

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Markéta Slavíková

Molekulárně biologické mechanismy konsolidace paměti během spánku

Molecular biological mechanisms of memory consolidation during sleep

Bakalářská práce

PhDr. Jana Kopřivová, Ph.D.

Praha, 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 14. 5. 2017

Podpis:

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat své školitelce PhDr. Janě Kopřivové, Ph.D. za ochotu, cenné rady a především pevné nervy. Dále bych také chtěla poděkovat své rodině a blízkým přátelům za psychickou podporu.

ABSTRAKT

Konsolidace paměti je proces nezbytný pro ustálení a stabilizaci nově nabitých informací a zkušeností. Způsobuje, že dočasné změny aktivity a synaptické síly, vytvořené během procesu kódování, jsou vystřídány změnami dlouhodobými. Podílí se na ní jak molekulární, tak elektrofyziologické procesy, zejména pak synaptická plasticita, čili specifická změna v účinnosti přenosu informace. Je možné ji ovlivnit také psychologickými, farmakologickými či elektrofyziologickými manipulacemi. Ty mohou vést jak ke zlepšení, tak ale i k výraznému zhoršení paměti. Existuje několik hypotéz konsolidace paměti, dodnes však žádná z nich nebyla jednoznačně potvrzena. Na správné a efektivní funkci konsolidace paměti se výrazně podílí spánek v obou svých fázích, REM i NREM. Původní domněnka, že REM spánek je pro paměť prospěšnější, je již dnes překonána, a je potvrzeno, že klíčovým spánkem pro konsolidaci je spánek NREM. Největší měrou se pak na konsolidaci podílí nejhlubší stádium NREM spánku.

Klíčová slova: paměť, procesy paměti, konsolidace paměti, REM spánek, NREM spánek

ABSTRACT

Memory consolidation is a process, which is necessary to stabilize new information or experience. It causes that temporary changes in activities and synaptic strength generated during encoding are replaced by long-term changes. They include both molecular and electrophysiological processes, especially synaptic plasticity, or a specific change in the efficiency of information transfer. Memory consolidation may be affected by psychological, pharmacological or electrophysiological manipulations. They can lead to both improvement and significant memory impairment. There are several memory consolidation hypotheses. To date, however, none of them has been conclusively confirmed. Both sleep phases, REM and NREM, significantly contribute to the correct and effective memory consolidation. The original assumption that especially REM sleep is beneficial for memory consolidation has been overcome and the key role of NREM sleep in consolidation has been confirmed. The most important sleep stage for memory consolidation is the deepest NREM sleep.

Key words: memory, memory processes, memory consolidation, REM sleep, NREM sleep

OBSAH

1	ÚVOD	1
2	PAMĚŤ	2
2.1	TYPY PAMĚTI.....	2
2.1.1	SENZORICKÁ PAMĚŤ.....	3
2.1.2	KRÁTKODOBÁ PAMĚŤ	3
2.1.3	DLOUHODOBÁ PAMĚŤ	4
2.2	PROCESY PAMĚTI.....	5
2.2.1	KÓDOVÁNÍ PAMĚŤOVÉHO ZÁZNAMU (VŠTÍPENÍ)	5
2.2.2	ZPEVNĚNÍ (KONSOLIDACE).....	7
2.2.3	VYBAVENÍ ZÁZNAMU Z PAMĚTI (VYBAVENÍ)	9
3	SPÁNEK	11
3.1	REM SPÁNEK	12
3.2	NREM SPÁNEK	14
4	KONSOLIDACE PAMĚTI BĚHEM SPÁNKU.....	16
4.1	HYPOTÉZY KONSOLIDACE PAMĚTI	17
4.2	MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY KONSOLIDACE PAMĚTI	18
4.3	KONSOLIDACE V NREM SPÁNKU	18
4.4	KONSOLIDACE V REM SPÁNKU	21
5	ZÁVĚR	24
6	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	25

1 ÚVOD

Ať se podíváme na jakýkoliv fungující komplex, vždy najdeme něco, co libovolným způsobem propojuje jeho jednotlivé části. Co se týče našeho duševního života, je tímto pojátkem právě paměť. Bez ní by bylo naše vědomí a podvědomí rozděleno na tolik malých fragmentů, že by nebylo možné, aby společně fungovaly. Poruchy paměti, dokonce i ty nejmenší, výrazně ovlivňují naše kognitivní schopnosti i kvalitu života ve všech jeho fázích. Těžko si pak tedy představit, jaké nedozírné následky by měla ztráta paměti.

Pro vznik paměťových stop jsou klíčové dva základní stavy mozku, bdění a spánek. Každá z těchto fází se podílí na utváření a ukládání vzpomínek jiným způsobem, přesto se v mnoha bodech jejich funkce prolínají.

Konsolidace paměti je proces, díky kterému jsou nově získané informace ustáleny a uloženy do dlouhodobé paměti. Je pro ni klíčová fáze spánku. Podílí se na ní jak molekulární, tak elektrofyziologické procesy, zejména pak synaptická plasticita, čili specifická změna v účinnosti přenosu informace.

Paměť se zabývali již antičtí filozofové, ve svých písemnostech se o ní zmiňoval již Platón i Aristoteles. Psychologie jako samostatná věda se začala vyvíjet až v průběhu 19. století, za jejího zakladatele je považován Němec Wilhelm Wundt. Počátky výzkumů zabývajících se procesy paměti, tedy kódováním, konsolidací a vybavením, sahají až do 60. let 20. století, kdy započaly pokusy na mořském plži *Aplysie Dapikne*. Dodnes však zůstává v této oblasti spousta nejasností.

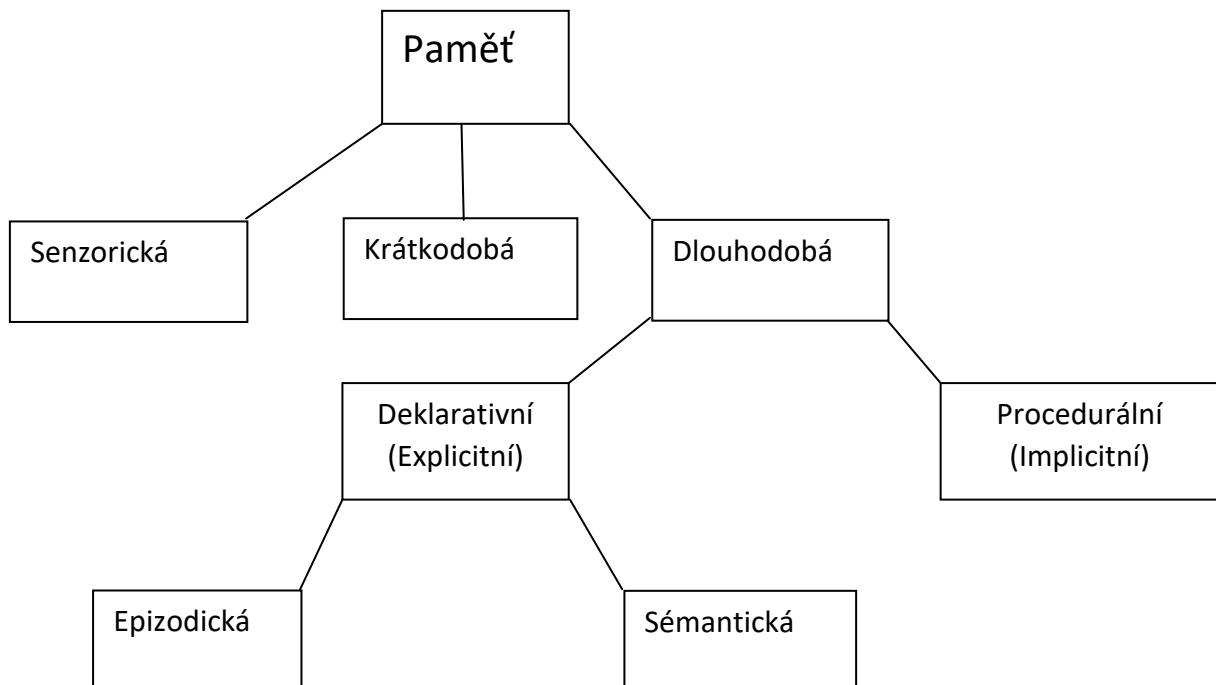
Cílem této bakalářské práce je zmapovat a shrnout problematiku mechanismů konsolidace paměti během spánku a dějů a stavů s nimi souvisejících.

2 PAMĚŤ

Většina živočišných druhů je schopna se adaptovat na změny, které nastaly během jejich života. Nabyté zkušenosti ovlivňují nervovou soustavu a díky tomu jsou zvířata i lidé schopni se učit a pamatovat si (Squire, 2013). Jako paměť tedy označujeme schopnost jedince ukládat zkušenosti a informace o již uplynulých skutečnostech.

2.1 TYPY PAMĚTI

Dělení paměti je možné učinit na základě několika různých aspektů. Podle doby uchování informace můžeme paměť dělit na sensorickou, krátkodobou a dlouhodobou. Dlouhodobou paměť dále dělíme podle způsobu vybavení paměťové stopy na deklarativní a procedurální (Obr. 1).



Obr. 1: Schéma běžného rozdělení paměti (převzato a modifikováno dle Squire & Zola-Morgan 1991)

2.1.1 SENZORICKÁ PAMĚŤ

Každá nově přichozí informace je vždy nejprve zpracována senzoricou pamětí. Zde se rozhodne, jestli je dostatečně důležitá proto, aby byla dále zpracovávána. Tento proces ale trvá jen velmi krátkou dobu (Atkinson & Shiffrin, 1968).

Může být dělena do tří dílčích částí, jimiž jsou centrální výkonná paměť, která je dle předpokladu pozornost kontrolujícím systémem, a dále dva podřízené systémy. Vizuální, který pracuje s vjemy získanými pomocí zraku, a fonologická smyčka, která zaznamenává informace získané prostřednictvím řeči (Baddeley, 1992).

Problematikou senzoricke paměti se zabývala série experimentů z roku 1960. Pozorovatelům byl promítnut podnět složený z několika položek, například písmen, s předpokladem, že si budou schopni zapamatovat pouze omezené množství položek. Toto množství odpovídalo rozsahu okamžité paměti. Skutečnost, že pozorovatelé tvrdili, že vidí více položek, než si jsou schopni zapamatovat, naznačovala, že si paměť tvoří jakýsi limit pro zpracování informací, přestože dostupných je jich mnohem více. Vědci tedy použili takový postup při získávání vzorků, kdy byli schopni obejít tento limit a získat detailnější informace. Zjistili, že během expozice a ještě pár desetin vteřin po jejím ukončení má pozorovatel k dispozici 2x až 3x více informací, než je později schopen prezentovat. Jejich dostupnost ale rapidně klesá a již po 1 vteřině od expozice přesahuje rozsah naší paměti (Sperling, 1960).

Informace vyhodnocené jako nedůležité se pak tedy ihned rozpadají a jsou ztraceny, ty ostatní mohou být přežaty krátkodobou pamětí. (Atkinson & Shiffrin, 1968).

2.1.2 KRÁTKODOBÁ PAMĚŤ

Krátkodobá paměť bývá nazývána také primární nebo pracovní pamětí. Přicházejí do ní informace ze senzoricke paměti a zpracovávají se informace vyvolané z dlouhodobé paměti. V krátkodobé paměti jsou informace udržovány ve velmi přístupné formě po poměrně krátkou dobu.

Krátkodobá paměť umožňuje například uvědomění si prostředí, ve kterém se člověk či zvíře nachází do té doby, dokud je na dosah informacím prostředím vysílaným, tedy kdy jednotlivé objekty rozpozná (Endel Tulving, 1995).

Podstatou krátkodobé paměti je synaptická plasticita, neboli specifická změna v účinnosti přenosu informace, zprostředkována pomocí druhého posla, tedy cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Výzkumem krátkodobé paměti se zabývali J.H. Schwartz a E. Kandel již v roce 1971. Ti zjistili, že krátkodobá paměť funguje, i když je inhibována syntéza proteinů (shrnutí v Kandel, 2001).

Informace jsou v krátkodobé paměti drženy vteřiny až hodiny, než jsou zapomenuty. V případě dlouhodobé paměti to mohou být měsíce, roky i déle (Obr. 3). Díky opakování je však možné udržet limitované množství informací i v krátkodobé paměti po velmi dlouhou dobu (Atkinson & Shiffrin, 1968).

2.1.3 DLOUHODOBÁ PAMĚŤ

V dlouhodobé paměti jsou uloženy informace přenesené z krátkodobé paměti. Informace jsou zde oproti předchozím druhům paměti relativně stálé, ačkoliv mohou být nově přichozími různě modifikovány. Dlouhodobá paměť je na rozdíl od paměti krátkodobé spojena se synaptickými změnami, aktivací genové exprese, syntézou nových proteinů a vznikem nových spojů (Atkinson & Shiffrin, 1968; Kandel, 2001).

Dlouhodobou paměť můžeme rozdělit na paměť deklarativní a procedurální.

Deklarativní neboli explicitní paměť zajišťuje vybavení již dříve nabytých faktů, seznamů a tras každodenního života. Vybavení probíhá obvykle dvěma způsoby, a to buďto verbálně, na základě nějakého tvrzení, nebo neverbálně pomocí obrazu. Deklarativní paměť je dělena na paměť epizodickou a sémantickou. Informace jsou zde přijímány z kognitivních a smyslových systémů (Rusina, 2004; Squire, 2013; Endel Tulving, 1993).

Sémantická paměť zaznamenává a ukládá znalosti a umožňuje jejich zpětné dohledání. Funguje jako dokonalý slovník obsahující všechna slova, jejich význam, vztahy mezi nimi a způsoby, jak s nimi pracovat. Uchovává pojmy, zeměpisné znalosti, matematické vzorce,

rovnice a podobné faktografické informace. Umožňuje jedinci přemýšlet o věcech, které nejsou v daný moment aktuální nebo v jeho dosahu, o situacích, věcech a pocitech, které nejsou momentálně přijímány jeho smysly. Informace ze systému ponechává nezměněné, ačkoliv každé načítání znamená přenos do epizodické paměti. Sémantická paměť je zřejmě o mnoho méně citlivá na nedobrovolné změny a ztrátu informací než epizodická (Rusina, 2004; E Tulving, 1972; Endel Tulving, 1993).

Epizodická paměť ukládá naše prožitky, události, ke kterým máme často osobní vztah. Umožňuje spojení konkrétní situace s časem, kdy se udála. Oproti sémantické paměti se epizodická paměť zaměřuje na to, aby byly jednotlivé zkušenosti zaznamenány v subjektivním čase a prostoru. Díky epizodické paměti je jedinec schopen utřídit jinak nesouvisející události do časového sledu, promítat si již uplynulé události a stejně tak si představovat události budoucí (Rusina, 2004; E Tulving, 1972; Endel Tulving, 1993).

Pro procedurální neboli implicitní paměť je typické pomalé a postupné učení. Jedná se o paměť pro motorické dovednosti, jako je například jízda na kole nebo plavání. Díky opakování dané činnosti je pak možná její automatizace a získaná dovednost se tak stává velmi odolná vůči zapomínání (Kandel, 2001; Rusina, 2004).

2.2 PROCESY PAMĚTI

Každá nově získaná informace, která je vyhodnocena jako potřebná, prochází několika jednotlivými procesy zpracování. Ty nazýváme kódování, konsolidace a vybavení. Pro jejich správnou funkci je pak nutné, aby byl mozek ve stavu požadovaném konkrétním procesem, tedy buďto ve stavu bdění či spánku. (Atkinson & Shiffrin, 1968; Ritter et al., 2015).

2.2.1 KÓDOVÁNÍ PAMĚŤOVÉHO ZÁZNAMU (VŠTÍPENÍ)

Ke kódování (encoding) a okamžitému zpracování nově nabytých informací, tedy ke vzniku nové, ale velmi lehce narušitelné paměťové stopy, slouží režim bdění (Ritter et al., 2015).

Kódování je proces založený na excitačním postsynaptickém potenciálu (EPSP). Skutečnost, že EPSP může sloužit k ukládání informací, byla osvětlena již během pokusů na břišních gangliích *Aplysie depilkne* v roce 1964. V 70. letech 20. století byla tato informace doplněna o poznatek, že k synaptickým změnám dochází i v případě, že je inhibována syntéza proteinů, což vedlo k myšlence, že by krátká synaptická plasticita mohla být zprostředkována jinak, například prostřednictvím druhého posla (Kandel et al., 1965; shrnuto v Kandel, 2001).

Ta se ukázala jako pravdivá a zanedlouho bylo potvrzeno, že díky synaptické stimulaci periferních nervů a gangliových spojení je v břišních gangliích *Aplysie* zvyšována syntéza cAMP. Bylo testováno několik druhů neurotransmiterů, u kterých se mělo za to, že by mohly mít vliv na tvorbu cAMP v nervové tkáni *Aplysie*. Ze všech testovaných byl pouze u serotoninu a dopaminu potvrzen efekt stimulace (Cedar, Kandel, & Schwartz, 1972).

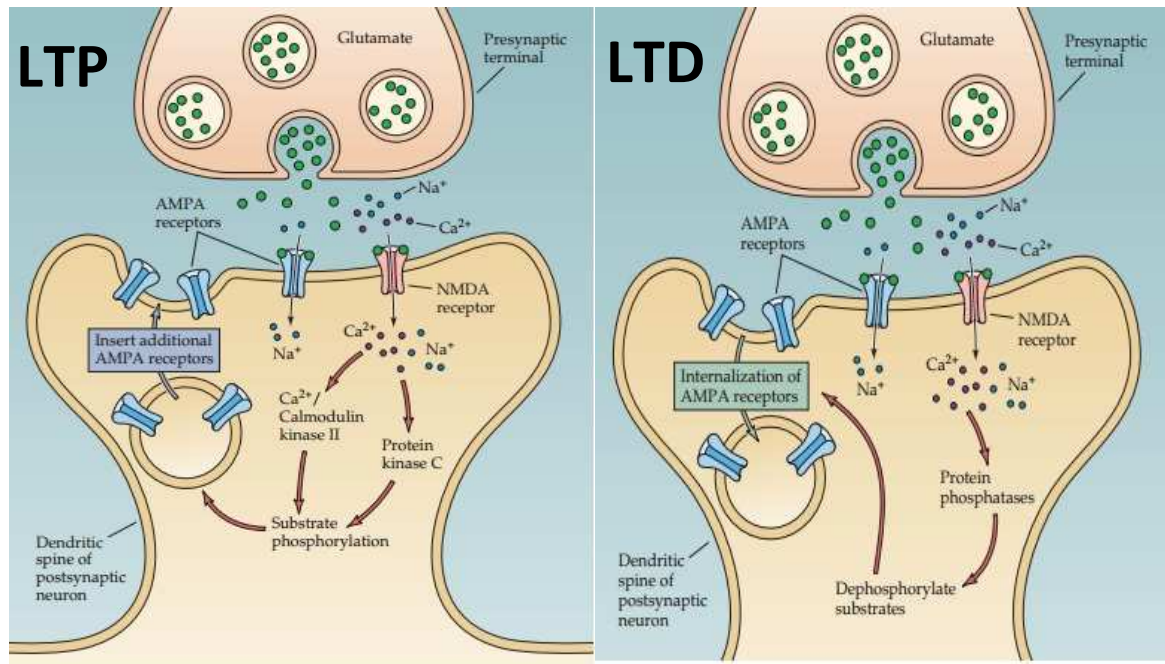
V jednom z navazujících pokusů bylo testováno, zda octopamin, dopamin, nebo serotonin způsobují presynaptickou facilitaci a zda dokážou využít její účinek k uvolňování transmiteru zvýšením koncentrace cAMP v presynaptických zakončeních sensorických neuronů. Bylo zjištěno, že jediný serotonin zvyšuje synaptické transmise mezi sensorickými neurony a velkými (žaberními) motorickými neurony. Ten samý efekt byl zaznamenán i při přímé injekci cAMP do presynaptických buněk (Brunelli et al., 1976).

Následovalo mnoho dalších pokusů, které potvrdily, že serotonin napomáhá zvýšení koncentrace presynaptického cAMP, což má za následek vzrůst synaptické síly (E. R Kandel, 2001).

Serotonin nebo injekčně podaný cAMP snižují specifické K^+ proudy, což umožňuje s každým akčním potenciálem větší příliv Ca^{2+} do nesynaptického terminálu. Důsledkem toho pak dochází ke zvýšené dráždivosti a šíření akčního potenciálu. Čím vyšší hladina Ca^{2+} je, tím lépe se uvolňuje neurotransmiter. K činnosti cAMP výrazně přispívá cAMP dependentní protein kináza (PKA). Její aktivací dokáže cAMP vyvolat fosforylaci K^+ kanálu (Klein & Kandel, 1980).

Kódování je také založeno na změně síly synaptických spojení neboli synaptické plasticitě, tedy na dlouhodobé potenciaci (long-term potentiation, LTP) a depresi (long-term depression, LTD) (Obr. 2). Během LTP dochází k uvolňování glutamátu a k otevření NMDA receptoru. Aby došlo k otevření je však nutné, aby byla buňka dostatečně postsynapticky depolarizována. Ca^{2+} ionty vstupující do buňky prostřednictvím kanálu s NMDA receptorem

aktivují postsynaptické proteinkinázy, které mohou postsynapticky vkládat AMPA receptory na membránu, čímž se zvyšuje citlivost na glutamát. Při LTD dochází k nárůstu koncentrace Ca^{2+} v postsynaptickém neuronu což aktivuje postsynaptické fosfatázy, které způsobují návrat AMPA z membrány do buňky a tím se citlivost na glutamát snižuje (Purves et al., 2004).



Obr. 2: Mechanismy základní LTP a LTD. Převzato a upraveno podle (Purves et al., 2004).

2.2.2 ZPEVNĚNÍ (KONSOLIDACE)

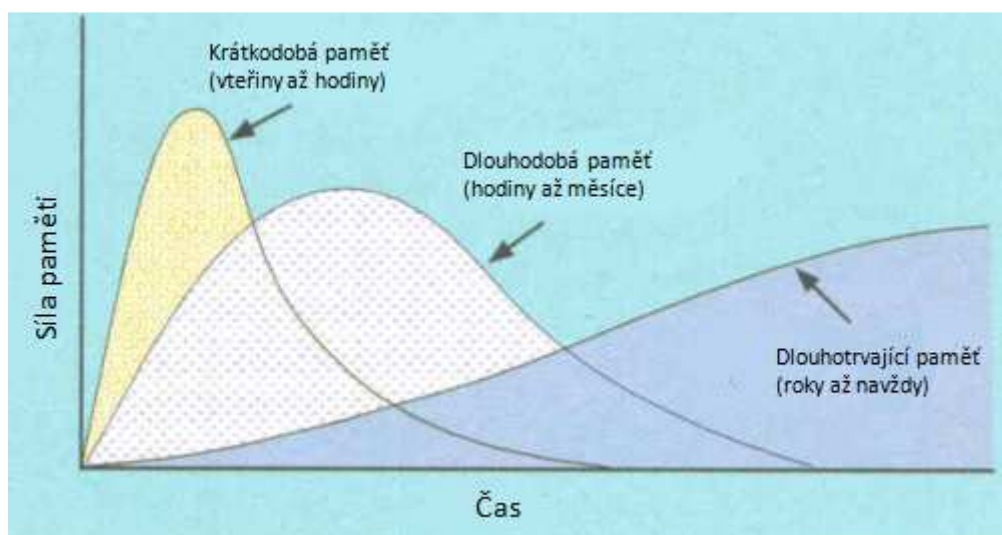
Pojem konsolidace (consolidation) v moderní vědě zabývající se pamětí zavedl německý profesor Georg Elias Müller z University of Göttingen a jeho student Alfons Pilzecker. Ve své společné práci publikované v roce 1900 uvedli, že nově získané informace se neuloží do paměti ihned, ale že musí projít určitým procesem, kterým se ustálí. Tím pádem jsou tyto informace po určitou dobu náchylné k poškození či úplné ztrátě (shrnuto v Lechner et al., 1999).

Konsolidace je soubor procesů, které umožňují, že dočasné změny aktivity a synaptické síly jsou vystřídány změnami dlouhodobými (Hasselmo, 2007).

Pro kódování byl nutný režim bdění, jelikož je založené na vnímání. Pro proces konsolidace je naopak klíčový spánek. Dříve převažovalo mínění, že klíčovým stádiem pro konsolidaci paměti je fáze REM (rapid eye movement sleep). Dnes se však ví, že klíčovou fází pro konsolidaci je NREM (non-rapid eye movement) spánek, především pak jeho nejhlubší stádium – spánek pomalých vln (slow-wave sleep, SWS) (Rasch & Born, 2014).

Konsolidace paměti se v současné době dělí na dva typy procesů, a to na konsolidaci synaptickou a konsolidaci systémovou. K synaptické konsolidaci dochází během prvních minut či hodin po kódování a závisí na signalizaci (cross talk) mezi synapsí, tělem buňky a jejím jádrem. Synaptická konsolidace je v současné době mnohem diskutovanější, protože se zaměřuje na hlavní závislosti v používání nervových obvodů a odpovídá současnému dogmatu, že právě ona je základem pro učení a paměť (Dudai, 2004; Dudai & Morris, 2000).

Oproti tomu systémová konsolidace může trvat týdny, měsíce i roky. Během systémové konsolidace jsou mozkové obvody a systémy postupně reorganizovány, čímž se informace mohou šířit do nových lokací mozku. Současně pak ztrácejí vliv na obvody, ve kterých působily doposud. K reorganizaci však nedochází jen během procesu konsolidace, ale například i při paměťovém rozvoji, nebo třeba při reakci na poranění či poškození mozku (Dudai, 2004).

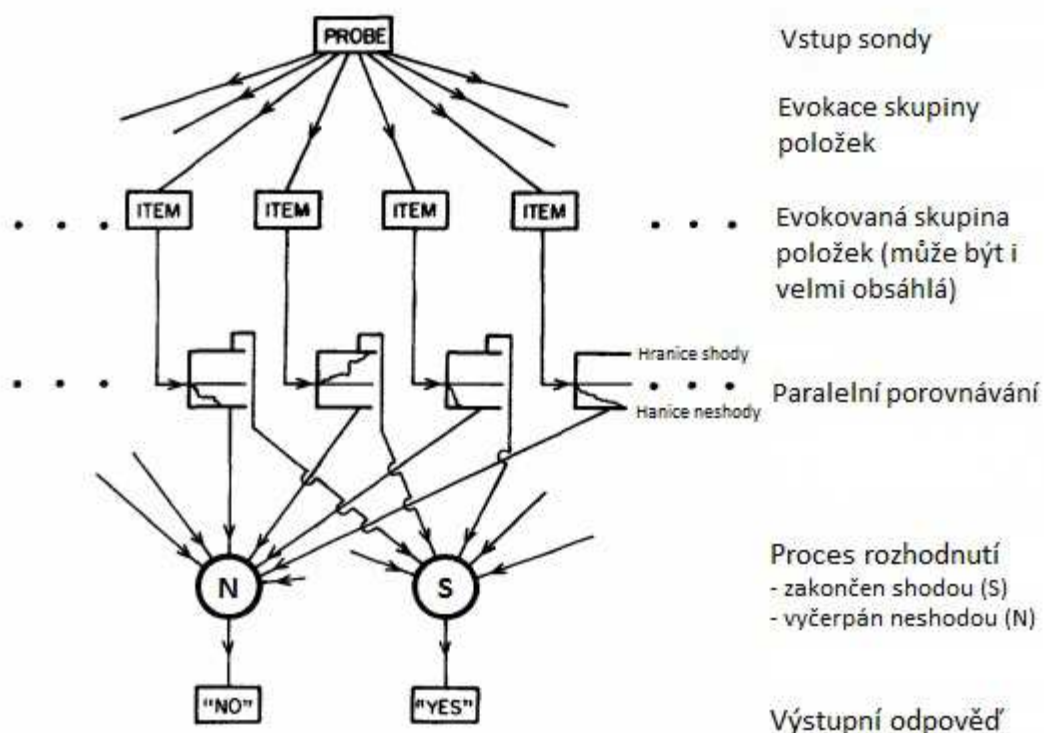


Obr. 3: Fáze konsolidace paměti. Studie potvrdily hypotézu Müllera a Pilzeckera (Müller & Pilzecker 1900), že ukládání vzpomínek do dlouhodobé paměti je závislé na čase, ale naznačují, že krátkodobé

a různé fáze dlouhodobé paměti nejsou postupně propojeny. Speciální látky, které umí blokovat selektivně krátkodobou nebo dlouhodobou paměť, ukázaly, že časově závislé stavy paměti spolupracují paralelně. Pozdější fáze konsolidace vedoucí k ukládání do dlouhotrvající paměti zahrnují i reorganizaci a stabilizaci neuronálních spojení. Přejato a upraveno podle (McGaugh, 2000)

2.2.3 VYBAVENÍ ZÁZNAMU Z PAMĚTI (VYBAVENÍ)

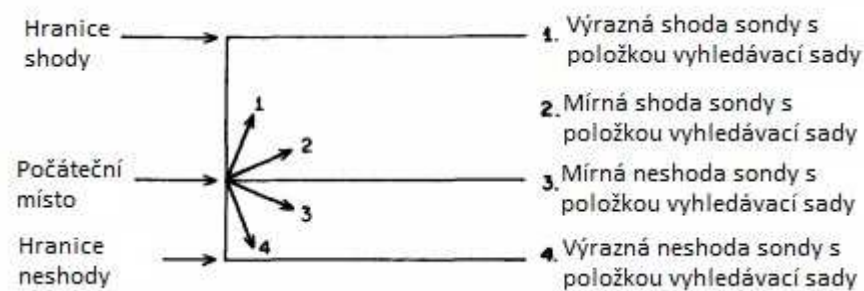
Třetím procesem paměti je vybavení (retrieval). Během zkoumání tohoto procesu vzniklo hned několik teorií o jeho fungování, které jsou založené na takzvaných rozpoznávacích paradigmatech (recognition paradigms). Většina z nich je však v rozporu s některými získanými daty. Následující teorie, teorie vybavení (Obr. 4), byla vytvořena tak, aby zahrnuje všechny důležité aspekty dat z hlediska předchozích paradigmat, tedy přesnost, latenci odezvy a rozložení latencí, a bylo jí tak možné aplikovat na širokou škálu paradigmat. Byla popsána na úloze rozpoznávání položek (Ratcliff, 1978).



Obr. 4 : Schéma teorie vybavení. Převzato a upraveno podle (Ratcliff, 1978)

Skupina položek paměti je označena jako sada pro vyhledávání v paměti a k testování je předložena jedna její položka, sonda. Podle teorie je sonda (probe) zakódována a poté porovnána s každou položkou (item) ve vyhledávací sadě současně. Hlavním určujícím faktorem výkonnosti rozpoznávání je podobnost mezi sondou a položkou vyhledávací sady. Rozhodnutí pak vzniká tehdy, když je každé z paralelních porovnání zakončeno shodou nebo neshodou. Na základě tohoto rozhodnutí je provedena odpověď "ano" nebo "ne". Pro bližší vysvětlení byla použita takzvaná rezonanční metafora U. Neissera z roku 1967. Podobnost mezi sondou a položkou paměti lze vyjádřit pomocí takzvané amplitudy rezonance během procesu porovnávání. Čím je amplituda větší (lepší shoda), tím vyšší je předpojatost k odpovědi "ano", čím je amplituda menší (horší shoda), tím vyšší je předpojatost k odpovědi "ne" (Obr. 5) (Ratcliff, 1978).

I kolem této teorie, a vůbec kolem celého procesu vybavení, však stále existuje spousta otázek a nejasností. Předpokládá se, že v důsledku formování paměti si organismus uchovává reprezentace, které kódují informace o podnětech a o kontextech, ve kterých vznikly. Jakmile je taková reprezentace uložena, zůstává přístupná pro budoucí vybavování. V momentě vybavení je reprezentace aktivována přesně ve stejné formě, v jaké byla uložena, a může se promítnout do našeho chování. Uvedená reprezentace může být uložena i s dalšími, často protichůdnými reprezentacemi reagujícími na stejný podnět. Ty jsou pak aktivovány současně a chování ovlivňují stejnou měrou (Bouton, 1993).



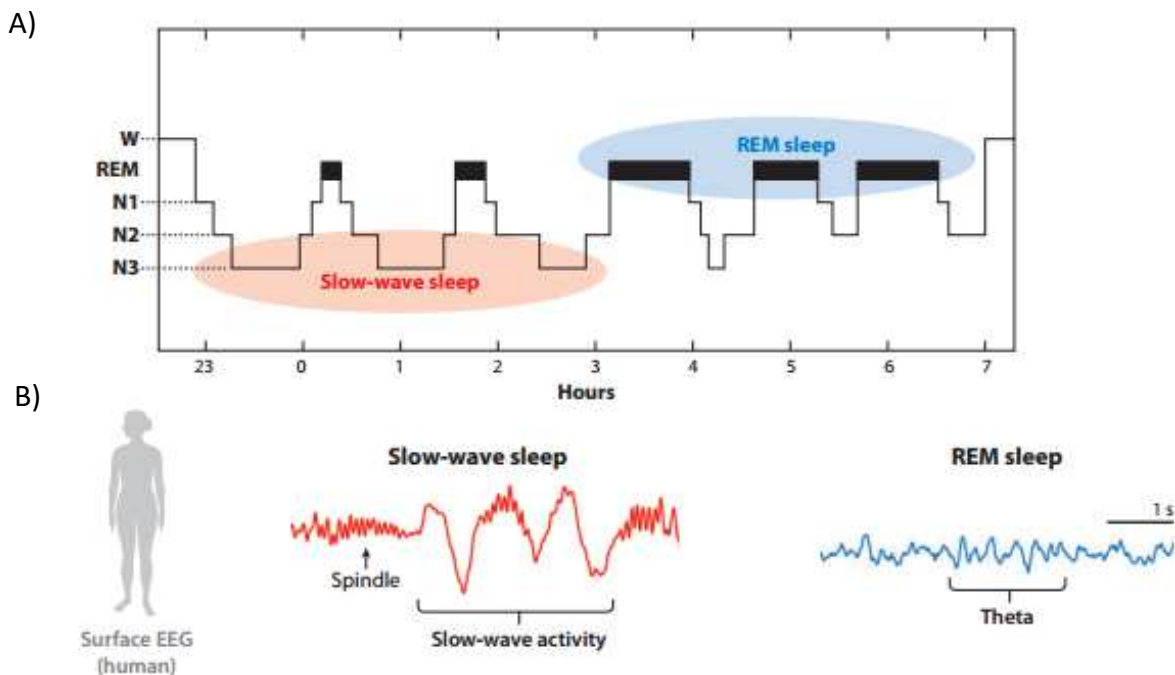
Obr. 5 : Schéma vztahu míry podobnosti s mírou shody v teorii vybavení. Převzato a upraveno podle (Ratcliff, 1978)

3 SPÁNEK

Spánek a bdění jsou základní fyziologické stavy mozku. Spánek je definovaný jako přirozený reverzibilní stav, při kterém dochází ke snížení reakční schopnosti na vnější podněty, a který je doprovázený ztrátou vědomí. Je tvořen třemi fázemi NREM spánku (non-rapid eye movement sleep) a REM spánkem (rapid eye movement sleep) (Obr. 6). Tyto dvě fáze se střídají a tvoří spánkový cyklus.

K jejich výzkumu a měření jsou využívány techniky založené na snímání fyziologických znaků, zejména elektroencefalografie (EEG), elektrokulografie (EOG) a elektromyografie (EMG). Tato měření jsou souhrnně označována jako polysomnografie (Pace-Schott & Hobson, 2002).

Načasování a struktura spánku jsou ovládány interakcí homeostatických a cirkadiálních procesů. Homeostatický tlak ke spánku vzrůstá s délkou bdělosti. Takto nahromaděný tlak nás potom nutí ke spánku třeba i ve chvíli, kdy máme velkou motivaci zůstat bdělí (Killgore, 2010). Vzhledem k tomu, že spánek hraje klíčovou úlohu v konsolidaci paměti, narušení délky či struktury spánku může ovlivnit zpracování skutečnosti - může například docházet ke změnám v emocionálním zpracování, což může mít hluboký dopad na celou řadu kognitivních procesů, jako jsou schopnost úsudku či rozhodování, a samozřejmě také paměť (Borbely & Achermann, 1999; Killgore, 2010; Rasch & Born, 2014). Spánek je zřejmě společný pro všechny druhy obratlovců včetně ptáků, plazů i ryb a byl dokonce pozorován i u některých druhů bezobratlých (Cirelli & Tononi, 2008).



Obr. 6: A) Fyziologický spánek. Spánek je studován zejména pomocí EEG (elektroencefalogramu). Fáze bdělosti (W - wake) je v noci vystřídána spánkem, a to fázemi N1, N2 a N3 NREM spánku a spánkem REM. Nejhlubší spánek N3 je označován také jako spánek SWS (slow-wave sleep). Fáze non-REM a REM se střídají přibližně v 90 minutových cyklech. V prvních několika hodinách spánku převládá SWS, později je pak dominantnější naopak REM. B) EEG charakteristika SWS a REM spánku. Během SWS je povrchové EEG specifické vysokou amplitudou pomalé aktivity (slow-wave aktivity, SWA) ve frekvenci 0,5 – 4 Hz. Frekvence menší než 1 Hz jsou označovány jako pomalé oscilace (slow oscillations) a frekvenční pásmo v rozmezí od 1 - 4 Hz jako delta vlny (delta waves). SWS a N2 spánek jsou charakteristické také výskytem spánkových vřetének (spindles). Ta oscilují na frekvenci 12-15 Hz. REM spánek se vyznačuje desynchronizovaným vysokofrekvenčním EEG s nízkou amplitudou. Vyskytuje se zde vysoká theta aktivita s frekvencí 4 - 8 Hz. Převzato a upraveno podle (Inostroza & Born, 2013).

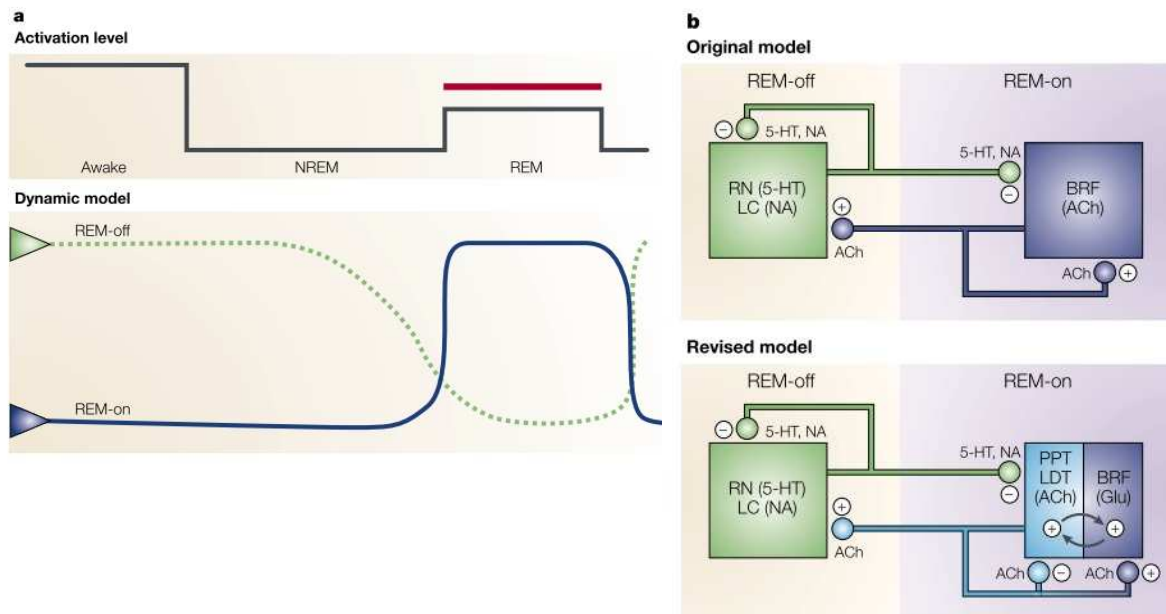
3.1 REM SPÁNEK

REM spánek, označován také jako spánek paradoxní, aktivní nebo desynchronizovaný, je charakterizován vysokou frekvencí a nízkou amplitudou elektrické aktivity mozku, která se velmi podobá EEG aktivitě ve fázi bdění, a svalovou ochablostí (s výjimkou okohybných

svalů). Množství REM spánku se zvyšuje v druhé polovině noci. (Pace-Schott & Hobson, 2002; Rasch & Born, 2014).

Během REM spánku se vyskytují také theta oscilace o frekvenci 4 - 8 Hz a ponto-genikulo-okcipitální vlny (PGO, ponto-geniculo-occipital waves), které již v roce 1963 popsal J. Mouret (Obr. 7). PGO vlny jsou fazické bioelektrické potenciály, které se vyskytují samostatně nebo ve shlucích během přechodu z SWS do REM či v průběhu samotného REM spánku. Vzhledem k etickým omezením intrakraniálního nahrávání EEG u lidí, jsou theta i PGO vlny a jejich význam lépe popsány u zvířat (Dang-Vu et al., 2010; Peigneux et al., 2001; Rasch & Born, 2014).

Z pohledu buněčné neurofyzologie byl navržen model, podle kterého jsou aminergní a cholinergní (acetylcholinové) neurony mesopontinního spojení propojeny takovým způsobem, aby docházelo ke střídání REM a NREM spánku (Obr. 7). REM-on buňky pontinní retikulární formace, tedy souboru mozkových jader Varolova mostu, jsou vzrušovány postsynapticky a/nebo excitací cholinu na jejich synaptických zakončeních. Pontinní REM-off buňky jsou noradrenergně nebo serotoninergně inhibovány. Během probouzení je tonicky aktivován aminergní systém Varolova mostu a cholinergní pontinní systém je inhibován. V průběhu NREM dochází k aminergní inhibici a cholinergní excitace vzrůstá. Během nástupu REM spánku se aminergní inhibice vypíná a cholinergní dráždivost vrcholí, zatímco ostatní výstupy jsou inhibovány (Pace-Schott & Hobson, 2002)



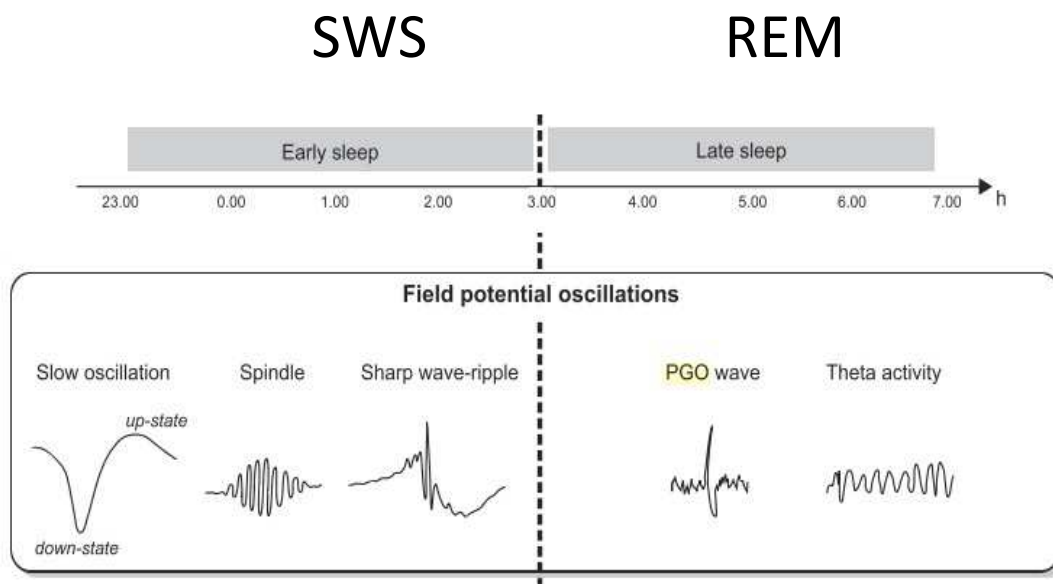
Obr. 7: Recipročně-interakční model střídání REM a NREM. a) Aktivační model znázorňující střídání REM a NREM spánku a dynamický model střídavé aktivity REM-on a REM-off buněk jader Varolova mostu. I když tyto dva modely vzájemně interagují (b), je vidno, že je hladina acetylcholinu (ACh) při bdění nízká a stoupá pouze během fáze REM. ACh je neurotransmitter mozku v aktivním stavu, projevuje se tedy pouze ve fázích bdělosti a REM. b) Model původní vzájemné interakce a jeho následná revize, aby byly viditelné účinky samostatně inhibičních cholinergních autoreceptorů v mesopontinních cholinergních jádrech a necholinergních neuronech. Glu, glutamát; 5-HT, 5-hydroxytryptamin (serotonin); LC, locus coeruleus; LDT, laterodorsální tegmentální jádro; NA, noradrenalin; PPT, pedunkulopontinní tegmentální jádro; RN, rapheální jádra (Pace-Schott & Hobson, 2002).

3.2 NREM SPÁNEK

Non-rapid eye movement sleep je charakteristický velmi proměnlivým EEG. Vyskytují se během něj stádia s nízkou frekvencí vln (SWs, slow waves, < 4Hz) i spánková vřeténka s frekvencí vyšší (10 - 15 Hz) (Obr. 8). NREM spánek se dělí na 3 fáze, N1, N2 a N3. Tyto fáze se liší různým stupněm kortikální synchronizace, fáze N1 a N2 jsou lehčími fázemi spánku, N3, neboli slow-wave-sleep (SWS), je spánek hluboký (shrnutí v Fogel et al. 2012). Skoro polovina spánku dospělého člověka spadá do fáze N2, která se vyznačuje výraznými spánkovými vřeténky a K-komplexy, ale obsahuje méně SWA (slow wave activity) (Rasch &

Born, 2014). Zobrazovacími studii byly popsány mozkové aktivity spojené s fázickými událostmi v určitých stádiích spánku. Bylo zjištěno, že oscilace během NREM spánku (spánková vřeténka a SWs) skutečně zvyšují aktivitu mozku ve specifických kortikálních a subkortikálních oblastech, které se podílejí na modulaci těchto vln. Mozková aktivita se tedy během NREM spánku zvyšuje, ale pouze přechodně a místně specificky (Dang-Vu et al., 2010).

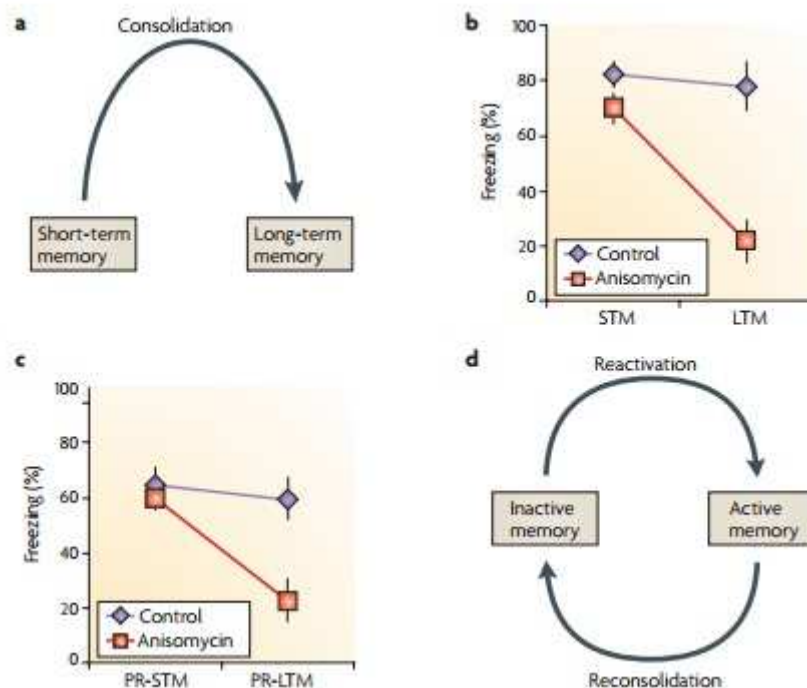
Podskupinou SWs jsou i pomalé oscilace (SO, slow oscillation) s frekvencí do 1 Hz. Z hlediska buněčné neurofyzologie mají SO dvě fáze. Hyperpolarizaci, při které jsou kortikální neurony většinou utlumené (OFF období), a depolarizaci, během které většina kortikálních neuronů pálí intenzivně (ON období) (shrnuto v Fogel et al., 2012)



Obr. 8: Typy oscilací během SWS a REM spánku. Nejdůležitějšími oscilacemi potenciálového elektrického pole během SWS spánku jsou neokortikální pomalé oscilace (slow oscillations, Sos, < 1 Hz), thalamokortikální vřeténka (spindles, 10 - 15 Hz) a komplexy hipokampálních ostrých a rychlých vln (sharp wave-ripples, 100-300 Hz). Během REM spánku se objevují PGO vlny (ponto-geniculo-occipital waves) a hipokampální theta aktivita (4 - 8 Hz). U lidí je eticky problematické nahrávat EEG intrakraniálně přímo, využívá se proto pouze skalpového EEG. PGO vlny a theta aktivita během REM spánku jsou touto technikou měření hůře identifikovatelné než invazivně získané hodnoty u zvířat. Převzato a upraveno podle (Rasch & Born, 2014).

4 KONSOLIDACE PAMĚTI BĚHEM SPÁNKU

Vzpomínky mohou v průběhu času přejít z krátkodobé paměti (STM) do paměti dlouhodobé (LTM) pomocí synaptické konsolidace paměti. To, že je paměť konsolidována, však neznamená, že nemůže být ztracena. Konsolidace do LTM zajišťuje ustálení a stabilizaci vzpomínek. Znovu vybavení informace z LTM může v některých případech vyvolat stav určité nestability. V tom případě je pak nutné vzpomínku dodatečně utužit – rekonsolidovat (Obr. 9) (Nader & Hardt, 2007).



Obr. 9: Lewisův paměťový model – hlavní vlastnosti konsolidace a rekonsolidace. a) Během konsolidace se ukládají informace z paměti krátkodobé do dlouhodobé. Tak se stávají pevnými a trvalými. b) Ukázka konsolidační blokády. Aplikováním anisomycinu po ukončení podmiňování strachu u intaktní krátkodobé paměti dochází ke zhoršení dlouhodobé paměti. Graf znázorňuje konsolidační poškození. c) Příklad rekonsolidační blokády strachové paměti. V grafu jsou znázorněny účinky anisomycinu během doby reaktivace na intaktní post-reaktivační STM (PR-STM) a poškození post-reaktivační LTM (PR-LTM). d) Lewisův model paměti zahrnující zjištění o konsolidaci a rekonsolidaci datových sad. Nové a reaktivované

vzpomínky jsou v aktivním stavu a jsou stabilizovány v průběhu času do inaktivního stavu paměti. Vzpomínání může vrátit inaktivované vzpomínky do aktivního stavu. Převzato a upraveno podle (Nader & Hardt, 2007).

4.1 HYPOTÉZY KONSOLIDACE PAMĚTI

K tomu, jak přesně funguje konsolidace paměti, existuje hned několik hypotéz. Ty jsou vystavěny na četných studiích, které prokazují, že psychologické, farmakologické a elektrofyziologické manipulace, jako jsou například rušení při učení, podávání noradrenalinu a inhibitorů proteinové syntézy, nebo elektrokonvulzivní šoky, mohou výrazně poškodit nebo naopak zlepšit paměť, pokud jsou aplikovány po procesu kódování (Rasch & Born, 2014).

První z nich je takzvaná duální hypotéza. Její podstatou je, že SWS a REM spánek pracují paralelně. SWS je příznivou fází pro konsolidaci explicitní paměťové stopy, REM spánek naopak vytváří podmínky pro konsolidaci implicitní paměti (Gais & Born, 2004).

Výzkumu sekvenční hypotézy se věnoval Giuditta již ve své práci z roku 1977. Podle ní jsou vzpomínky zpracovávány během dvou sériových kroků. Během SWS jsou vzpomínky určené k uchování odděleny od vzpomínek irelevantních, které jsou postupně oslabeny a eliminovány. Vzpomínky, které byly během SWS zachovány jsou dále během REM spánku konsolidovány a zároveň jsou přiřazeny k již existujícím vzpomínkám. Tato hypotéza byla podpořena výsledky z EEG a behaviorálními a biochemickými analýzami potkanů (shrnuto v Giuditta, 2014).

Třetí hypotézou je hypotéza aktivní konsolidace paměti. Tvrdí, že výkonnost konsolidace závisí na podstatných změnách síly vazeb mezi neurony hipokampu. Informace jsou mezi hipokampem a neokortexem přenášeny prostřednictvím obousměrných cest, které překládají vzorce uložené v hipokampálním systému do dlouhodobého úložiště. Podstatou je opakovaná reaktivace paměťových reprezentací, ke které dochází v průběhu SWS. Účastní se jí jak pomalé oscilace (SOs), tak i komplexy hipokampálních ostrých a rychlých vln (SW-R) a spánková vřeténka. Ty se společně podílejí na vyvolání trvalých neuroplastických změn neokortexu. Během REM spánku pak dochází ke stabilizaci paměťové stopy (McClelland et al., 1995; Rasch & Born, 2014).

4.2 MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY KONSOLIDACE PAMĚTI

Jak již bylo zmíněno, ukládání do dlouhodobé paměti je podmíněno vznikem nových proteinů a nových synaptických spojení. Výzkum u *Aplysie* ukázal, že tato syntéza proteinů zahrnuje nový způsob genové exprese, který je iniciován dlouhodobým zvýšením citlivosti na opakované uvolňování serotoninu. Za takových podmínek přetrvává zvýšená hladina cAMP, což způsobuje, že PKA rekrutuje mitogenem aktivovanou protein kinázu (MAPK). PKA a MAPK se společně přesouvají do jádra buňky kde fosforylují transkripční faktory, a tím aktivují expresi genů potřebnou pro dlouhodobou paměť. V roce 1990 P.K. Dash zjistil, že PKA aktivuje genovou expresi pomocí CREB-1 (cAMP response element binding protein 1). Zabráněním vzniku vazby CREB-1 na jeho vazebné místo v DNA by bylo možné odstranit dlouhodobou facilitaci bez jakéhokoliv vlivu na krátkodobou facilitaci (Martin et al., 1997; shrnuto v Kandel et al., 2014).

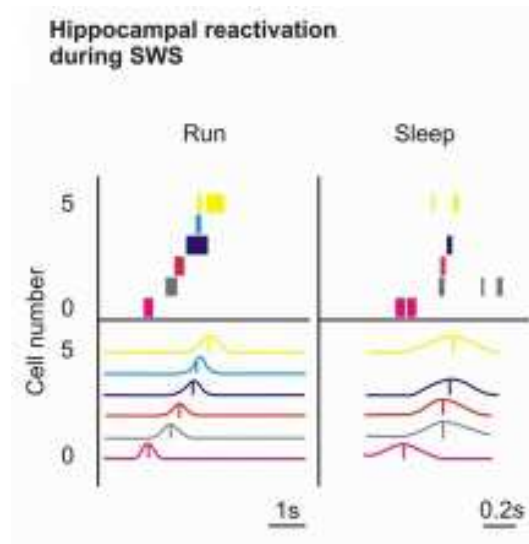
Přechod z krátkodobé do dlouhodobé paměti je však omezen paměťovými supresorovými geny, jako je např. CREB-2. Ten při nadměrné expresi blokuje dlouhodobou synaptickou facilitaci. Pokud je CREB-2 odstraněn, pak po jediném vstříku serotoninu, který většinou způsobuje zvýšení synaptické síly po dobu několika minut, dojde ke zvýšení synaptické síly po dobu několika dnů a růstu nových synaptických vazeb. Schopnost integrace signalizace a zprostředkování aktivace pomocí CREB-1 nebo potlačení CREB-2 vysvětluje, proč jsou transkripční faktory CREB klíčové pro ukládání paměti a proč byla exprese genu závislá na expresi CREB během evoluce zachována (Bartsch et al., 1995; Eric R. Kandel et al., 2014).

4.3 KONSOLIDACE V NREM SPÁNKU

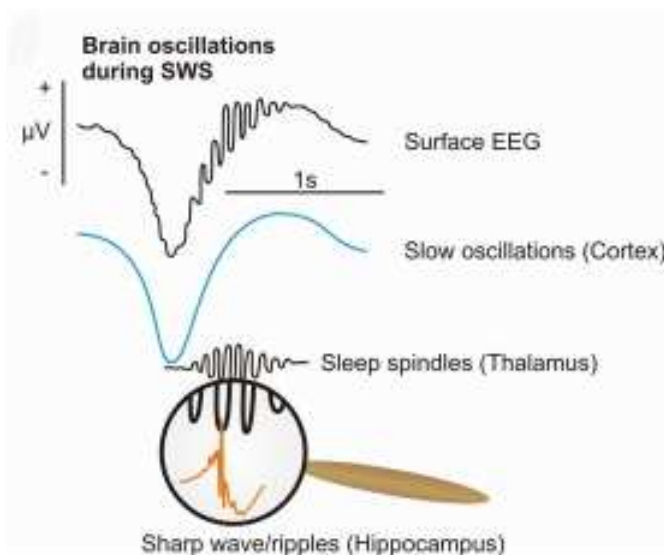
V průběhu NREM spánku dochází ke konsolidaci hipokampálně závislé paměti. V bdělosti jsou nové informace zakódovány do hipokampu, kde jsou uloženy pouze dočasně. Během spánku jsou nové paměťové stopy v hipokampu znovu aktivovány. Opakovanou reaktivací jsou posilovány neokortikální spoje a vzpomínky se postupně stávají na hipokampu nezávislými. (Battaglia et al., 2011; Feld & Diekelmann, 2015).

Během učení jsou aktivovány specifické poziční neurony hipokampu, takzvané place cells, které se výrazně podílí na reaktivaci během spánku. Při následném spánku tyto buňky pálí ve stejném pořadí jako ve fázi učení. Rozdíl je však v rychlosti pálení (Obr. 10), během spánku jsou totiž oproti bdělosti informace přehrávány až 20x rychleji (Lee & Wilson, 2002; Pavlides & Winson, 1989; Wilson & McNaughton, 1994). K výraznému zvýšení frekvence pálení dochází na malých dobře definovaných aktivních místech prostředí zvaných prostorová pole (place fields). Každý poziční neuron má své aktivní místo, prostorová pole všech pozičních neuronů tak nakonec pokryjí celý prostor. Wilson a McNaughton ve své studii zaznamenávali aktivitu několika párů hipokampálních buněk, jejichž prostorová pole se překrývala. Během pokusu, kdy krysa probíhala trať za odměnou, vykazovaly korelovanou aktivitu. Během následného SWS byla korelace aktivity buněk velmi nápadně podobná té, která byla naměřena v bdělosti (Obr. 10). Důležitým poznatkem také bylo, že se tyto korelace během spánku dříve před pokusem neobjevovaly (Eichenbaum et al., 1999; Rasch & Born, 2014).

Během SWS mají svou neodmyslitelnou úlohu komplexy hipokampálních ostrých a rychlých vln a spánková vřeténka (Obr. 11), jejich koordinované kmitání zajišťuje přesun informací do dlouhodobé paměti (Feld & Diekelmann, 2015). Kortikální pomalé oscilace do 1 Hz (slow oscillations, SOs) tvoří časový rámec, který synchronizuje reaktivaci paměťových stop v hipokampu s aktivitou spánkových vřetének, a tím zprostředkovávají přenos informací z hipokampu do neokortexu, kde podporují plastický synaptický proces, na kterém je ukládání informací závislé (Rasch & Born, 2014).



Obr. 10: Poziční neurony (place cells) potkana vykazují určitou závislost pálení na jeho poloze v prostoru. Při učení (Run) se objevuje sekvenční vzor, který popisuje sekvenci míst, kterými potkan projde (každý řádek představuje jednu buňku, horní panel zobrazuje akční potenciály jednotlivých neuronů v čase, dolní panel průměrnou aktivitu). Během SWS (Sleep) po učení jsou sekvence reprodukovány obdobně, jen v časově komprimované podobě. Převzato a upraveno podle (Feld & Diekelmann, 2015).



Obr. 11: Pomalé oscilace (slow oscillation, SOs, < 1 Hz), charakteristický znak hlubokého spánku, koordinují opakované přehrávání v hipokampu doprovázené hipokampálními komplexy ostrých a rychlých vln (sharp wave ripples) a aktivitou spánkových vřetének thalamu. Díky koordinaci těchto oscilací je umožněn přenos z hipokampu do neokortexu do úložiště dlouhodobé paměti. Spánková

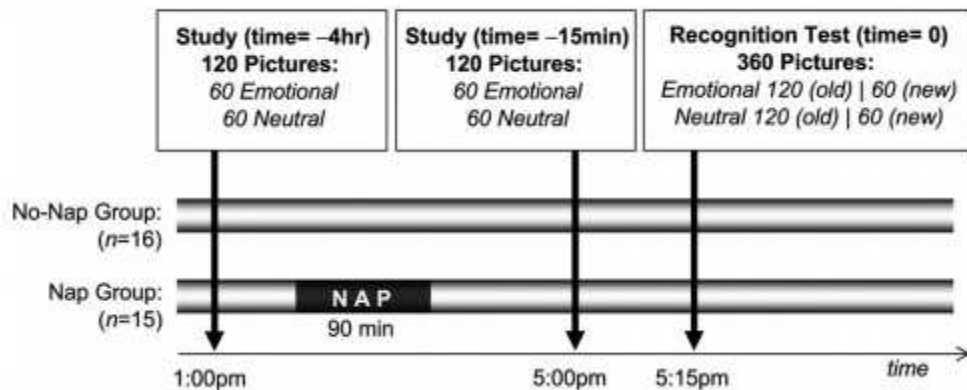
vřeténka se vyskytují vždy ve vzestupné (depolarizační) fázi pomalých oscilací. Tvorbě vřetének napomáhají komplexy hipokampálních ostrých a rychlých vln, které časově spadají do prohlubní spánkových vřetének zaznamenaných v EEG na skalpu. Převzato a upraveno podle (Feld & Diekelmann, 2015).

4.4 KONSOLIDACE V REM SPÁNKU

REM spánek má svou úlohu během konsolidace, podílí se totiž na konsolidaci emoční paměti. Podle hypotézy Spíme, abychom zapomněli, spíme, abychom si zapamatovali (Sleep to forget, sleep to remember, SFSR) podporuje REM spánek oddělení emocí od paměti pro fakta. Spíme tedy proto, abychom zapomněli emocionální sílu okamžiku, ale abychom si zapamatovali tuto chvíli jako zkušenost do budoucna. Tato hypotéza je významná především z hlediska zpracování nepříjemných emočních a traumatických zážitků. Předpokládá, že pokud je normální konsolidace během REM spánku narušena (z důvodu jeho nedostatku nebo narušené mikrostruktury), přetrvává vysoké nabuzení (arousal), což následně může vést k chronické úzkosti (Goldstein & Walker, 2014).

Během takzvaného Nap a No-Nap experimentu se subjekty zúčastnily dvou sezení, na kterých si prohlížely emocionálně negativní a neutrální obrázky na obrazovce počítače. Prezentace obrázků (fáze učení) probíhala vždy dvakrát - 4 hodiny a 15 minut před zahájením rozpoznávacího testu paměti (Obr. 12). V testu paměti byly smíchány obě sady obrázků z předchozích dvou částí sezení a byly doplněny o nové, jak negativní, tak neutrální. Sady byly vytvořeny tak, aby v každé části bylo prezentováno 120 obrázků, vždy polovina emocionálně negativní a polovina neutrální. V testu pak měly subjekty rozlišit, které z celkem 360 obrázků viděly již dříve, a které viděly při testu prvně. Konsolidace byla hodnocena jako rozdíl v počtu rozpoznávaných položek prezentovaných během sezení 4 hodiny před testem a během sezení 15 minut před testem. Subjekty byly rozděleny do dvou skupin, část z nich získala možnost 90 minutového spánku (skupina Nap) mezi prezentacemi 4 hodiny a 15 minut před testem, druhá část byla udržována v bdělém stavu (no-Nap skupina). Spánek první skupiny byl polysomnograficky monitorován. Tímto rozdělením prošly informace získané během sezení 4 hodiny před testem v každé skupině jiným zpracováním, podmínky

pro zpracování obrázků prezentovaných 15 minut před testováním již byly u obou skupin shodné. Dle předpokladu dosáhla Nap skupina lepších výsledků, její členové si zapamatovali více emočně zbarvených obrázků než skupina, která byla po celý čas v bdělém stavu. Navíc z 15 subjektů NAP skupiny dosáhlo 13 z nich REM spánku s prokazatelným pozitivním vztahem k ukládání emočně zbarvených podnětů (Nishida et al., 2009).



Obr. 12: Znárodnění průběhu experimentu Nap a no-Nap. Na nákrese jsou znázorněny 2 sezení, 4 hodiny a 15 minut před testem. Na každém z těchto sezení byla prezentována odlišná sada 120 obrázků, ze kterých byla vždy polovina emocionálně negativní a neutrální. Dále je zde znázorněn test, při kterém byly prezentovány sady z předchozích sezení (old) a také jedna sada nová (new) složená taktéž ze 120 obrázků. Převezato z (Nishida et al., 2009).

Základními elektroencefalografickými jevy objevujícími se během REM spánku jsou PGO vlny a theta oscilace. PGO jsou oscilace vycházející z Varolova mostu, které se uplatňují především v několika prvních hodinách (3 až 4) po učení. Jejich hustota roste přímo úměrně kvalitě přenosu informací. Zvyšují také synaptickou plasticitu v místech, kudy procházejí, a jejich působení zvyšuje hladinu glutamátu v hipokampu a tím frekvenci theta vln (Datta et al., 2008; Rasch & Born, 2014). Theta vlny jsou generovány entorhinálním vstupem a napětově závislými Ca^{2+} kanály v dendritech pyramidových buněk. U lidí jsou charakteristickou aktivitou pro hipokampus (u hlodavců také pro amygdalu) a to jak během fáze bdělosti, tak během REM spánku. Jejich rytmus je klíčový pro kódování či dekódování paměťových stop a modifikaci synaptické síly (Buzsáki, 2002; Hutchison & Rathore, 2015).

Dá se tedy říci, že theta aktivita během REM spánku řídí rozsáhlou synchronizovanou akci ve formě PGO vln, které zvyšují synaptickou plasticitu v hipokampu a v amygdale. Toto a důkazy o účinnosti hustoty PGO vln podporují myšlenku, že theta aktivita během REM spánku silně podporuje zpracování emoční paměti. Tato data byla získána během výzkumu u potkanů, dá se předpokládat, že podobná spojitost mezi theta a PGO vlnami se vyskytuje i u lidí, důkazy o tom však bohužel chybí (Hutchison & Rathore, 2015).

5 ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo shrnout biologické a molekulární mechanismy konsolidace paměti během spánku. Pro správnou konsolidaci paměti je nutný REM i NREM spánek, fáze, které se střídají v průběhu celé noci. Toto pravidelné střídání se nazývá spánkový cyklus a jeho délka je přibližně 90 minut. Každá spánková fáze se zřejmě na konsolidaci paměti podílí jiným způsobem a rozdílnou měrou přispívá ke zpravování různých typů paměti. REM spánek je významný zejména pro emoční paměť a zpracování emočně významných zážitků, NREM spánek (především ten nejhlubší – SWS) je klíčový pro konsolidaci hipokampální závislé paměti. Konsolidace paměti je molekulárními mechanismy, jako je kaskáda cAMP-PKA-CREB1-CREB2 a vznikem nových proteinů a nových synaptických spojení.

Existuje hned několik hypotéz, jak zřejmě konsolidace probíhá. Zejména u lidí však nejsou dostatečné důkazy, které by některou z těchto hypotéz jednoznačně potvrdily. Největším problémem, na který vědci naráží, je etická limitace intrakraniálního měření EEG. Proto nezbyvá, než důvěřovat předpokladu, že proces konsolidace probíhá u lidí velmi podobně jako u zvířat.

6 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 2(C), 89–195. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Baddeley, A. (1992). Working Memory. *Science*, 255(5044), 556–559. <https://doi.org/10.1126/science.1736359>
- Bartsch, D., Ghirardi, M., Skehel, P. A., Karl, K. A., Herder, S. P., Chen, M., Bailey, C. H., & Kandel, E. R. (1995). Aplysia CREB2 represses long-term facilitation: Relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell*, 83(6), 979–992. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90213-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90213-9)
- Battaglia, F. P., Benchenane, K., Sirota, A., Pennartz, C. M. A., & Wiener, S. I. (2011). The hippocampus: Hub of brain network communication for memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(7), 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.05.008>
- Borbely, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation [see comments]. *J. Biol. Rhythms*, 14(6), 557–568. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00037-2>
- Bouton, M. E. (1993). Context, Time, and Memory Retrieval in the Interference Paradigms of Pavlovian Learning. *Psychological Bulletin*, 114(1), 80–99.
- Brunelli, M., Castellucci, V., & Kandel, E. R. (1976). Synaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia: possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science (New York, N.Y.)*, 194(4), 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.186870>
- Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3), 325–340. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00586-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00586-X)
- Cedar, H., Kandel, E. R., & Schwartz, J. H. (1972). Cyclic adenosine monophosphate in the nervous system of Aplysia californica. I. Increased synthesis in response to synaptic stimulation. *The Journal of General Physiology*, 60(5), 558–69. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2226089&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Cirelli, C., & Tononi, G. (2008). Is sleep essential? *PLoS Biology*, 6(8), 1605–1611. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060216>
- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Sterpenich, V., Bonjean, M., & Maquet, P. (2010). Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep*, 33(12), 1589–603. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2982729&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Datta, S., Li, G., & Auerbach, S. (2008). Activation of phasic pontine-wave generator in the rat: a mechanism for expression of plasticity-related genes and proteins in the dorsal hippocampus and amygdala. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, 162(3), 214–220. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.02.012>. Investigations

- Dudai, Y. (2004). The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? *Annual Review of Psychology*, 55(1), 51–86. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.142050>
- Dudai, Y., & Morris, R. G. M. (2000). To consolidate or not to consolidate: what are the questions? In *Brain, Perception, Memory Advances in Cognitive Neuroscience* (pp. 149–162). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198524823.003.0011>
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The Hippocampus, Memory, and Place Cells: Is It Spatial Memory or a Memory Space? *Neuron*, 23(2), 209–26.
- Feld, G. B., & Diekelmann, S. (2015). Sleep smart-optimizing sleep for declarative learning and memory. *Frontiers in Psychology*, 6, 622. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00622>
- Fogel, S., Martin, N., Lafortune, M., Barakat, M., Debas, K., Laventure, S., Latreille, V., Gagnon, J. F., Doyon, J., & Carrier, J. (2012). NREM sleep oscillations and brain plasticity in aging. *Frontiers in Neurology*, 3, 176. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00176>
- Gais, S., & Born, J. (2004). Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep. *Learning & Memory*, 11(6), 679–685. <https://doi.org/10.1101/lm.80504>
- Giuditta, A. (2014). Sleep memory processing: the sequential hypothesis. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 219. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00219>
- Goldstein, A. N., & Walker, M. P. (2014). The Role of Sleep in Emotional Brain Function. *Annual Review of Psychology*, 10, 679–708. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153716>.The
- Hasselmo, M. E. (2007). Encoding: Models linking neural mechanism to behavior. In: *Roediger HL, Dudai Y, Fitzpatrick SM, Editor. Science of Memory: Concepts*, 123–8.
- Hutchison, I. C., & Rathore, S. (2015). The role of REM sleep theta activity in emotional memory. *Frontiers in Psychology*, 6, 1439. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01439>
- Inostroza, M., & Born, J. (2013). Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annual Review of Neuroscience*, 36, 79–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170429>
- Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: A dialogue between gene and synapses. *Science*, 294(5544), 1030–1038. <https://doi.org/10.1126/science.1067020>
- Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 157(1), 163–186. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>
- Kendel, Eric R.; Tauc, L. (1965). HETEROSYNAPTIC FACILITATION IN NEURONES OF THE ABDOMINAL GANGLION OF APLYSIA DEPILANS. *The Journal of Psychology*, 181(1), 1–27.
- Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in Brain Research*, 185(C), 105–129. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5>
- Klein, M., & Kandel, E. R. (1980). Mechanism of calcium current modulation underlying presynaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(11), 6912–6916.
<https://doi.org/10.1073/pnas.77.11.6912>
- Lee, A. K., & Wilson, M. A. (2002). Memory of Sequential Experience in the Hippocampus during Slow Wave Sleep. *Neuron*, 36(6), 1183–94.
- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 Years of Consolidation—Remembering Müller and Pilzecker. *Learning & Memory*, 6, 77–87.
<https://doi.org/10.1101/lm.6.2.77>
- Martin, K. C., Michael, D., Rose, J. C., Barad, M., Casadio, A., Zhu, H., & Kandel, E. R. (1997). MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in *Aplysia*. *Neuron*, 18(6), 899–912.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80330-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80330-X)
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102(3), 419–457.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science (New York, N.Y.)*, 287(5451), 248–51. <https://doi.org/10.1126/science.287.5451.248>
- Nader, K., & Hardt, O. (2007). A single standard for memory; the case for reconsolidation. *Debates in Neuroscience*, 1(1), 2–16. <https://doi.org/10.1007/s11559-007-9005-7>
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L., & Walker, M. P. (2009). REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cerebral Cortex*, 19(5), 1158–1166.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhn155>
- Pace-Schott, E. F., & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(8), 591–605.
<https://doi.org/10.1038/nrn895>
- Pavrides, C., & 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 : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 9(8), 2907–2918.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Delbeuck, X., Degueldre, C., Aerts, J., Delfiore, G., Luxen, A., & Maquet, P. (2001). Generation of Rapid Eye Movements during Paradoxical Sleep in Humans. *NeuroImage*, 14(3), 701–708. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0874>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., Lamantia, A.-S., Mcnamara, J. O., & Willians, S. M. (2004). *Neuroscience. Sunderland* (Vol. 3). <https://doi.org/978-0878937257>
- Rasch, B., & Born, J. (2014). ABOUT SLEEP'S ROLE IN MEMORY. *Psychologist*, 27(5), 320–323.
<https://doi.org/10.1152/Physrev.00032.2012>
- Ratcliff, R. (1978). A theory of memory retrieval. *Psychological Review*, 85(2), 59–108.
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.85.2.59>
- Ritter, P., Born, J., Brecht, M., Dinse, H. R., Heinemann, U., Pleger, B., Schmitz, D., Schreiber, S., Villringer, A., & Kempner, R. (2015). State-dependencies of learning across brain

scales. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9, 1.
<https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00001>

Rusina, M. R. (2004). Paměť a její poruchy. *Neurologie pro Praxi*, 4, 205–207.

Sperling, G. (1960). The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs: General and Applied*, 74(11), 1–29.

Squire, L. R. (2013). Mechanisms of Memory. *Science*, 232(4758), 1612–1619.

Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The Medial Temporal Lobe Memory System Human Memory. *Science*, 253(5026), 1380–1386.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of Memory*, 1, 381–403.
<https://doi.org/10.1017/S0140525X00047257>

Tulving, E. (1993). What Is Episodic Memory? *Current Directions in Psychological Science*, 2(3), 67–70. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10770899>

Tulving, E. (1995). Organization of Memory: Quo Vadis? In Michael S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences*, 839–847. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00047257>

Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of Hippocampal Ensemble Memories During Sleep. *Science*, 265(5172), 676–9.