brein, wat aangeeft dat slaap geen globale brein staat is maar ook lokale aspecten kent.

In hoofdstuk 4 werden *spindles* nogmaals onder de loep genomen. We onderzochten de hypothese dat lokaal actieve *spindles* een weerspiegeling zijn van de reactivering van specifieke geheugenpatronen. Deelnemers aan het onderzoek bestudeerden combinaties van woorden en locaties die werden aangeboden in het linker of rechter visuele veld. Bovendien werd iedere groep van links- of rechts-aangeboden woorden geleerd terwijl proefpersonen een unieke geur kregen te ruiken. Tijdens een daaropvolgende slaapgelegenheid boden we opnieuw een van de eerdere geuren aan om selectief de daarmee geassocieerde herinneringen op te roepen. Doordat informatieverwerking afkomstig uit een visueel hemiveld door contralaterale posterieure hersengebieden gebeurt, verwachtten we dat deze netwerken zouden reageren op de geur stimuli. Het bleek dat *spindle* amplitude en dichtheid inderdaad symmetrisch gelateraliseerde responspatronen vertoonden, wat consistent is met het idee dat *spindles* de lokale reactivering of herverwerking van het geheugen weergeven.

Hoofdstuk 5 onderzocht het verloop over tijd van verschillende aspecten van het episodisch geheugen, en de rol die slaap daarin heeft. Om preciezer te zijn, vroegen we ons af hoe de invloed van context op het ophalen van informatie afhangt van tijd en slaap. We gaven proefpersonen de opdracht om woorden te leren die werden gepresenteerd met een unieke achtergrondfoto. Later vroegen we hen de woorden op te halen terwijl de oorspronkelijke of een veranderde contextuele foto werd getoond. Het ophalen gebeurde op twee momenten: een onmiddellijk na het leren, en een tweede keer na een interval dat bestond uit voornamelijk slaap, voornamelijk waken, of beide (in twee volgorde). We zagen dat de aanwezigheid van dezelfde context een groot positief effect had op het geheugen, maar dat dit contextuele effect afnam over de tijd. Deze decontextualisatie werd echter niet beïnvloed door slaap. Slaap had daarentegen wel een algemeen positief effect op het geheugen, onafhankelijk van de contextuele conditie, zodanig dat slaap gevolgd door waken resulteerde in betere prestaties dan waken gevolgd door slaap. Kortom, slaap stabiliseerde het geheugen, maar droeg niet bij aan het vergeten van contextuele details, bevindingen die van belang zijn voor een beter begrip van wat slaap wel en niet doet.

Tenslotte introduceerden we in hoofdstuk 6 een nieuw algoritme dat in staat is om de fase van SOs in *real-time* te voorspellen. Met behulp van deze techniek onderzochten we of geluidsfragmenten met een neocorticale basis kunnen worden opgeslagen en onthouden tijdens slaap. Op het moment van geluidpresentatie zagen we duidelijke verschillen in hersenrespons voor geluiden die in de SO *up* en

down states werden aangeboden. Bij later testen tijdens waken resulteerden deze geluidscategorieën echter niet meer in afwijkende brein responsen. Deelnemers lieten evenmin een voorkeur blijken voor bepaalde geluiden. Samengenomen geven deze bevindingen aan dat SOs van groot belang zijn voor de onmiddellijke informatieverwerking, maar dat deze effecten van korte duur zijn. De mogelijkheid tot het leren van nieuwe informatie tijdens de slaap lijkt dus beperkt.

Samenvattend geeft dit proefschrift aanwijzingen dat menselijke hersensignalen een aantal essentiële kenmerken hebben om *system-level consolidation* tijdens de slaap mogelijk te maken. Zowel *slow oscillations* als *spindles* spelen hierbij een cruciale rol. *Slow oscillations* zijn daarnaast van belang voor het verwerken van nieuw aangeboden informatie, hoewel ze niet aantoonbaar relevant zijn voor het daadwerkelijk leren van nieuwe informatie tijdens de slaap. Tenslotte toont dit proefschrift aan dat er ook aspecten aan het episodische geheugen zijn, zoals contextuele, die niet specifiek door slaap worden beïnvloed. Er kan worden geconcludeerd dat het slapende brein van de mens complexe interacties tussen verschillende hersengebieden herbergt, en dat dit samenspel van groot belang is voor het dagelijkse functioneren van het geheugen.