

Uykunun Nörobiyolojisi ve Bellek Üzerine Etkileri

Dr. Aygün ERTUĞRUL¹, Dr. Murat REZAKİ²

ÖZET

Amaç: Nöro bilimdeki gelişmeler uyku ve rüya fiziolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamış, uykunun öğrenme ve bellek üzerine etkisine işaret eden çalışmalar son yıllarda hızla artmıştır. Bu gözden geçirmede uyku ve rüyanın nörobiyolojisine ilişkin verilerden yola çıkarak uykunun öğrenme ve bellekle olan ilişkisinin ele alınması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma geriye dönük olarak kaynak taraması şeklinde yapılmış, son 10 yıl içinde yayımlanmış araştırmalar gözden geçirilmiştir. Bu amaçla bu konuda yayımlanmış çalışmalar, 'uyku, nörobiyoloji, bellek, sinaptik plastiklik' anahtar sözcükleri kullanılarak Pubmed arama motoru aracılığıyla taranmış, ulaşılabilen araştırmalar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Önbeynin nöromodülasyonundaki değişiklikler uyku-uyanıklık ve NREM-REM döngülerini davranış, biliş ve bilişsel yetileri etkileyecek şekilde yönlendirmektedir. Hayvan ve insanlarda öğrenme paradigmasının kullanıldığı ve eğitim sonrası uyku yoksunluğunun bellek üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar, uyku dönemlerinin belleğin kalıcılığında önemli olduğunu göstermektedir. Farklı uyku evrelerinin bellek süreçleri üzerine farklı etkileri olduğu bulunmuştur. Bir görüşe göre NREM uykusu deklaratif (açık) belleği, REM ise motor ve örtük belleği geliştirmekte, diğer bir görüşe göre ise farklı uyku evreleri belleğin kalıcılığında birbirlerini tamamlayan ve sıralı şekilde rol almaktadır. Moleküler ve elektrofizyolojik veriler bellek üzerine olan bu etkinin sinaptik plastiklik aracılığıyla olduğuna işaret etmektedir.

Sonuç: Uyku ve rüya fiziolojisiyle ilişkili çalışmalar biliş ve bellek süreçlerini anlamak açısından yol gösterici olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Uyku, rüya, bellek, nörobiyoloji, sinaptik plastiklik

SUMMARY: The Neurobiology of Sleep and Its Influence on Memory

Objective: Recent developments in neuroscience have increased our knowledge of the physiology of sleep and dreaming, and thus the number of studies about the influence of sleep on learning and memory have increased rapidly. In this review the objective is to assess the relationship between sleep and memory considering the evidence regarding the neurobiology of sleep and dreaming.

Method: This is a retrospective literature review and the relevant studies from the last 10 years are included. For this purpose the Pubmed search engine and the key words 'sleep, neurobiology, synaptic plasticity, memory' were used.

Results: Sleep-wake and NREM-REM cycles are accompanied by neuromodulatory influences on forebrain structures that affect behavior, consciousness and cognition. Animal and human studies in which learning paradigms are used to assess the influence of sleep deprivation on memory show the influence of sleep on memory consolidation. Different sleep stages have different effects on memory processes. Some investigators claim that NREM improves declarative memory while REM improves procedural and implicit memory. Other investigators suggest that NREM and REM affect memory in a complementary and sequential way. Molecular and electrophysiological evidence suggests that the influence of sleep on memory is through synaptic plasticity.

Conclusion: Studies about the physiology of sleep and dreaming will help us to understand consciousness and memory better. The reverse is also true: understanding the contribution of sleep stages to memory will help us to determine the advantages of sleep and dreaming in an evolutionary perspective.

Key Words: Sleep, dream, memory, neurobiology, synaptic plasticity

¹Yrd. Doç., ²Doç., Hacettepe Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara.

GİRİŞ

Memeliler için en temel fizyolojik işlevlerden biri olan uykunun ne işe yaradığı yüzyıllardır bilim adamları için araştırma konusu olmuştur. Özellikle farklı bir bilinç hali olarak düşünülen rüyaların neden ve nasıl ortaya çıktığı yaygın merak konusudur. Uyku, genlerden ve hücre içi mekanizmalardan, hareketi, uyarılmışlığı, otonomik işlevleri, davranışı ve bilişsel işlevleri kontrol eden sinir ağlarına kadar biyolojik yapının her düzeyinde kontrol edilen ve biyolojik yapıyı her düzeyde etkileyen bir durumdur. Uzun süreli uykusuzluğun vücudun ısı kontrolünde, beslenme metabolizmasında, bağışıklık sisteminde ve diğer düzenleyici sistemlerde bozulmaya yol açtığı ve uykunun, memelilerin evriminde önemli bir avantaj sağladığı bilinmektedir (Rechtschaffen ve Bergmann 2002).

Moleküler genetik, nörofizyoloji, beyin görüntüleme ve bilişsel nörobilimdeki son gelişmeler uyku ve rüyanın nörobiyolojisiyle ilişkili çalışmalara hız vermiş, uyku sırasında sinir sistemlerinin işleyişindeki değişimlerin beyin ve zihin ilişkisinin anlaşılmasına yol gösterebileceği düşünülmüştür.

İlk defa 200 yıl kadar önce David Hartley'in, rüyanın bellekte bağlantıların oluşumunda rolü olduğunu iddia etmesinin ardından uyku ve rüyanın bellek üzerine olan etkileri tartışma konusu olmuştur (Stickgold ve ark. 2001). Son yıllarda hayvan ve insan üzerine çalışmalar uykunun, belleğin düzenlenmesi ve kalıcılılaşmasındaki rolüne işaret etmektedir.

Bu gözden geçirmede uyku ve rüyanın nörobiyolojisine ilişkin verilerden yola çıkarak öğrenme ve bellekle olan ilişkisinin ele alınması amaçlanmıştır. Bu amaçla son on yılda bu konuda yayımlanmış çalışmalar, 'uyku, nörobiyoloji, bellek, sinaptik plastisite' anahtar sözcükleri kullanılarak Pubmed arama motoru aracılığıyla taranmış, ulaşılabilen araştırmalar değerlendirme kapsamına alınmıştır.

UYKUNUN NÖROBİYOLOJİSİ

Uyku-uyanıklık döngüsü

Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesi rol almaktadır. İnsanlarda uyku-uyanıklık döngüsü Borbely'nin ikili süreç modeli ile açıklanmıştır

(2001). Buna göre uyku-uyanıklık döngüsü, döngüsel etkenler ve homeostatik etkenlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Döngüsel etkenler günün belli dönemlerinde uykuya eğilimin daha fazla ya da daha az olmasını sağlar. Gündüz-gece değişiminin oluşturduğu bu 24 saatlik döngü hipotalamusta iki taraflı olarak bulunan suprakiasmatik çekirdekler aracılığı ile kontrol edilmektedir. Homeostatik uyku dürtüsü ise uyanık olarak geçen zaman arttıkça artar. Uyanık kalınan süre arttıkça endojen uyku verici (somnojen) olarak bilinen adenosin ve çeşitli sitokinlerin ve hormonların, özellikle bazal önbeyinde eşik değerinin üstünde birikecek homeostatik uyku gereksinimini artırdığı bildirilmiştir (Porkka-Heiskanen ve ark. 2000).

Ön hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar aracılığıyla gelen homeostatik bilgi doğrultusunda hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdek (VLPO) uykuyu başlatır. Uyanıklığı lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik, beyinsapından gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik, posterior hipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar sağlamakta, bunların azalması ise uykuyu başlatmaktadır. Beyin sapındaki mezopontin çekirdekler ise uyku sırasındaki NREM-REM döngüsünü kontrol etmektedir (Pace-Schott ve Hobson 2002) (Şekil 1).

REM-NREM döngüsü

Memelilerde uyku, belirli aralıklarla tekrar eden REM ve NREM uykusu olmak üzere iki evreden oluşmaktadır. Bu evreler EEG ile ölçülen beyin elektrik aktivitesi, göz hareketleri ve kas tonusundaki değişiklikler değerlendirilerek belirlenmiştir. Birçok türde NREM uykusu toplam uykunun 4/5'ini oluşturur ve REM uykusu arası dönemler farede 10 dakikadan az, insanda 90 dakika olmak üzere beyin büyüklüğüyle ilişkili olarak değişir (Benington ve Frank, 2003).

Uyku dönemleri ve sinir cevabındaki değişiklikler asetilkolin, norepinefrin, serotonin ve histaminin farklı salıverilmeleri ile yönlendirilmektedir. Uyanıklık sırasında tüm bu nöromodülatörler yüksek seviyede salınırken, REM sırasında serotonin ve norepinefrin salınması en aza iner ve tek başına asetilkolin salınımı baskındır. NREM sırasında ise tüm bu nöromodülatörler göreceli olarak daha düşük seviyede salınmaktadır (Mc Cormick 1992).

TABLO 1. NREM ve REM Dönemlerinin Özellikleri.

	NREM dönemi	REM dönemi
Beyinde nörotransmitter düzeyleri	Norepinefrinerjik, serotonerjik, kolinerjik ve histaminerjik uyarılarda azalma	Kolinerjik uyarılarda artma, norepinefrinerjik, serotonerjik, ve histaminerjik uyarılarda azalma
Beyin bölgesel kan akımı ve metabolizma değişiklikleri	Yaygın azalma	Limbik, paralimbik bölgelerde artış, dorsolateral prefrontal kortekste azalma
EEG özellikleri	Yavaş salınımlar, delta ve sigma dalgaları, uyku içcikleri, K kompleksi	Düşük dalga boylu hızlı etkinlik, teta dalgaları

NREM uykusunun özellikleri

Pozitron emisyon tomografi çalışmaları, NREM sırasında beyinde enerji metabolizmasında REM ve uyanıklığa göre yaygın bir azalma olduğunu göstermiştir (Maquet 2000). NREM sırasında uyanıklığa göre pons, talamus, hipotalamus, kaudat çekirdek, lateral ve medial prefrontal bölgelerde, prefrontal ve paryetal multimodal asosiyasyon kortekslerinde glukoz ve oksijen kullanımında bölgesel azalma olduğu bulunmuş, bu azalmanın NREM'in başlangıcı ve derinleşmesine eşlik ettiği görülmüştür (Bushbaum ve ark. 2001).

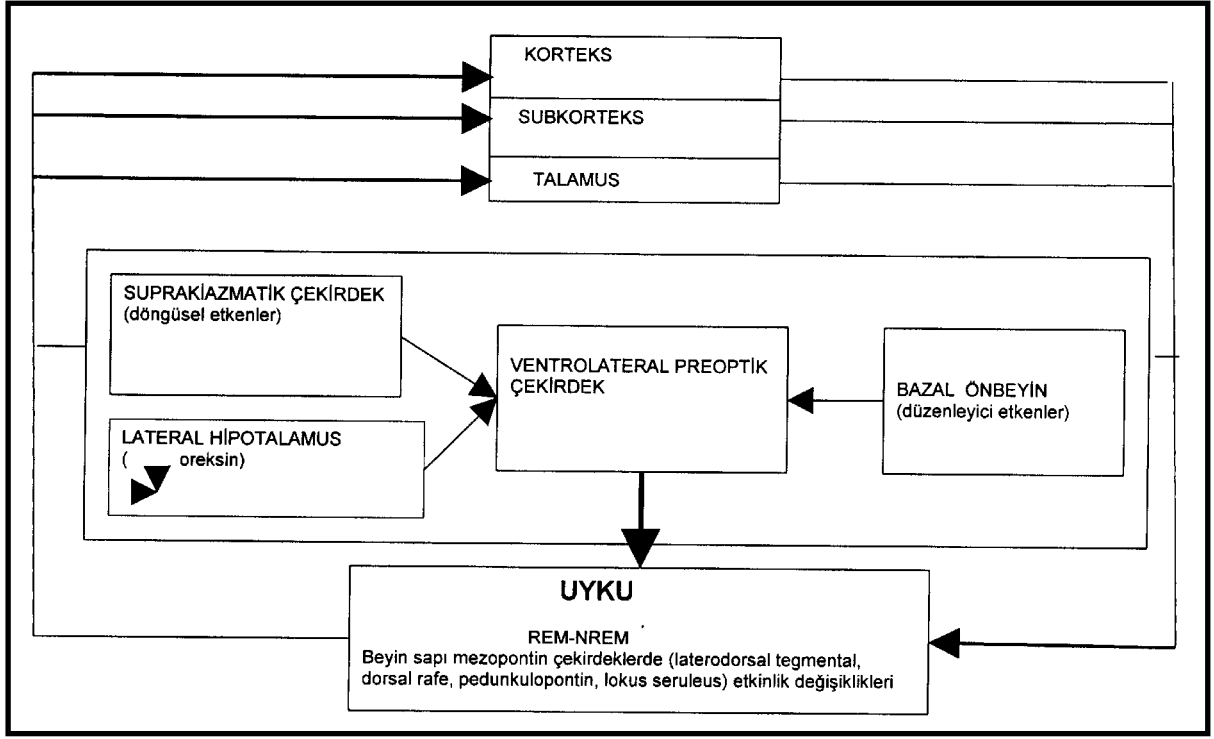
Elektroensefalogram, kortekste ve diğer beyin bölgelerindeki eşzamanlı (senkronize) sinir aktivitesini gösteren delta (0.5-4 Hz) ve sigma (7-14 Hz) frekanslarında yüksek dalga boylu dalgalarından oluşur (Pace-Schott ve Hobson 2002). Delta frekansındaki sinir aktivitesi serebral korteks ve talamustaki nöronların ritmik aktivitesine bağlıdır. Sigma aktivitesinin oluşumu ise talamusun retiküler çekirdeğini, talamik aktarım çekirdeklerindeki talamokortikal nöronları, kortikotalamik nöronları ve talamus ve korteksin intrinsik nöronlarını içeren ağın işleyişine bağlıdır. NREM uyku EEG'sinin oluşumundan kortikotalamokortikal döngünün sorumlu olduğu, delta ve sigma ritmindeki eşzamanlı salınımların ve uyku içciklerinin, serebral korteksten temel alan daha yavaş bir ritim (< 1Hz) ile düzenlendiği belirtilmiştir (Steriade ve ark. 1993, Steriade 1999). Yazarlar, yavaş salınımların depolarizan fazında neokortikal nöronlarda yoğun ateşleme olduğunu ve bunun uzun süreli güçlendirmeyi (long term potentiation) başlatarak sinapsların yeniden düzenlenmesi, plastiklik, ve uyanıklıkta elde edilen bilgilerin kalıcılıştırılması için uyarı oluşturuyor olabileceğini vurgulamışlardır.

REM uykusunun özellikleri

Uyanıklık sırasında olduğu gibi REM sırasında da önbeyin retiküler aktive edici sistem tarafından uyarılmakta ancak uyanıklıktan farklı olarak noradrenerjik, serotonerjik uyarılar azalırken kolinerjik uyarılar baskın duruma gelmektedir (Pace-Schott ve Hobson 2002). REM uykusu sırasında beyinsapı, talamus, amigdala, hipotalamus, anterior singulat ve bazal ganglionlara olan kan akımı artar. Uyanıklıkla karşılaştırıldığında REM döneminde limbik ve paralimbik bölgelerde etkinlik daha fazla iken dorsolateral prefrontal kortekste etkinlikte azalma olduğu gösterilmiştir (Braun ve ark. 1998). Uyku- uyanıklık ile NREM ve REM dönemlerindeki bu farklılıklar bilinçlilik durumunu yorumlamakta önemlidir (Tablo 1).

REM uykusu sırasındaki sinirsel aktivite uyanıklıktakine benzemektedir. EEG'de sinirsel aktivitedeki desenkronizasyonu gösteren düşük dalga boylu, hızlı aktivite mevcuttur (Pace-Schott ve Hobson 2002). Korteksteki piramidal nöronlar tonik olarak uyarılarak düzensiz aralıklarla tek aksiyon potansiyelleri oluştururlar. Hipokampusta da nöronlar tonik olarak depolarize olurlar ve teta frekansında (4-8 Hz) eşzamanlı ritmik aktivite oluştururlar. Bu aktivite şekli kemirgenlerde uyanıklık sırasında araştırma motor davranışı sırasında da gözlenmektedir. Bazı türlerde REM uykusu sırasında yüksek seviyede ponto-genikülo-oksipital (PGO) aktivite görülür. Bu dalgalar ponstan köken alan ve lateral genikülat çekirdek yoluyla oksipital bölgeye ve diğer beyin bölgelerine ulaşan aksiyon potansiyelleri gruplarıdır (Datta 1997). Bu dalgaların rüya sırasındaki hayali duyuusal bilgiyi beyin sapından kortekse taşıma işlevi olduğu düşünülmüştür (Benington ve Frank 2003). Teta ve PGO dalgalarının uzun sü-

ŞEKİL 1. Uykunun Başlamasında Rol Alan Yapılar.



reli güçlendirmenin sağlanmasında rolü olduğu belirtilmektedir.

UYKUNUN PLASTİKLİK VE BELLEK ÜZERİNE ETKİLERİ

Sinaptik plastiklik nöronlar arasındaki sinaptik bağlantılarda ve dolayısıyla nöron ağlarının davranışlarında ortaya çıkan her türlü değişikliği ifade etmektedir. Sinapslarda güçlenme, zayıflama; reseptör proteinlerinde sinaps sonrası sinyal iletim mekanizmalarında, hatta nöron çiftleri arasındaki sinapsların sayı ve dağılımındaki değişiklikler bunlar arasında sayılabilir. Sinir sisteminin en plastik olduğu dönem, gelişimin erken dönemleri olmakla birlikte sinaptik plastiklik yaşam boyu devam eder ve bu, öğrenme ve uzun süreli bellek oluşumunun temel mekanizmasıdır (Benington ve Frank 2003).

Memeli sinir sisteminin erken gelişim evresinde uykunun, plastik süreçleri teşvik ettiği iddia edilmiştir. Yenidoğanlar erişkinlerden daha fazla uyumakta ve uykuyu daha fazla REM döneminde geçirmektedir. REM uykusunun oranı yaşamın ilk yılında hızla azalır ve 10 yaşında erişkin seviyesine ulaşır. Ana rahminde ve pre-

matür bebeklerdeki beyin aktivitesi tamamen REM benzeri durumdadır. Bu bulgular bebek uykusunun memelilerde gelişimsel rolü olduğu düşüncesini akla getirmiştir (Marks ve ark. 1995).

Uyku, kedi yavrularında yaşamın ilk 30 gününde tek gözün kapatılması (monocular deprivation) ile ortaya çıkan kortikal plastikliği artırmaktadır. Kedi yavrularının tek gözlerinin kapatılması ışıklı ortamda açık olan göze gelen uyarılara yanıt veren primer görme korteksi nöronlarında artışa neden olur ve bu oküler dominans plastiklik olarak adlandırılmıştır. Kedi yavrularının tek gözlerinin kapatılmasından sonra 6 saat uyutulmaları ile bu plastikliğin arttığı ve bunun da NREM dönemi uykusu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Frank ve ark. 2001).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise REM uykusu ile benzer ilişki gösterilmiş, REM uykusunun görsel uyarılara eşdeğer bir şekilde kortikal uyarımı ve uzun süreli güçlendirme oluşumunu sağlayabildiği gösterilmiştir (Shaffery ve ark. 2002).

Uykunun sinaptik plastiklik üzerine olan etkilerine ilişkin çalışmaların sonuçları şu şekilde

özetlenebilir: 1) Çeşitli öğrenme görevleri sinaptik plastiklik üzerine etki ederek takip eden uyku dönemini etkiler. 2) Uyku sinaptik plastikliğe bağlı olan öğrenme ve bellek süreçlerinde olumlu etki yaratırken, uykusuzluk bu süreçleri olumsuz etkiler. 3) Sinaptik plastiklik için gerekli olan gen ve proteinlerin sentezi uyku sırasında gerçekleşir. 4) Uyku ve uyku kaybı sinaptik bağlantı yapılarını ve sinaptik gücü etkiler.

Eğitim sonrası REM uyku artışı

Uykunun, belleğin yeniden düzenlenmesi ve kalıcılığında rolüne ilişkin çalışmaların çoğu, rüya ile bağlantısından dolayı REM dönemine odaklanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında bir öğrenme görevi sonrasında uyku, özellikle REM süresinde artış olduğu bildirilmiştir (Siegel 2001). Hayvan çalışmalarında kontrollü bir ortamda hayvana yeni bir ödevin öğretilmesi sonrasında öğrenme ile uyku sürelerinin değişimi incelenmiştir. Sıçanlarda yapılmış çalışmalarda bir ödevin öğretilmesinden değişik süreler sonra REM süresinde artış olduğu bildirilmiştir (Hennevin ve ark. 1995, Smith 1995, Datta 2000). Eğitim sonrası görülen REM uykusundaki artışın özellikle zorlayıcı görevlerin öğrenilmesi sırasında olduğu, basit öğrenme paradigmalarda gözlenmediği ve görevin öğrenilme süreciyle ilişkili olduğu, öğrenme tamamlandıktan sonra ise gözlenmediği bildirilmiştir (Hennevin ve ark. 1995). Bu çalışmaların bazılarında NREM sürelerinde de artış olduğu gösterilmiştir. REM uyku süresinde görülen artışın kimi çalışmalarda eğitimden hemen sonra, kimilerinde belli bir gecikme ile ortaya çıktığı bulunmuştur. Bu süre 'REM uyku penceresi' olarak tanımlanmış ve bu sürenin ve ödevin tipine, hayvanın özelliklerine ve eğitim sırasındaki deneme sayısına bağlı olarak değiştiği vurgulanmıştır (Smith 1995).

İnsanlarda da öğrenme sonrası uyku artışı çalışılmıştır; ancak sonuçlar değişken ve etki, hayvanlarda belirtilenden daha azdır. Birçok çalışmada REM uyku süresinde ve yoğunluğunda artış olduğu bildirilmiştir (Piegneux ve ark. 2001). Bu çalışmaların bir kısmında kişinin görüş alanında 90 derecelik kaymalara yol açan prizma gözlükler kullanılmıştır. Deneklerin gözlükleri kullanmaya alışmasıyla birlikte REM uyku süresinde artma olduğunu bulan ve bulmayan çalışmalar mevcuttur. Bir diğer çalışmada ise görsel-uzaysal değişikliklere uyum sağlamanın REM

uyku süresinde % 3 artışa yol açtığı gösterilmiştir (Siegel 2001). Ayrıca kelime listesi ezberleme ile REM-NREM döngü sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Mazzoni ve ark. 1999). Labirent öğrenme testinin ise NREM uykusunu artırdığı bulunmuş, bu bulgular, uyku iç-cik sayısının kelime listesi ezberlenmesi (Gais ve ark. 2002) ve motor beceri edinme performansıyla pozitif korelasyon gösterdiği, çalışmalarla desteklenmiştir (Walker ve ark 2002). Diğer bir çalışmada ise motor beceri edinme ile REM uyku süresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Fischer ve ark. 2002).

Öğrenme ve REM arasındaki ilişkiyi inceleyen bir grup araştırmacı ise yoğun sınav döneminde olan öğrencileri sınava girmeyen öğrencilerle karşılaştırmış, sınava hazırlanan öğrencilerde REM uykusu göz hareketlerinin yoğunluğunda artma olduğunu bildirmişlerdir (Smith ve Lapp 1991).

Öğrenme ve uyku yoksunluğu

Uykunun belleğin kalıcılığında rolünü anlamaya yönelik çalışmaların bir kısmında, uykusuz kalmanın öğrenme üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Hayvan çalışmalarında REM uyku yoksunluğunun öğrenmeyi olumsuz olarak etkilediğini bildiren ve bildirmeyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda uyku yoksunluğunu sağlamak için kullanılan hayvan modellerinde stres etkisinin kontrol edilememesi, sonuçların yorumlanmasını güçleştiren bir kısıtlılık olarak vurgulanmaktadır (Siegel 2001).

İnsanda uyku yoksunluğu çalışmaları, denekleri polisomnografik olarak izleyerek ve ilgili uyku döneminde uyandırarak yapılmaktadır. Uyku yoksunluğunun kısa süreli tutulması nedeniyle stresin, hayvan çalışmalarının aksine, sonuçları fazla etkilemediği düşünülmektedir. İnsanlarda istekliliğin ve duygusal etkenlerin daha kontrol edilebilir olması da bu çalışmaların güvenilirliğinin insanlarda hayvanlardan daha yüksek olmasına neden olmaktadır (Benington ve Frank 2003). İnsanlarda yapılan çalışmaların sonuçları ile ilgili sorun, hangi uyku döneminin hangi bellek sürecini etkilediğinin tespit edilmesi yönünde olmuştur (Maquet 2001). Çok sayıda çalışmada ise REM uyku yoksunluğunun çağrışımlı öğrenme, sözel öğrenme gibi bilinçli öğrenmede etkisi olmadığı gösterilmiş ve araştırmacılar bunun motor öğrenme ödevleri üzerine olan etkisine odaklanmıştır

(Stickgold ve ark. 2000a). Bu çalışmalarda motor öğrenmenin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan test, Doku Ayırdetme Testi (Texture Discrimination Task) olmuştur. Bu, deneklerin bilgisayar ekranında gösterilen çizgilerin yönlerini öğrenmelerinin istendiği bir görsel ayırdetme testidir. Bu testin uygulaması sırasında eğitim ile performansın arttığı görülmüş, eğitim sonrası ilk gece uykusunun bu öğrenmeyi artırdığı, daha sonraki gecelerde uyumanın da ek eğitim olmadan öğrenmeyi devam ettirdiği, ilk gece uykusuz bırakılan deneklerde ise bu öğrenmenin gerçekleşmediği ve bu deneklerde sonraki gecelerde uyumanın ilk gece uykusu gibi etkili olmadığı gösterilmiştir (Stickgold ve ark. 2000a). Öğrenmedeki bu ilerlemenin uykunun hangi dönemi ile ilişkili olduğuna dair ise farklı sonuçlar mevcuttur. Karni ve arkadaşları (1994) bu testteki performans artışının REM uykusu ile ilişkili olduğunu belirtirken, Gais ve arkadaşları (2000) NREM uykusu ile ilişkisini vurgulamıştır. Stickgold ve arkadaşları (2000b) ise bu Doku Ayırdetme görevindeki performansın gecenin ilk yarısındaki yavaş dalga uykusu yani NREM döneminin süresi ve gecenin son çeyreğindeki REM uykusu ile ilişkili olduğunu, bu iki değişkenin birlikte test performansındaki ilerlemeyi % 79 yordayabildiğini belirtmiştir. Doku Ayırdetme Testi'nin kullanıldığı diğer bir çalışmada Mednick ve arkadaşları (2003) NREM ve REM dönemlerini içeren, 60 ve 90 dakikalık kısa süreli uykunun da tüm gece uykusuna benzer şekilde öğrenmeyi artırdığını göstermişlerdir.

Uykunun uyanıklıktaki bilişsel performansa etkisine ilişkin iki varsayım öne sürülmüştür (Piegneux ve ark. 2001). Bunlardan birincisi 'ikili-süreç varsayımı' dır. Buna göre REM ve NREM uykusu farklı bellek süreçlerini etkilemektedir. NREM uykusunun açık belleği, REM'in ise motor ve örtük belleği geliştirdiği iddia edilmiştir. Bu görüşü destekleyenler yavaş dalga uykusundan zengin erken gece uykusunun yoksunluğunda seçici olarak açık bellekle ilgili testlerde bozukluk olurken, REM'in daha uzun olduğu geç gece uykusunun yoksunluğunda motor bellek ile ilgili testlerde bozulma olduğunu gösteren çalışma sonuçlarını temel almışlardır. Bu modeli doğrulamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Bu konuda öne sürülen diğer model ise 'ardışık etki varsayımı'dır. Bu görüşe göre farklı uyku evreleri, belleğin kalıcılışmasında birbirle-

rini tamamlayan ve sıralı şekilde rol almaktadır. Bu teori Doku Ayırdetme Testi'yle yapılan çalışmaların sonucunun gecenin ilk yarısındaki yavaş dalga uykusu yani NREM döneminin süresi ve gecenin son çeyreğindeki REM uykusu ile ilişkili olarak bulunmasına dayanmaktadır (Stickgold ve ark. 2000b).

Uyku elektrofizyolojisine ilişkin bilgiler ışığında NREM ve REM'in bellek kalıcılışmasındaki rolü açıklanmaya çalışılmıştır. Uyanıklık sırasında elde edilen bilgilerin korteksten hipokampusu yönlendirildiği, NREM sırasında ise bu dengelessiz bellek parçalarının uzun süreli depolanmak üzere özgül NREM EEG frekansları aracılığıyla tekrar kortekse yönlendirildiği iddia edilmektedir (Buzsaki 1996). NREM salınımları sırasında ileri derecede eşzamanlı olan hipokampal çıktılarının, ulaştıkları kortikal hedeflerde uzun süreli güçlendirme oluşumu ve sinaptik plastiklik için uygun koşulları sağladığı düşünülmektedir. REM sırasında ise korteksten hipokampusu bilgi akışı olduğu, teta dalgalarının hipokampal bellek oluşumu için gerekli uzun süreli güçlendirmeyi artırdığı, uyku sırasında olan bu hipokampo-kortikal diyalogun da hipokampus kaynaklı bellek parçalarının kortekste kodlanmasını ve kalıcılışmasını sağladığı iddia edilmiştir (Buzsaki 1996). Uyanıklık ve REM sırasında olan kortikal-hipokampal bilgi akışı ve NREM sırasındaki hipokampal-kortikal bilgi akışından farklı olarak REM sırasında ayrıca kortekste depolanmış olan bellek parçaları arasında yeni bağlantıların oluştuğu, rüyanın da bu 'hiperasosiyatif' durumun bilişsel görüntüsü olduğu iddia edilmiştir (Hobson ve Pace-Schott 2002).

Uyku sırasında olan nörokimyasal değişiklikler

Uyku sinaptik plastikliğe uyanıklıkta elde edilen bilgilerin kalıcılıştırılmasında rol alan biyomoleküllerin sentezini artırarak da katkıda bulunmaktadır. Uyku sırasında plastiklik açısından önemli norepinefrin gibi bazı nörotransmitterlerin salınmasında azalma olmakla birlikte sinaptik düzenlemede önemli bazı nörohümorale etkenlerin salınması artmaktadır (Krueger ve Obal 2003). NREM uykusu sırasında nöronal kalsiyum düzeyinde geçici artışlar olduğu ve bunun sinaptik modelleme açısından önemli bazı genlerin yazılımını tetikleyebileceği iddia edilmiştir (Buzsaki 1996). Taishi ve arkadaşları (2001) kemir-

genlerde uyku miktarının artmasıyla birlikte hipokampus ve kortekste plastiklelikle ilişkili MMP-9 geninin açılımında artış olduğunu bildirmiştir. Sıçanlarda ise REM uykusu sırasında hipokampal uzun süreli güçlendirme sonrasında zif-268 geninin açılımında artış bildirilmiştir (Ribeiro ve ark. 2002). Her ne kadar plastiklelikle ilişkili genlerin bazal açılımı asıl uyanıklık sırasında oluyorsa da sinaptik modellemenin yenilediği, değişimden geçtiği sinir devrelerinde bu genlerin açılımlarında artış, uyku sırasında olabilir (Benington ve Frank 2003).

Uykunun sadece gen yazılımını değil protein sentezini de etkilediği iddia edilmiştir. Sıçan ve maymunlardaki çalışmalar beyinde protein sentezi ile NREM uykusu arasında pozitif korelasyon olduğuna işaret etmektedir (Nakanishi ve ark. 1997, Ramm ve Smith 1990). Ayrıca uyku yokluğunun sinir büyüme faktörü ve beyinden salınan nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor) konsantrasyonunu etkilediği bildirilmiştir (Sei ve ark. 2000).

Uyanıklıktaki sinir ateşleme kalıplarının uyku sırasında yinelemesi

REM uykusu sırasında öğrenmenin gerçekleştiğini, belleğin kalıcılaştığını iddia eden araştırmacıların varsayımlarını dayandırdıkları diğer bir kanıt eğitim sırasında gerçekleşen sinirsel etkinliğin eğitim sonrası REM döneminde aynı şekilde yinelemesidir (Siegel 2001). İspinoz kuşunun motor korteksinden yapılan kayıtlar ötme sırasında olan sinirsel etkinliğin uyku sırasında devam ettiğini göstermiş, bu sonuç uyku sırasında ötmeyle ilgili türe özgü genetik bir okuma sürecinin gerçekleştiği şeklinde yorumlanmıştır (Dave ve Margoliash 2000). Bu çalışmada sinir ateşleme kalıbının yinelediği uyku dönemi belirtilmemiştir. Öğrenmeye bağlı olan sinir etkinlik kalıbının uyku sırasında yinelemesine ilişkin çalışmalar sıçanlarda da yapılmıştır. Sıçanın fiziksel olarak bulunduğu yerle ilişkili olarak ateşleyen hipokampal hücrelerde kayıt yapılmıştır. Daha önceki çalışmalar hipokampusta uzun süreli güçlendirme oluşumunun uyarılar teta ritminde 'tepe'ler halinde geldiğinde ortaya çıktığını, teta 'çukur'ları sırasındaki uyarıların ise daha önce güçlendirilmiş sinaptik etkiyi söndürdüğünü göstermiştir (Poe ve ark. 2000). Yazarlar, sıçan tanıdık çevredeyken ateşleyen 'yer hücreleri' ile ilk defa girilen yerlerde ateşleyen yer hücrelerinin

etkinliğini uyanıklık ve uyku sırasında karşılaştırmışlar ve sıçanlarda hipokampal yer hücrelerindeki ateşlemenin uyanıklıktaki gibi REM ve NREM'de de devam ettiğini bulmuşlardır (Hirase ve ark. 2001). Her iki tip yer hücrelerinin de teta ritmiyle olan evre ilişkisinin uyku ve uyanıklık sırasında farklı olduğunu, yer hücrelerinde REM'de öğrenme gerçekleştikçe hipokampal teta ritm fazına göre 180 derece kayma olduğunu ve uzun süreli güçlendirmenin uzun süreli depresyona (long term depression) dönüştüğünü göstermişlerdir. Bu sonucu, REM uykusunun belleği destekleyen işlevleri olduğu ve yeni yaşantılara bağlı bellek parçalarını güçlendirirken daha eski olanları söndürdüğü şeklinde yorumlamışlardır (Hobson ve Pace-Schott 2002).

Sinir ateşleme kalıplarının uyku sırasında yinelemesine ilişkin çalışmalar insanlarda da yapılmıştır. Kattler ve arkadaşları (1994) bir elin mekanik olarak uyarılmasının, takip eden NREM uyku döneminde, ilgili somatik duyu korteksinde yavaş dalga aktivitesinde artışa neden olduğunu, Cantero ve arkadaşları (2002) ise uyanıklık sırasında verilen işitsel uyarıların, takip eden NREM döneminde temporal kortekste EEG'de benzer değişikliklere yol açtığını bildirmişlerdir. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmaları seri reaksiyon zamanı görevi sırasında etkinleşen beyin bölgelerinin izleyen REM döneminde yine aynı şekilde etkinleştiğini göstermiştir (Maquet ve ark. 2000). Diğer PET çalışmalarında ise öğrenme sonrasında REM döneminde sinir devrelerinde işlevsel bağlantılarda artış olduğu gösterilmiş, dolayısıyla REM uykusunun öğrenmeyle ilişkili sinir devrelerini güçlendirdiği düşünülmüştür (Laureys ve ark. 2001, Maquet ve ark. 2003).

Bazı araştırmacılar, "uyanıklık sırasında olan ve daha sonra bellekte kalıcılaşan yaşantılar uyku sırasında yineliyorsa o zaman sadece ateşleme kalıpları değil, bu sırada olan zihinsel yaşantı da yineliyor olmalı" diye düşünmüşlerdir. Uyku öncesi yoğun eğitim alan kişilerin REM döneminde uyandırıldıklarında bildirdikleri rüyalar değerlendirilmiş ancak bunların içeriğinin az bir kısmının öğrenilen materyal ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Stickgold ve ark. 2001). Rüyaların, daha çok öğrenmenin gerçekleştiği ortam ve duygu durumu ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (Siegel 2001).

YÖNTEMSSEL TARTIŞMALAR ve ELEŞTİRİLER

Uyku ve bellek ilişkisine dair çalışmaların sonuçlarına bazı yöntemsel hatalar nedeniyle güvenilemeyeceğini ileri süren araştırmacılar da bulunmaktadır (Maquet 2001, Stickgold ve ark. 2001). Eğitim sonrası REM süresinde artışın ölçüldüğü hayvan modellerinde, uygulamanın hayvanda yarattığı stresin gözardı edilmesi önemli bir eksiklik olarak vurgulanmıştır. Stresin de REM süresini artırıcı etkisi olduğu, dolayısıyla bu artışın öğrenmeye mi yoksa stresin etkisine mi bağlı olduğunun ayırılmasının zor olduğu belirtilmektedir. (Siegel 2001).

İnsanlarda öğrenmenin REM süresine olan etkisini inceleyen çalışmalarda ise karşılaştırmanın yapılabileceği uygun kontrol gruplarının oluşturulmasıyla ilgili sorunlar görülmektedir. Bu tür çalışmalarda öğrenmenin ölçülebilmesi, uyku süresi üzerine etkisi olan etkenlerin kontrol edilebilmesi gibi güçlükler sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir (Siegel 2001). Uykusuzluğun, öğrenme görevleri sırasındaki performansı azaltması ise bellek işlevleri üzerine etkisiyle değil, kişinin görev sırasında daha uykulu olması, dikkatinin azalması ile ilişkilendirilebilir.

KAYNAKLAR

- Benington JH, Frank MG (2003) Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*, 69: 71-101.
- Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ ve ark. (1997) Regional cerebral blood flow throughout the sleep wave cycle. *Brain*, 120: 1173-1197.
- Borbely AA (2001) From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives. *Arch Ital Biol*, 139: 53-61.
- Bushbaum MS, Hazlett EA, Wu J ve ark. (2001) Positron emission tomography with deoxyglucose -F 18 imaging of sleep. *Neuropsychopharmacology*, 25: 50-56.
- Buzsaki G (1996) The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, 6:81-92.
- Cantero JL, Atienza M, Salas RM ve ark. (2002) Effects of prolonged waking-auditory stimulation on electroencephalogram synchronization and cortical coherence during subsequent slow-wave sleep. *J Neurosci*, 22:4702-4708.
- Datta S (1997) Cellular basis of pontine ponto-geniculo-occipital wave generation and modulation. *Cell Mol Neurobiol*, 17:341-365.
- Datta S (2000) Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: a mechanism for sleep dependent plasticity. *J Neurosci*, 20:8607-8613.

SONUÇ

Uyku dönemleri asetilkolin, norepinefrin, serotonin ve histamin gibi nörotransmitterler tarafından düzenlenmekte ve davranış ve bilişsel yetileri etkilemektedir. Davranışsal, fizyolojik, hücrenel, ve moleküler kanıtlar uykunun bellek üzerine etkisi olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmalar, uykunun belleğin kalıcılığının rolünün sinaptik plastiklik üzerine olan etkisi aracılığıyla olduğunu göstermektedir. Hem REM hem de NREM dönemlerindeki eş zamanlı ritmik etkinliklerin geniş ölçekli nöron ağlarında belleğe katkıda bulunabilecek plastik değişikliklere yol açıyor olması olasıdır.

Hayvan ve insan çalışmaları farklı uyku evrelerinin öğrenme ve bellek süreçleri üzerine farklı etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak uykunun sinaptik plastiklik ve bellek üzerine olan etkilerinin sadece öğrenme çalışmalarıyla değil, bu süreci hücrenel ve moleküler düzeyde açıklayacak deneysel çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Uyku fizyolojisiyle ilişkili çalışmalar bilinç ve bellek süreçlerini anlamak açısından yol gösterici olacaktır. Uykunun nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi, işlevinin de daha iyi anlaşılabilmesini sağlayacaktır.

- Dave AS, Margoliash D (2000) Song replay during sleep and computational rules of sensorimotor vocal learning. *Science*, 290: 812-816.
- Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL ve ark. (2002) Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci*, 99: 11987-11991.
- Frank MG, Issa NP, Stryker MP ve ark. (2001) Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron*, 30:275-287.
- Gais S, Pihal W, Wagner U ve ark. (2000) Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nature Neurosci*, 3: 1335-1339.
- Hennevin E, Hars B, Maho C ve ark. (1995) Processing of learned information in paradoxical sleep: relevance for memory. *Behav Brain Res*, 69:125-135.
- Hirase H, Leinekugel X, Czurko A ve ark. (2001) Firing rates of hippocampal neurons are preserved during subsequent sleep episodes and modified by novel awake experience. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:9386-9390.
- Hobson JA, Pace-Schott EF (2002) The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* 3:679-693.
- Karni A, Tanne D, Rubenstein BS ve ark. (1994) Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265:679-682.
- Kattler H, Dijk DJ, Borbely AA ve ark. (1994) Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *J Sleep Res*, 3:159-164.

- Krueger JM, Obal F Jr (2003) Sleep function. *Front Biosci*, 8:511-519.
- Laureys S, Peigneux P, Phillips C ve ark. (2001) Experience dependent changes in cerebral functional connectivity during human REM sleep. *Neuroscience*, 105:521-525.
- Marks GA, Shaffery JP, Oksenberg A ve ark. (1995) A functional role for REM sleep in brain maturation. *Behav Brain Res*, 69:1-11.
- Maquet P (2000) Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res*, 9:207-231.
- Maquet P, Laureys S, Peigneux P ve ark. (2000) Experience dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, 3:831-836.
- Maquet P (2001) The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294:37-57.
- Maquet P, Peigneux P, Laureys S ve ark. (2003) Off-line processing of memory traces during human sleep: Contribution of functional neuroimaging. *Sleep and Biol Rhythms*, 1:75-83.
- Mazzoni G, Sori S, Formicola G ve ark. (1999) Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *J Sleep Res*, 8:185-188.
- Mc Cormick DA (1992) Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog Neurobiol*, 39:337-388.
- Mednick S, Nakayama K, Stickgold R ve ark. (2003) Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat Neurosci*, 6:697-698.
- Nakanishi H, Sun Y, Nakamura RK ve ark. (1997) Positive correlations between cerebral protein synthesis rates and deep sleep in Macaca mulatta. *Eur J Neurosci*, 9:271-279.
- Pace-Schott EF, Hobson JA (2002) The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*, 3:591-605.
- Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X ve ark. (2001) Learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, 12: A111-A124.
- Poe GR, Nitz DA, Mc Naughton DL ve ark. (2000) Experience dependent phase reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res*, 855:176-180.
- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Mc Carley RW ve ark. (2000) Brain site specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience*, 99:507-517.
- Ramm P, Smith CT (1990) Rates of cerebral protein synthesis are linked to slow-wave sleep in the rat. *Physiol Behav*, 48:749-753.
- Rechtschaffen A, Bergmann BM (2002) Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*, 24:18-24.
- Ribeiro S, Mello CV, Velho T ve ark. (2002) Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, 22:10914-10923.
- Sei H, Saitoh D, Yamamoto K ve ark. (2000) Differential effect of short term REM sleep deprivation on NGF and BDNF protein levels in rat brain. *Brain Res*, 877:387-390.
- Shaffery JP, Sinton CM, Bissette G ve ark. (2002) Rapid eye movement sleep deprivation modifies expression of long term potentiation in visual cortex of immature rats. *Neuroscience*, 110: 431-443.
- Siegel JM (2001) The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 294:39-57.
- Smith C, Lapp L (1991) Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep*, 14:325-330.
- Smith C (1995) Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res*, 69:137-145.
- Steriade M, Nunez A, Amzica F ve ark. (1993) Intracellular analysis of relations between the slow (<1Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci*, 13:3266-3283.
- Steriade M (1999) Coherent oscillations and short term plasticity in corticothalamic Networks. *Trends Neurosci*, 22:337-345.
- Stickgold R, James L, Hobson A ve ark. (2000a) Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nature Neurosci*, 3: 1237-1238.
- Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B ve ark. (2000b) Visual discrimination task improvement: a multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci* 12:246-254.
- Stickgold R, Hobson JA, Fosse R ve ark. (2001) Sleep, learning and dreams: off-line memory processing. *Science*, 294:38-57.
- Taishi P, Sanchez C, Wang Y ve ark. (2001) Conditions that affect sleep alter the expression of molecules associated with synaptic plasticity. *Am J Physiol*, 281: R 839-R845.
- Walker MP, Brakefield T, Morgan A ve ark. (2002) Practice with sleep makes perfect: sleep dependent motor skill learning. *Neuron*, 35:205-211.