JYX JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO UNIVERSITY OF JYVÄSKYLÄ

This is a self-archived version of an original article. This version may differ from the original in pagination and typographic details.

Author(s): Kurkela, Jari L.; Pirttimäki, Tiina; Nokia, Miriam S.

Title: Uni ja muisti

Year: 2023

Version: Accepted version (Final draft)

Copyright: © Suomen psykologinen seura, 2023

Rights: In Copyright

Rights url: http://rightsstatements.org/page/InC/1.0/?language=en

Please cite the original version:

Kurkela, J. L., Pirttimäki, T., & Nokia, M. S. (2023). Uni ja muisti. Psykologia, 58(2), 108-129.

Tiivistelmät

Uni ja muisti

Tässä katsauksessa perehdytään unen rooliin oppimisessa ja muistissa keskittyen erityisesti muistijälkien lujittamiseen. Ihmisen ja useiden muiden nisäkkäiden vireystila vaihtelee valon säätelemää vuorokausirytmiä noudattaen. Ihmisellä yöunen aikana univaiheet toistuvat jaksoittaisesti siten, että perusuni painottuu alkuyöhön ja vilkeuni loppuyöhön. Verrattuna valveeseen, uni parantaa juuri opitun muistiin painamista. Perusunen aikana aivoissa kertautuvat valveen aikana muodostuneet hermostolliset aktivaatiokaavat. Tämän prosessin on tulkittu heijastavan tiedon tallentamista pitkäkestoiseen muistiin aivokuoren ja alempien aivorakenteiden, kuten talamuksen ja hippokampuksen, muodostamiin hajautettuihin hermostollisiin verkostoihin. Vilkeunen roolista aivorakenteiden muodostamien verkostojen tasolla tapahtuvan muistiin painamisen mekanismissa ei ole vielä selvyyttä. Vaikuttaa kuitenkin siltä, että myös vilkeuni on tärkeää oppimiselle, sillä sen määrä ja suhteellinen osuus unesta kasvaa oppimistilanteiden jälkeen, mikä heijastuu seuraavan valvetilan aikana mitattuihin muistisuorituksiin. Uni vahvistaa sekä taitoja että tietoja ja tapahtumia koskevien muistijälkien lujittumista. On myös mahdollista, että unen aikana esitetyistä ulkoisista ärsykkeistä voi oppia uutta ja unen aikana esitetyt muistutukset valveen aikana opitusta vahvistavat muistiin painamista. Unen merkitys oppimiselle ja muistille on siis ensiarvoisen tärkeä ja sitä voidaan hyödyntää oppimisen tehostamisessa.

Avainsanat: vilkeuni, perusuni, oppiminen, muisti, sähköfysiologia

Sleep and memory

In this review we focus on the role of sleep in learning and memory, especially memory consolidation. The arousal state of humans and other mammals varies according to the circadian rhythm regulated by light. In humans, nightly sleep stages repeat in a cyclic manner so that non-rapid eye movement (non-REM) sleep is more common first and REM sleep is more common towards the morning. Compared to awake state, sleep improves memory consolidation. During non-REM sleep, neuronal activation patterns formed during awake experience repeat in the brain. This process is thought to reflect consolidation of information into long-term memory in distributed neural networks in the neocortex and sub-cortical structures like the thalamus and the hippocampus. The role of REM sleep in this systemic level mechanism of memory consolidation is still unclear. REM sleep appears important for learning as its amount and proportion increases after learning and is reflected into the memory performance quantified after sleep. Sleep strengthens the consolidation of both procedural and declarative memory traces. It is also possible that one can learn about stimuli presented during sleep, and reminders of previous learning presented during sleep improve memory consolidation. The role of sleep in learning and memory is thus crucial and sleep can be utilized in improving learning.

Keywords: rapid eye movement sleep, slow wave sleep, learning, memory, electrophysiology

Nostolauseet

Univaiheet, perusuni ja vilkeuni, toistuvat jaksottaisesti yön aikana.

Uni parantaa aiemmin opitun muistamista.

Perusunen aikana muistijäljet kertautuvat isoaivokuorella ja alemmissa aivorakenteissa.

Vilkeunen aikaiset muistiin painamisen mekanismit ovat vielä epäselviä.

Uni ja muisti

1. Johdanto

Ihmisen ja muiden eläinten toiminta rytmittyy noin vuorokauden mittaisiin jaksoihin. Vuorokausirytmiä säätelee aivoissa hypotalamuksen suprakiasmaattinen tumake (ks. esim. Musiek & Holtzman, 2016). Tämä tumake reagoi silmien kautta aivoihin päätyvään tietoon auringon valosta ja ohjaa toimintaamme solujen (geenien luenta ja proteiinien valmistus) ja elinten (esim. ruuansulatuselimistö) tasolta koko aivojen ja kehon tasolle. Vuorokausirytmin selkein ilmentymä on se, että päivisin olemme valveilla ja toimeliaita ja yöllä nukumme maaten verrattain paikoillaan. Arkikokemus ja lukemattomat tieteelliset tutkimukset osoittavat, että nukkuminen on hyvinvoinnin kannalta välttämätöntä (ks. esim. Siegel, 2008). Mutta miten nukkuminen ja uni liittyvät erityisesti oppimiseen ja muistiin? Lukuisat kokeet ovat osoittaneet unen edistävän muistiin painamista, ja toisaalta tiedetään, että unen häiritseminen vaikeuttaa oppimista (ks. esim. Rasch & Born, 2013). Tässä yhteydessä unella tarkoitetaan useimmiten perusunta (engl. *non- rapid eye movement*, *non-REM*), mutta on myös mielenkiintoista, miten oppimiseen ja mieleen painamiseen liittyy vilkeuni (engl. *rapid eye movement*, *REM*).

Tässä katsauksessa käsitellään unen merkitystä oppimiselle ja muistille. Ensin käymme läpi, mitä ovat perusuni ja vilkeuni ja mitä niiden aikana tapahtuu aivoissa, keskittyen erityisesti aivojen sähköfysiologiseen toimintaan. Sitten esittelemme ajantasaisen käsityksen siitä, miten muistijäljet lujittuvat aivoissa pitkäkestoiseen muistiin. Tämän jälkeen kuvaamme, miten oppiminen vaikuttaa uneen ja uni oppimiseen, ja miten oppimista voidaan mahdollisesti tehostaa unen aikana. Lopuksi esitämme johtopäätökset edellä esitetystä ja tuomme esille joitakin kysymyksiä, joihin tutkimuksella ehkä kannattaisi jatkossa pyrkiä vastaamaan.

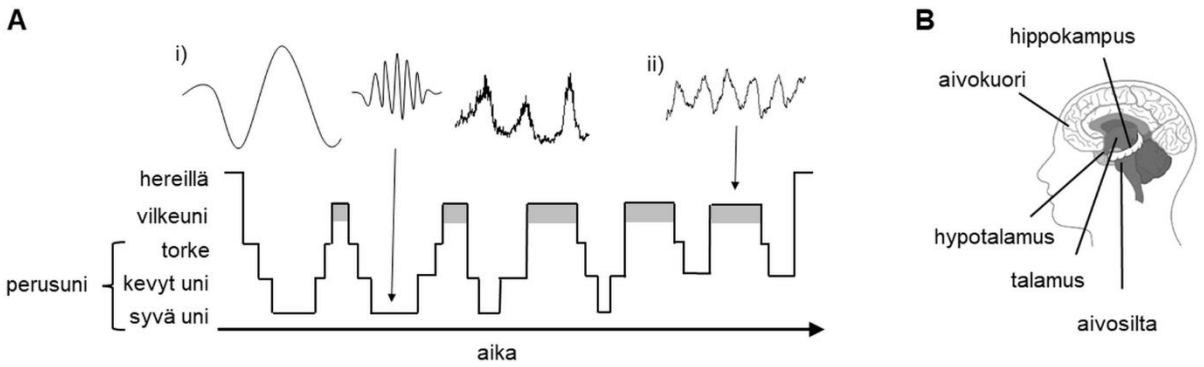
2. Uni jakautuu perusuneen ja vilkeuneen

Ihmisen ja useiden muiden nisäkkäiden, kuten hiirten ja rottien, vireystila vaihtelee jaksoittaisesti hermoston toiminnan säätelemänä kolmen tilan välillä. Nämä ovat valve, perusuni ja vilkeuni. Unta säätelee sekä valon määrään perustuva vuorokausirytmi että elimistön homeostaattiset prosessit (ks. esim. Deboer, 2018): Valveilla oleminen kasvattaa pikkuhiljaa tarvetta nukkua ja kun unipaine kasvaa riittävän suureksi, siirrytään valveesta uneen. Perusuni voidaan jakaa vaiheisiin; torkkeeseen, kevyeen uneen ja syvään uneen. Tämän lisäksi uni sisältää vilkeunta. Terveellä aikuisella ihmisellä univaiheet toistuvat samassa järjestyksessä tavallisesti neljästä kuuteen kertaan yössä, kaikki vaiheet kattavan unijakson pituuden ollessa noin 90 minuuttia (Boulos, Jairam, Kendzerska, Im, Mekhael & Murray, 2019). Unen homeostaattisen säätelyn ja unipaineen myötä perusunen syvä uni painottuu alkuyöhön (unipaine korkeimmillaan) ja vilkeuni loppuyöhön (unipaine pienenee) (KUVIO 1). Unen määrän yksilölliset erot ovat suuria, mutta riittävä unen määrä aikuiselle ihmiselle on noin 7–9 tuntia yössä (Conference ym., 2015). Nukkuminen on hyvinvoinnin kannalta välttämätöntä (rotat: ks. Rechtschaffen, Bergmann, Everson, Kushida & Gilliland, 1989; ihmiset: ks. Dement, 1960; muut eläimet, ks. Siegel, 2008) ja useisiin mielenterveyden häiriöihin liittyykin unen rakenteen häiriintymistä (Baglioni ym., 2016).

Unen merkitystä on perinteisesti tutkittu estämällä nukkuminen kokonaan tai osittain, vain tietyssä univaiheessa. Tyypillistä on, että univaje korvataan seuraavan mahdollisen lepojakson aikana entistä pidemmillä unilla (Dijk, Brunner & Borbely, 1990). Unen jäädessä vajaaksi, on seuraavan unijakson aikana mitattu korostunutta perusunen syvän unen vaiheesta kertovaa aivoaktiivisuutta (Dijk, ym., 1990). Kohdennettu perusunen syvän unen vaiheen häiritseminen johti nimenomaan häirityn univaiheen eli syvän unen osuuden kasvamiseen korvausunen aikana (Ferrara, De Gennaro & Bertini, 1999). Samoin, kun unta häirittiin kokeellisesti herättämällä ihminen jokaisen vilkeunijakson aikana, seuraavina vapaasti nukuttuina öinä nimenomaan vilkeunen osuus kokonaisunesta kohosi (Dement, 1960). Vilkeunen häiritseminen aiheutti pitkittyessään hermostuneisuutta, ärtyneisyyttä, jopa paniikkia, ja lisäsi ruokahalua. Kun vastaava menettely kohdistettiin perusuneen (sen vaiheesta riippumatta), korvausmekanismia ei ilmennyt, vaan perus- ja vilkeunen suhteellinen osuus pysyivät seuraavien häiritsemättä nukuttujen öiden aikana samanlaisena kuin ennen unen häirintää. Myöskään vastaavia mielialaoireita tai ruokahalun muutoksia ei ilmennyt (Dement, 1960). Myöhemmin vilkeunen on ehdotettu olevan yhteydessä esimerkiksi emotionaalisesti latautuneiden muistijälkien uudelleen käsittelyyn siten, että itse

muistijäljen emotionaalinen lataus vähenee, vaikka muistijälki säilyy (Goldstein & Walker, 2014). Yhteenvetona, uni vaikuttaisi olevan ihmisen mielenterveydelle tärkeää.

Ihmisen vireystilan tunnistaminen ja univaiheiden luokittelu perustuvat käyttäytymisen ja fysiologisten vasteiden havainnointiin. Kliinisesti univaiheet tunnistetaan mittaamalla ja analysoimalla aivosähkökäyrää (elektroenkefalografia, EEG), lihasten aktiivisuutta (elektromyografia, EMG) ja silmien liikettä (elektro-okulografia, EOG). Aivojen toiminta vaihtelee merkittävästi eri univaiheiden aikana ja myös tietyn univaiheen sisällä (Adamantidis, Gutierrez Herrera & Gent, 2019; Peever & Fuller, 2017; Scammell, Arrigoni & Lipton, 2017). Seuraavassa kuvataan yksinkertaistetusti unen eri vaiheita ja niihin liittyvää aivojen sähköfysiologista toimintaa. On huomattava, että osa solutason unenaikaisia toimintoja koskevasta tiedosta on saatu eläinmalleilla tehdyistä mittauksista. Tämä tieto on lajierot huomioiden sovellettavissa myös ihmiseen.



KUVIO 1. Aikuisen ihmisen yöunessa toistuvat perusunesta ja vilkeunesta koostuvat jaksot.

A) Yöllisen unen aikana vireystila vaihtelee säännönmukaisesti koostuen useammasta unijaksosta, joihin kuhunkin sisältyy vaihtelevan pituinen jakso kutakin unen vaihetta. Unen homeostaattisen säätelyn vuoksi alkuyöstä korostuu syvä uni (unipaine korkea) ja loppuyöstä taas vilkeuni (unipaine väistyy). Perusuni koostuu torkkeesta, kevyestä unesta ja syvästä unesta. Ai) Perusunen aikana aikuisen ihmisen aivosähkökäyrässä voidaan tunnistaa aivokuoren hidasta aaltoilua (vasemmalla, kesto n. 1–2 s, taajuus 0.5–1 Hz), talamuksessa syntyviä unisukkuloita (keskellä, kesto 0.5–1 s, taajuus 11–16 Hz) sekä hippokampuksessa ilmeneviä teräväaaltopurskeita (oikealla, kesto n. 0.1 s, taajuus 100–200 Hz). Vilkeuni taas muistuttaa eniten valvetilaa. Aii) Vilkeunelle on tyypillistä säännöllinen aivosähkökäyrän aaltoilu nk. theetataajuudella (kesto useita sekunteja, taajuus 3–8 Hz), erityisesti hippokampuksessa. B) Unta säätelevät mm. aivosillan, hypotalamuksen, talamuksen ja aivokuoren hermosolut. Muistin ja oppimisen kannalta tärkeitä aivorakenteita ovat esimerkiksi talamus, aivokuori ja hippokampus. Kuvio on mukailtu seuraavissa lähteissä esitetyistä: Rasch & Born, 2013 sekä Klinzing ym. 2019.

2.1. Perusunta kuvaavat aivokuoren hitaat aallot ja unisukkulat

Normaalisti siirtymä valveesta uneen tapahtuu tiettyä kaavaa noudattaen: Ensin ihminen vaipuu torkkeeseen, jolloin aivosähkökäyrässä näkyy hidastumista. Torke on ”pinnallista” unta ja se voidaan kokea unen sijaan rentoutumisen tilana. Torkkeesta siirrytään kevyeen perusuneen, jonka aikana ärsykkeisiin reagoidaan enää satunnaisesti. Perusunen aikana ihmisen pään ihon pinnalta mitatussa aivosähkökäyrässä voidaan erottaa runsaasti nk. unisukkuloita (engl. *sleep spindle*) sekä K-komplekseja. Unisukkulat ovat taajuudeltaan 11–16 Hz ja koostuvat noin 6–15 aallosta, eli kestävät puolesta sekunnista sekuntiin (Fernandez & Lüthi, 2020) mutta jopa 2–3 sekuntiin. Unisukkuloiden ajatellaan saavan alkunsa talamuksen hermosolujen rytmisestä toiminnasta: Talamuksen hermosolut aktivoivat rajattuja aivokuoren alueita, jolloin myös aivokuoren hermosolut alkavat laueta rytmisesti. Unisukkula päättyy aivokuoren lähettäessä syötettä takaisin talamukseen. K-kompleksi puolestaan on aivokuoren keski- ja yläkerroksissa syntyvä ilmiö, jonka aikana laajat hermoverkot aivokuorella toimivat yhdessä siten, että toimintapotentiaalin todennäköisyys pienenee ts. aivokuoren hermosolut hyperpolarisoituvat (Cash ym., 2009). Aivosähkökäyrästä K-kompleksi on helppo erottaa suurena yksittäisenä heilahduksena, joka pään pinnalta mitattuna on negatiivinen.

Perusunen syvässä vaiheessa aivosähkökäyrässä esiintyy voimakasta, hidasta aaltoilua (engl. *slow oscillation, SO*), minkä vuoksi syvää perusunta kutsutaan myös hidasaaltouneksi (engl. *slow-wave sleep, SWS*). Hitaita rytmejä esiintyy laajalla taajuuskaistalla (0.5–4 Hz, delta) ja siitä erotettavat varsinaiset hitaat, 0.5–1 Hz taajuiset värähtelyt syntyvät talamuksen ja aivokuoren hermosolujen toiminnan rytmisen vaihtelun tuloksena (Adamantidis ym., 2019). Hitaan värähtelyn huipulla (engl. *UP state*) aivokuoren toimintaa kiihdyttävät hermosolut laukaisevat toimintapotentiaalin todennäköisemmin kuin värähtelyn laaksossa (engl. *DOWN state*), jolloin aivokuoren hermosolujen laukeaminen on hyvin epätodennäköistä. Perusunen aikana oppimisen ja muistin kannalta tärkeässä hippokampuksessa esiintyy runsaasti nk. teräväaaltopurskeita (engl. *sharp-wave ripples, SPW-Rs*), joiden taajuus on 100–200 Hz (Buzsaki, 2015). Teräväaaltopurskeiden aikana tuhannet hippokampuksen hermosolut laukeavat synkronisesti. Hippokampuksen soluista noin 80 % on toimintaa kiihdyttäviä päähermosoluja ja loput päähermosolujen toimintaa hillitseviä välihermosoluja. Päähermosolut laukaisevat toimintapotentiaalin, kun välihermosolujen niihin kohdistuva vaimentaminen väistyy. Tällä tavalla välihermosolut kontrolloivat päähermosolujen rytmistä toimintaa: Purskeet syntyvät hippokampuksen sisäsyntyisen aktivoitumisen tuloksena ja ohjaavat hermosolujen laukeamista myös hippokampuksesta tietoa vastaanottavilla aivokuoren alueilla, kuten etuaivokuorella.

Tiedonkulkua aivokuorelta hippokampukseen puolestaan heijastaa nk. pykäläpiikki (engl. *dentate spike*), joita myös näkyy runsaasti perusunen aikana (rotalla: Bragin, Jandó, Nádasdy, van Landeghem & Buzsáki, 1995).

Hippokampuksen teräväaaltopurskeet ja pykäläpiikit esiintyvät usein ajallisesti lähekkäin elleivät peräti samaan aikaan aivokuoren unisukkuloiden kanssa (ihmisillä: Clemens, Mölle, Eross, Barsi, Halász & Born, 2007; rotilla: Bragin ym., 1995; Siapas & Wilson, 1998). Lisäksi on osoitettu, että perusunen aikana aivokuoren hitaat aallot, unisukkulat sekä hippokampuksen teräväaaltopurskeet esiintyvät ajallisesti toisiinsa linkittyen siten, että unisukkuloiden todennäköisyys on suurin nk. hitaan aallon huipulla ja teräväaaltopurskeet esiintyvät todennäköisemmin unisukkulan aallon pohjassa (Staresina ym. 2015). Perusunen aikaiseen aivokuoren hitaaseen aaltoiluun lukittuneiden talamusperäisten unisukkuloiden ja hippokampuksen teräväaaltopurskeiden aikana tiedonkulku etuaivokuorelta ohimolohkon (ml. hippokampuksen) alueelle tehostuu, kun taas pienen viiveen (~1 s) kuluttua tästä tiedonkulku päinvastaiseen suuntaan eli hippokampuksesta etuaivokuorelle on tavallista tehokkaampaa (Helfrich ym. 2019). Yhteenvetona, aivojen toiminta perusunen aikana on hetkittäin varsin synkronoitunutta, mikä mahdollistaa tehokkaan tiedonkäsittelyn anatomisesti hajautuneissa muistin ja oppimisen kannalta tärkeissä aivorakenteissa.

2.2. Vilkeunen tunnistaa silmänliikkeistä sekä epäsäännöllisestä aivosähkökäyrästä

Siirtymää perusunesta vilkeuneen kontrolloivat soluryhmät talamuksessa, hypotalamuksessa ja muissa aivokuoren alaisissa rakenteissa, kuten aivosillassa (Peever & Fuller, 2017; Scammell ym., 2017). Yhdet soluryhmät estävät ja toiset edistävät perusunesta vilkeuneen siirtymistä, ja näiden soluryhmien aktiivisuuden tasapaino määrittää lopputuloksen. Perusunesta voidaan siirtyä vilkeuneen joko käyden läpi kaikki perusunen vaiheet käänteisessä järjestyksessä tai suoraan kevyestä unesta. Perusunen vaihtuessa vilkeuneksi kehon lihakset rentoutuvat mutta silmänliikkeet vilkastuvat. Vilkeunessa voidaan edelleen erottaa kaksi erilaista tyyppiä: Toonisessa vilkeunessa ei esiinny silmänliikkeitä ja aivosähkökäyrä on tasaisempaa verrattuna vaiheittaiseen vilkeuneen, jossa silmänliikkeet ovat vilkkaita (ks. myös Simor, van der Wijk, Nobili & Peigneux, 2020). Ylipäänsä vilkeunen aikana pään ihon pinnalta mitattu aivosähkökäyrä muuttuu epäsäännölliseksi ja on vaihteluväliltään pienempää verrattuna perusuneen. Koska aivosähkökäyrä on epäsäännöllistä myös hereillä, voisi vilkeunen ja valveen sekoittaa toisiinsa, mikäli vireystilan arvio perustuisi pelkkään aivosähkökäyrään. Tämän vuoksi vilkeunta kutsutaan joskus myös paradoksaaliseksi uneksi.

Vilkeunen aikaista aivojen toimintaa on tutkittu erityisesti eläinmalleilla: Sen aikana aivosähkökäyrässä näkyy säännöllistä aaltoilua eli nk. theetavärähtelyä, jota on kuvattu myös käsitteellä rytminen hidasaktiivisuus (engl. *rhythmic slow activity, RSA*). Kaneilla ja jyrsijöillä theetan taajuus unen aikana on tyypillisesti n. 3–8 Hz ja sen voimakkuus on suurin hippokampuksessa (Buzsaki, 2002). Theetaa esiintyy kuitenkin myös esimerkiksi mantelitumakkeessa (Karashima, Katayama & Nakao, 2010) ja pikkuaivoissa (Wikgren, Nokia & Penttonen, 2010), joissa se synkronoituu hippokampuksen theetaan. Eläintutkimuksista tiedetään, että hippokampuksen rytmistä toimintaa säätelee aivojen keskiosissa sijaitseva, aivopuoliskojen väliseinän tumake eli mediaalinen septum. Hippokampuksen rytmisen toiminnan voimakkuuteen vaikuttavat välittäjäaineet, erityisesti asetyylikoliini, jota mediaalisen septumin hermosolut käyttävät. Mielenkiintoista kyllä, hippokampuksen pyramidisolujen laukeamistodennäköisyys pienenee theetavärähtelyn aikana, kun taas aivokuorella vaikutus on päinvastainen, eli theetan aikana aivokuoren toimintaa kiihdyttävien hermosolujen toimintapotentiaalien todennäköisyys kasvaa (ks. Buzsaki, 2002).

Vilkeunen aikana jyrsijöiden aivoissa esiintyy theetan kanssa samaan aikaan myös nopeampaa nk. gammavärähtelyä, jonka taajuus suoraan hippokampuksesta mitattuna on n. 30–90 Hz (Buzsaki & Wang, 2012). Gammaa esiintyy hippokampuksen lisäksi mm. aivokuorella ja talamuksessa. Gamma syntyy paikallisesti, anatomisesti rajattujen hermoverkkojen sisällä, välihermosolujen keskinäisen, ja mahdollisesti myös pää- ja välihermosolujen synkronisen yhteistoiminnan, seurauksena. Gammavärähtelyt synkronoituvat toisiinsa toiminnallisesti liittyvissä, anatomisesti kaukanakin sijaitsevissa aivorakenteissa. Gammavärähtelyt synkronoituvat myös theetavärähtelyyn erityisesti hippokampuksessa siten, että kunkin theetan aallon sisällä esiintyy 4–8 gamma-aaltoa (Lisman & Jensen, 2013). Nämä sisäkkäiset värähtelyt yhdessä ohjaavat voimakkaasti hippokampuksen hermosolujen laukeamista.

Vilkeunessa erityisesti kissojen, mutta myös rottien aivosähkökäyrässä näkyy erilaisten rytmisten värähtelyjen lisäksi 3–5 aallon ryhmissä nk. ponto-geniculo-okkipitaalisia aaltoja eli PGO-aaltoja (ks. katsaus: Datta, 1997). PGO-aallon synnyttävät aivosillan verkoston toimintaa kiihdyttävien päähermosolujen toimintapotentiaalipurskeet, joista aktivaatio leviää keskiaivoihin ja edelleen aivokuoren takaraivolohkolle. Aivokuorelta PGO-aallot välittyvät alempiin aivorakenteisiin, kuten hippokampukseen, mantelitumakkeeseen ja talamukseen. PGO-aaltoja esiintyy vilkeunessa nimenomaan silmänliikkeiden ja hippokampuksen theetavärähtelyn aikana. PGO-aallot ovat yhteydessä suurempaan hippokampuksen ja mantelitumakkeen theetavärähtelyjen

synkroniaan (Karashima ym., 2010), eli ne saattavat tehostaa tiedonkulkua em. oppimiselle ja emootioille tärkeiden aivorakenteiden välillä.

Sähköfysiologista aivotoimintaa on tutkittu suoraan kudoksesta myös ihmisillä. Tutkimuksia tehdään epilepsiapotilailla, jotka odottavat pääsyä leikkaukseen ja joille on kohtauksiin liittyvän aivotoiminnan tutkimiseksi asennettu mittauselektrodeja suoraan aivoihin. Tulokset ovat ainakin osin vahvistaneet, että myös ihmisillä vilkeunen aikana esiintyy edellä esitellyn kaltaista aivotoimintaa: Ihmisillä vilkeunen aikainen hippokampuksen theetavärähtely on jyrsijöiden aivoihin verrattuna joko saman taajuista (3–8 Hz, esim. Cantero, Atienza, Stickgold, Kahana, Madsen & Kocsis, 2003; Goyal ym., 2020) tai hitaampaa (1.5–3 Hz, Bódizs ym., 2001; Goyal ym., 2020; Watrous, Lee, Izadi, Gurkoff, Shahlaie & Ekstrom, 2013) ja sitä on havaittu erityisesti hippokampuksen lähettyville asennetuilla syväelektrodeilla, aivan kuten jyrsijöilläkin. Nopeampaa nk. beetavärähtelyä (15–35 Hz) puolestaan on raportoitu vilkeunen aikana ihmisillä erityisesti pihtipoimun etuosasta ja etuaivokuoren dorsolateraalisesta osasta (Vijayan, Lepage, Kopell & Cash, 2017). Lisäksi on raportoitu PGO-aaltoa muistuttavia ilmiöitä ihmisen takaraivolohkolta (Frauscher ym., 2018). Yhteenvetona, vilkeunen aikana tahdistunutta sähköfysiologista toimintaa esiintyy sekä emotionaaliseen prosessointiin ja oppimiseen liitetyissä aivorakenteissa kuten hippokampuksessa ja mantelitumakkeessa että aivokuorella. Kokonaisuutena tätä toimintaa tahdittavat aivokuoren alaiset nk. syvät aivorakenteet, aivosillasta lähtien.

2.3. Ikääntyessä uni vähenee ja sen rakenne muuttuu

Tässä katsauksessa keskitymme unen ja oppimisen yhteyksiin ja em. hermostolliseen perustaan lähinnä terveissä aikuisissa aivoissa, sillä suuri osa tiedosta perustuu nuorilla aikuisilla ihmisillä (käytännössä yliopisto-opiskelijoilla) ja jyrsijöillä tehtyihin kokeisiin. Toisaalta ihmisten eliniänodote on pidentynyt viime vuosisadan aikana länsimaissa elinolojen ja lääketieteen kehittyessä, ja terveen aikuisuuden voidaan nykyään ajatella jatkuvan jopa 75–80-vuotiaaksi. Tarkastellaan seuraavassa lyhyesti, miten uni muuttuu iän myötä.

Ikääntyessä nukkumisessa tapahtuu monenlaisia muutoksia (ks. Mander, Winer & Walker, 2017; Musiek & Holtzman, 2016; Ohayon, Carskadon, Guilleminault & Vitiello, 2004). Unen määrä kokonaisuudessaan, mutta erityisesti perusunen syvän ja vilkeunen määrä vähenevät, kevyen perusunen suhteellinen osuus kasvaa, nukahtaminen pitkittyy ja yöuni muuttuu katkonaisemmaksi eli unen tehokkuus pienenee (Ohayon ym. 2004). On ajateltu, että tämä heijastaisi unen homeostaattisen säätelyn ja mahdollisesti vuorokausirytmin säätelyn muutoksia ikääntyessä.

Ikääntyneillä perusunen aikana vallitsevat aivokuoren hitaat aallot hidastuvat entisestään ja heikkenevät, varsinkin alkuyön perusunijaksojen aikana (Mander ym. 2017). Suurimmat muutokset aivosähkökäyrää mitaten nähdään pään etuosan mittapisteissä, jotka mahdollisesti heijastavat etuaivokuorelta peräisin olevaa aivojen aktiivisuutta. Hitaiden aaltojen lisäksi myös unisukkulat harventuvat ja heikentyvät iän myötä. Päinvastoin kuin hitaiden aaltojen kohdalla, unisukkuloiden muutos on suurin loppuyön perusunijaksoja tarkasteltaessa. Kiinnostavaa kyllä, unisukkuloiden ja hitaiden aaltojen lukittuminen toisiinsa on heikompaa ikääntyneillä nuoriin aikuisiin verrattuna (Helfrich, Mander, Jagust, Knight & Walker, 2018; Muehlroth ym., 2019). Aivojen rytmisen toiminnan heikkeneminen lienee seurausta siitä, että synkroniassa laukeavia hermosoluja on vähemmän ja/tai siitä, että yhteistoiminta ei rytmity tehokkaasti. Näiden perusunen aikaisten aivojen toiminnallisten muutosten taustalla ajatellaan siis olevan tietyillä aivokuoren alueilla (hitaat aallot ja unisukkulat) ja hippokampuksessa (teräväaaltopurskeet) ikääntymisen myötä tapahtuva hermosolukato, sekä valkoisen aineen eli aivojen eri osien välillä tietoa kuljettavien myelinisoituneiden hermoratojen rappeutuminen (Mander ym., 2017). Lisäksi ikääntymisen myötä tapahtuu hermosolukatoa hypotalamuksen tumakkeissa (erit. pre-optinen tumake) mikä heikentää unen homeostaattista säätelyä ja johtaa sirpaleiseen uneen. Edellä kuvatut unen muutokset ja unihäiriöt ovat vahvasti yhteydessä erilaisiin elämän loppuvaiheessa käyttäytymisen tasolla ilmeneviin aivorappeumasairauksiin, kuten Parkinsonin tautiin ja Alzheimerin tautiin (ks. Musiek & Holtzman, 2016; Mander ym. 2017). Vaikuttaisi jopa siltä, että tavallista lyhyemmät unet keski-iässä ennakoivat korkeampaa riskiä vanhuudessa puhkeavaan dementiaan (Sabia ym., 2021).

Yhteenvetona, nukkumisessa ja unen aikaisessa aivotoiminnassa tapahtuu iän myötä monenlaisia muutoksia, jotka painottuvat perusuneen. Arkihavainto ja laaja tutkimustieto (ks. esim. Juan & Adlard, 2019) osoittavat, että ikääntyessä ja erityisesti aivorappeumasairauksien myötä nukkumisessa tapahtuvien muutosten lisäksi myös oppimiskyky heikkenee. Onkin ajateltu, että aivojen rakenteelliset, mutta myös erityisesti perusunen aikaiset aivojen toiminnalliset muutokset voisivat selittää ikääntyessä heikentyvää kykyä painaa mieleen uutta tietoa.

3. Aivojen muistijäljet lujittuvat unen aikana

Muisti voidaan jakaa keston ja sisällön mukaan eri lajeihin. Tässä katsauksessa keskitytään nimenomaan pitkäkestoiseen muistiin ja sen eri tyyppeihin. Yleisesti pitkäkestoinen muisti jaetaan sisällön perusteella deklaratiiviseen ja proseduraaliseen muistiin. Deklaratiivisella muistilla viitataan asioihin, jotka voidaan palauttaa tietoisesti mieleen, ja se jaetaan edelleen semanttiseen eli

asiamuistiin (’Espanjan pääkaupunki on Madrid.’) ja episodiseen eli tapahtumamuistiin (’Kävin Plaza Mayorilla sateisena lauantai-iltana ja siellä tuoksui tupakansavu.’). Proseduraalinen muisti viittaa toiminnallisiin taitoihin, joita ei tarvitse tai välttämättä edes voi tietoisesti muistella (esim. kävely, pyörällä ajo). Muistijälkien mieleen painamisen solutason mekanismit lienevät hyvin samankaltaiset kaikkien pitkäkestoisen muistin lajien osalta. Sen sijaan aivorakenteiden ja koko aivojen tasolla muistiin painamisen hermostollisissa mekanismeissa saattaa olla suurempia eroja sen mukaan, millaista sisältöä muistiin painetaan.

3.1. Hermosoluliitosten muokkautuvuus on oppimisen perusmekanismi, jota emootiot vahvistavat

Hermoston muokkautuvuuden ajatellaan pohjautuvan hermosoluliitosten eli synapsien muokkautuvuudelle. Tiedon kulku lähettävästä hermosolusta vastaanottavaan voi joko tehostua tai vaimentua, riippuen esimerkiksi siitä kasvaako vai pieneneekö tuojahaarakkeen eli dendriitin okanen (engl. *spine*) ja miten okasen välittäjäainetta vastaanottavien reseptoreiden määrä säätyy. Synapsin rakenteessa tapahtuvien muutosten säilyminen edellyttää mm. solun tukirangan uudelleenjärjestymistä sekä uusien proteiinien tuottoa. Hermosoluliitosten muokkautuvuus on samankaltaista kaikilla nisäkkäillä ja sitä onkin tutkittu paljon eläinmalleilla, erityisesti hippokampuksessa (ks. esim. Bliss & Lomo, 1973). Kokeet ovat osoittaneet, että kun pre-synaptisen eli lähettävän hermosolun toimintapotentiaali säännönmukaisesti edeltää post-synaptisen eli vastaanottavan hermosolun toimintapotentiaalia, em. solujen välinen hermosoluliitos vahvistuu ja tiedonvälitys tehostuu eli tapahtuu nk. kestotehostumista (engl. *long-term potentiation, LTP*). Jos taas lähettävän solun laukaisemaa toimintapotentiaalia säännönmukaisesti ei seuraa toimintapotentiaali vastaanottavassa hermosolussa niin em. solujen välinen tiedonkulku vaimentuu (engl. *long-term depression*, LTD). Toisin sanoen, solut, jotka laukaisevat toimintapotentiaalin yhdessä, myös verkottuvat yhteen (engl. *cells that fire together wire together*) (Hebb, 1949). Hermosoluliitokset muokkautuvat jatkuvasti, kun vastaanotetaan ulkomaailmasta tulevia ärsykkeitä ja toisaalta myös, kun käsitellään sisäsyntyisiä signaaleja. Aivot ovat siis jatkuvassa muutoksen tilassa.

Erityisen herkästi hermosoluliitokset muokkautuvat, kun kohdataan emotionaalisesti latautuneita tilanteita (Clewett & Murty, 2019; McIntyre, McGaugh & Williams, 2012). Tämä johtuu siitä, että kehon reagoidessa vaikkapa uhkaavaan ärsykkeeseen, lisämunuainen erittää adrenaliinia ja lisämunuaisen kuorikerros glukokortikoideja. Adrenaliini sitoutuu reseptoreihin kiertäjähermossa, jossa viesti kulkee aivorungon tumakkeisiin. Tumakkeet vapauttavat

noradrenaliinia, joka sitoutuu reseptoreihin aivojen mantelitumakkeessa, mikä johtaa glutamaatin eli toimintaa kiihdyttävien hermosolujen pääasiallisen välittäjäaineen vapautumiseen erityisesti aivokuorelle ja hippokampukseen. Adrenaliinin sitoutuminen maksan reseptoreihin puolestaan nostaa verensokeria, mikä sekin edesauttaa aivojen hermosolujen aktiivisuutta. Glukokortikoidit taas ylittävät itsessään veriaivoesteen ja vaikuttavat erityisesti mantelitumakkeen ja hippokampuksen toimintaan. Kokonaisuudessaan tämä reaktioketju parantaa kestotehostumista. Tämä kaikki tapahtuu hereillä, muistijäljen muodostuessa tapahtumahetkellä. Unen aikana emotionaalisesti latautuneet muistijäljet tallennetaan pitkäkestoiseen muistiin kuten muutkin muistijäljet (ks. alla ja ks. myös Goldstein & Walker, 2014).

Hermosoluliitosten muokkautuvuudesta unen aikana on esitetty mielenkiintoinen hypoteesi, jonka mukaan uni auttaisi säilyttämään hermoston tasapainotilan, jolloin aivojen toiminta säilyy joustavana päivästä toiseen (engl. *synaptic homeostasis hypothesis*, SHY, Tononi & Cirelli, 2020). Hypoteesin mukaan hermosoluliitosten tehostuminen lisääntyy vuorokauden aikana aamusta iltaan, kunnes unen aikana suuri osa korostuneista synapseista (mutta ei kaikkia) palautetaan jälleen perustilaan eli vaimennetaan. Tällainen toistuva hermosoluliitosten vaimentaminen varmistaa sen, että aamulla valvejakson alkaessa hermosto on taas valmiina käsittelemään ulkomaailmasta saatavaa tietoa ja pystyy joustavasti tehostamaan tiedonkulkua tarpeen mukaan. Ilman unen aikaista, toistuvaa synapsien laajamittaista vaimentamista hermosto ajautuisi ylikuormitukseen, eikä tiedon välittymisessä olisi enää varaa tehostumiselle. Tononi ja Cirelli (2020) esittävät, että hermosoluliitosten vaimentaminen tapahtuu pääosin perusunen aikana, ja että unen aikana vaimennetaan nimenomaan sellaisia synapseja, jotka eivät suoraan liity aiemmin päivän aikana opittuun, kun taas oppimiseen suoraan liittyvät tehostuneet synapsit säilytetään korostuneena. Näin yleinen vaimentaminen koskisi valikoivasti vain tiettyjä solujoukkoja. Tämä epäilemättä olisi hyödyksi tarkkojen muistijälkien mieleen painamisessa ja toisaalta myös unohtamisessa. Tapahtuuko hermosoluliitosten muokkautumista nimenomaan perusunen (Tononi & Cirelli, 2020) vai vilkeunen aikana, on vielä epäselvää. Hiirillä tehtyihin kokeisiin perustuen on esitetty näyttöä, että uuden oppimista tukevat muutokset hermosoluliitoksissa saattaisivatkin painottua nimenomaan vilkeuneen (Li, Ma, Yang & Gan, 2017). Tarkemmin, vilkeunen aikana karsitaan juuri muodostuneita yhteyksiä mutta myös valikoiden vahvistetaan jo aiemmin syntyneitä yhteyksiä (Li ym., 2017). Yhteenvetona, kuten hereillä myös unen aikana aivot ovat jatkuvan muutoksen tilassa.

3.2. Muistijäljet tallentuvat hajautettuihin hermoverkkoihin

Pitkäkestoisten muistijälkien muodostumista aivoihin on tutkittu systeemitasolla esimerkiksi antamalla rottien tutkia rajattua ympäristöä, kuten sokkeloa, samalla sähköfysiologista aivotoimintaa ja rotan liikkeitä seuraten. Näissä tutkimuksissa on havaittu, että hippokampuksen ja sinne syötettä lähettävien aivokuoren alueiden hermosolut laukaisevat toimintapotentiaalin valikoiden esimerkiksi rotan ollessa tietyssä paikassa (nk. paikkasolut, engl. *place cell*) tai esimerkiksi rotan katsoessa tiettyyn suuntaan (nk. pään suunta -solut, engl. *head direction cell*) (ks. esim. Moser, Moser & McNaughton, 2017). Kun rotan on sitten annettu käydä nukkumaan, aivojen sähköfysiologisen toiminnan mittauksen jatkuessa, on havaittu, että perusunen syvän unen vaiheessa hippokampuksen paikkasolut aktivoituvat uudelleen samassa järjestyksessä kuin ne aktivoituivat valveilla, rotan liikkuessa sokkelossa (ks. esim. O'Neill, Pleydell-Bouverie, Dupret & Csicsvari, 2010). Perusunessa siis kerrataan tai toistetaan (engl. *replay*) aiemmin muodostuneita hermostollisia aktivaatiokaavoja. Valveilla muodostuneiden hermosolujen aktivaatiokaavojen toistoja perusunen aikana on havaittu myös aivokuorella ja striatumissa (ks. esimerkiksi Peyrache, Khamassi, Benchenane, Wiener & Battaglia, 2009). Toistot ajoittuvat erityisesti hippokampuksen teräväaaltopurskeisiin (Buzsaki, 2015), ja jos teräväaaltoja tai niitä seuraavaa aivotoimintaa häiritään, häiriintyy myös oppiminen (Girardeau, Benchenane, Wiener, Buzsáki & Zugaro, 2009; Nokia, Mikkonen, Penttonen & Wikgren, 2012). Samoin käy, jos häiritään pykäläpiikkejä (Nokia, Gureviciene, Waselius, Tanila, & Penttonen, 2017).

Kuten osiossa 2.1 todettiin, hippokampuksen teräväaaltopurskeet linkittyvät ajallisesti aivokuoren laajojen hermosolujoukkojen synkronista toimintaa heijastaviin hitaisiin aaltoihin ja unisukkuloihin (Staresina ym. 2015), mikä mahdollistaa tehokkaan ja säädellyn tiedonkulun em. aivorakenteiden välillä (Helfrich ym. 2019). Itseasiassa, jos tätä aivokuoren ja hippokampuksen synkronista toimintaa vahvistetaan, paranee myös rottien muistisuoritus (Maingret, Girardeau, Todorova, Goutierre & Zugaro, 2016). Ihmisillä on havaittu aivosähkökäyrää mittaamalla unisukkuloiden synkronoituvan hitaiden aaltojen huippuihin eli ns. UP-tilaan ja että tämä lukittuminen ennustaa muistamista (Halonen, Kuula, Antila & Pesonen, 2021; Helfrich ym., 2018; Mikutta ym., 2019; Muehlroth ym. 2020): Mitä voimakkaampaa lukittuminen on, sitä parempaa on muistaminen. Vaikka terveillä ihmisillä ei voidakaan mitata samanaikaisesti hippokampuksen tai muiden aivokuoren alaisten rakenteiden aktiivisuutta, voidaan olettaa, että unisukkuloiden ja hitaiden aaltojen synkronisaation taso kertoo epäsuorasti myös hippokampuksen aktiivisuuden ja solujoukkojen aktivaation kertaamisesta. Yhdessä näiden tulosten on tulkittu osoittavan, että alun

perin valveilla hippokampuksen koordinoimana muodostuneet hermostolliset edustumat eli muistijäljet tallentuvat laajempiin, mm. aivokuoren hermosolujen muodostamiin verkostoihin (ks. esim. Squire, Genzel, Wixted & Morris, 2015 ja Klinzing, Niethardt & Born, 2019) perusunen aikana, minkä mahdollistaa yllä kuvattu aivorakenteiden sähköfysiologisen toiminnan synkronia (Fries, 2005). Tätä käsitystä muistiin painamisesta kutsutaan usein aktiiviseksi systeemiseksi lujittumiseksi (engl. *active systems consolidation*, ks. esim. Klinzing ym., 2019).

Perusunen lisäksi pitkäkestoisten muistijälkien muodostumiseen vaikuttanee myös vilkeuni. Kuten perusunen, myös vilkeunen rooli muistijälkien lujittumisessa saattaa selittyä aiemmin muodostuneiden soluryhmien aktivaatiokaavojen toiston kautta. Nimittäin, hereillä ollessa, eläimen pysähtyessä esimerkiksi sokkelon haarakohtaan, theetavärähtely tahdistaa hippokampuksen paikkasolujen laukeamista siten, että kussakin kokonaisessa aallossa laukeavat järjestyksessä tiettyä tuttua ja seuraavaksi kuljettavissa olevaa polkua vastaavat paikkasolut nopeutetulla tahdilla (Johnson & Redish, 2007). Siis yhden theeta-aallon aikana aktivoituu tiivistetty, tiettyä seuraavaksi kuljettavissa olevaa polkua vastaava hermostollinen edustuma. Vilkeunessa theetan aikana taas toistuvat aiemmin kuljettujen tuttujen polkujen hermostolliset edustumat (Louie & Wilson, 2001). Vilkeunessa paikkasolujen muodostama muistijälki ei tosin tiivisty yhteen theeta-aaltoon vaan solujen toimintapotentiaalit tapahtuvat suurin piirtein samassa järjestyksessä ja samalla aikavälillä kuin valveilla, eli useamman peräkkäisen theeta-aallon aikana.

Mielenkiintoista kyllä, siinä missä perusunessa teräväaaltopurskeiden aikana hippokampuksessa toistuvat tiivistetyssä muodossa juuri unijaksoa ennen kuljettujen polkujen muistijäljet, vilkeunessa theetavärähtelyn aikana aktivoituvat reaaliajassa niiden polkujen muistijäljet, jotka mahdollisesti tullaan kulkemaan seuraavan valvejakson aikana (engl. *pre-play*) (Louie & Wilson, 2001). Theetavärähtelyn roolia oppimisessa on tutkittu muuntelemalla sitä vilkeunen aikana hiirillä (Boyce, Glasgow, Williams & Adamantidis, 2016). Tarkemmin, tutkijat häiritsivät theetan rytmin syntymistä mediaalisessa septumissa kontrolloimalla sen tiettyjen solujen toimintaa optogeneettisesti eli aivoihin johdetun valon avulla (ks. Kurkela, Lipponen, Ruohonen & Astikainen, 2016). Menettely mahdollisti sen, että käsittelyn vaikutukset kohdistuivat vain theetavärähtelyyn, ja muut aivotoiminnot pysyivät ennallaan. Theetavärähtelyn häirintä vilkeunen aikana (mutta ei perusunen aikana) heikensi hiirten oppimista tehtävissä, joissa vaadittiin ympäristön monen eri ominaisuuden muistamista (Boyce ym. 2016). Yhteenvetona vaikuttaa siltä, että aivoissa toistuvat valveilla muodostuneet aktivaatiokaavat sekä perusunen että vilkeunen aikana, ja tämä kertaaminen johtaa muistijälkien lujittumiseen pitkäkestoiseen muistiin.

Viime aikoina levon ja unen aikaista muistiin painamista on tutkittu aivojen aktivaation tasolla enenevässä määrin myös ihmisillä. Tämän on mahdollistanut mm. aivokuvantamismenetelmien kehittyminen ja parempi saatavuus, tietokoneiden laskentatehon kasvu sekä signaalin analyysimenetelmien kehitys. Tulokset ovat osoittaneet, että kuten eläimillä tehtyjen kokeiden perusteella oli oletettavissa, ihmisenkin aivoissa aiempien kokemusten synnyttämät aktivaatiokaavat toistuvat levon ja unen (ks. esim. Eichenlaub ym. 2020; Murphy, Stickgold, Parr, Callahan & Wamsley, 2018), erityisesti perusunen, aikana (ks. esim. Sterpenich ym., 2021; Schreiner, Petzka, Staudigl & Staresina, 2021). Tarkemmin, Eichenlaubin ja kumppaneiden (2020) tutkimuksessa osoitettiin neliraajahalvaantuneilla aikuisilla potilailla, suoraan hermosolujen toimintapotentiaaleja mittaamalla, että tietokoneen kursorin liikuttamisen opettelun aikana mitatut motorisen aivokuoren aktivaatiokaavat toistuivat opettelua seuraavan n. puolen tunnin mittaisen lepojakson aikana. Toistoa havaittiin sekä valveilla että perusunessa. Schreiner ja kumppanit (2021) puolestaan havaitsivat terveillä nuorilla koehenkilöillä pään ihon pinnalta aivosähkökäyrää mitaten, että juuri opittujen visuaalisen ärsykkeen ja verbin assosiaatiota edustavien hermostollisten aktivaatiokaavojen sisäsyntyinen kertautuminen keskittyi perusunen hitaiden aaltojen huippuihin ajallisesti sidottuihin unisukkuloihin. Lisäksi havaittiin, että uudelleenaktivaation tarkkuus oli positiivisesti yhteydessä unijakson jälkeen mitattuun muistisuoritukseen (Schreiner ym. 2021).

Vilkeunen osalta tiedetään esimerkiksi, että sarjallisen reaktioaikatehtävän suorittaminen muokkaa ihmisen aivokuoren aktiivisuutta seuraavan vilkeunijakson aikana (Maquet ym., 2000). Tarkemmin, vilkeunen aikana nähty positroniemissiotomografialla (PET) mitattu aivoaktivaatio muistutti valveilla suoritetun tehtävän aikaista aivojen aktiivisuutta, minkä tutkijat tulkitsivat olevan osoitus vilkeunen mahdollisesta roolista muistiin painamisessa (Maquet ym., 2000). Jatkoselvittelyissä tarkentui, että vilkeunen aikana opitun tehtävän suorittamisen kannalta keskeisten liikkeen säätelyyn ja näköaistin prosessointiin liittyvien aivokuoren alueiden välillä tapahtuu yhteistoiminnan tehostumista (Laureys ym., 2001). Myöhemmin havaittiin, että vilkeunen aikainen aivojen uudelleenaktivaatio ei liity pelkästään taidon hiomiseen, vaan myös itse tehtävän sisältämän korkeamman tason tiedon, tässä tapauksessa ärsykkeiden sarjallisiin yhteyksiin liittyvän tiedon, oppimiseen (Peigneux ym., 2003). Näyttäisi siis siltä, että myös ihmisen aivot tallentavat muistoja unen aikana samankaltaisin mekanismein kuin mitä eläimillä tehtyjen kokeiden perusteella arveltiin. Ajantasaisen katsauksen aiheesta ovat vastikään kirjoittaneet Schreiner ja Staudigl (2020).

4. Oppiminen vaikuttaa uneen ja uni vaikuttaa muistisuoritukseen

Käyttäytymisen tasolla muistiin painamisen ja unen välistä yhteyttä on tutkittu vuosikymmeniä monin eri menetelmin. Yksinkertaisimmillaan tutkittaville tai koe-eläimille on opetettu jokin tehtävä ja sen jälkeen on arvioitu muutoksia unen määrässä ja laadussa , esimerkiksi aivosähkökäyrää sekä lihasaktiivisuutta analysoimalla. Näitä unen muutoksia on myös verrattu nukkumisen jälkeen mitattuihin oppimistuloksiin. Toinen lähestymistapa on ollut opettaa ensin jokin tehtävä, ja sitten joko mahdollistaa tai estää nukkuminen, tai valikoivasti tiettyyn univaiheeseen vaipuminen, minkä jälkeen on testattu muistamista. Unen häirintä on ihmisillä toteutettu yleensä niin, että tutkija seuraa tutkittavan vireystilaa fysiologisia mittareita hyödyntäen, ja herättää tutkittavan, kun tämä alkaa siirtyä esimerkiksi valveesta uneen tai perusunesta vilkeuneen. Jyrsijöillä puolestaan on käytetty järjestelyä, jossa eläin oppimisen jälkeen asetetaan pienelle alustalle, jota ympäröi vesi. Perusunen aikana eläimellä on vielä lihastonusta, joka pitää sen alustan päällä. Vilkeuneen siirtyessä lihastonus katoaa, eläin horjahtaa veteen ja herää. Seuraavassa esittelemme näiden eri lähestymistapojen tuottamaa tietoa unen merkityksestä muistiin painamiselle.

4.1. Opettelu vaikuttaa unen rakenteeseen

Oppimisen vaikutuksia unen koostumukseen ja unen aikaiseen aivotoimintaan on tutkittu laajasti sekä ihmisillä että eläimillä. Tyypillisesti jyrsijöille on opetettu tapahtumamuistoja mallintavia syy-seuraus-yhteyksiä erilaisten ärsykkeiden välillä ehdollistamisen keinoin, ja sitten analysoitu unen koostumusta ja aivotoimintaa seuraavan unijakson aikana. Jo 1970-luvulla raportoitiin vilkeunen keston ja suhteellisen osuuden kasvavan yksinkertaista ehdollistamistehtävää seuraavan unijakson aikana hiirillä (Destrade, Hennevin, Leconte & Soumireu-Mourat, 1978). Myöhemmät tutkimukset ovat vahvistaneet, että vilkeuni, ja jyrsijöiden aivoissa vilkeunelle tyypilliset PGO-aallot, lisääntyvät välttämiskäyttäytymistä tuottavan ehdollistamisen seurauksena (Datta, 2000), mikä puolestaan on positiivisesti yhteydessä opitun muistiin painamiseen (Datta & O’Malley, 2013). Yhteensopivasti, perusuni väheni ja vilkeunijaksojen määrä kasvoi rotilla, jotka olivat oppineet ehdollistumistehtävän verrattuna rottiin, joilla oppimista ei opettelusta huolimatta tapahtunut (Fogel, Smith & Beninger, 2009). Oppiminen oli myös yhteydessä vilkeunen aikana mitatun theetavärähtelyn voimakkuuden kasvuun. Em. tuloksia saattaa selittää se, että theetavärähtelyjen kautta tapahtuva muistille ja oppimiselle tärkeiden aivorakenteiden, esim. hippokampuksen ja mantelitumakkeen, toiminnan tahdistuminen toisiinsa voimistuu vilkeunelle tyypillisten PGO-aaltojen aikana (Karashima ym., 2010). Oppijoilla näkyvät muutokset vilkeunen

määrässä ja laadussa olivat suurimpia n. 17–20 tuntia oppimisesta, kun taas 21–24 tuntia oppimisen jälkeen havaittiin oppijoilla unisukkuloiden lisääntyvän ja toisaalta perusunen olevan vähäisempää verrattuna perustasoon tai niihin rottiin, jotka eivät oppineet välttämistehtävää (Fogel ym., 2009). Toisaalta nimenomaan perusunen aikana esiintyvien etuaivokuoren unisukkuloiden (Eschenko, Mölle, Born & Sara, 2006) ja hippokampuksen teräväaaltopurskeiden (Eschenko, Ramadan, Mölle, Born & Sara, 2008) on osoitettu lisääntyvän rotilla oppimisen seurauksena nimenomaan unijakson ensimmäisten tuntien aikana. Eschenkon ja kollegoiden tutkimuksissa (2006; 2008) rottien tehtävänä oli oppia yhdistämään tietty tuoksu palkkioon ja aivojen aktiivisuutta mitattiin unen aikana suoraan kudoksesta sähköfysiologian menetelmin. Jyrsijöillä unen aikainen aivotoiminta näyttää siis oppimisen (ei pelkän opettelun) johdosta muuttuvan aivorakenteiden yhteistoiminnan kannalta otollisempaan suuntaan.

Myös ihmisillä on havaittu vastaavia unen rakenteen muutoksia oppimisen seurauksena: 1980-luvulla toteutetussa tutkimuksessa todettiin, että nuorilla aikuisilla vilkeunen suhteellinen osuus yöunesta kasvoi ranskan kielen kurssin aikana verrattuna ennen ja jälkeen kurssin mitattuihin yöuniin (De Koninck, Lorrain, Christ, Proulx & Coulombe, 1989). Samansuuntaisia tuloksia saatiin, kun verrattiin yliopisto-opiskelijoiden yöunen koostumusta kesällä ja lukukauden päättävien psykologian oppiaineen kokeiden jälkeen: Vilkeunelle tyypillisiä silmänliikkeitä ilmeni enemmän kokeiden jälkeen verrattuna kesään (Smith ja Lapp, 1991; ks. kuitenkin myös Holdstock & Verschoor, 1974). Yön aikana mitatun vilkeunen suhteellinen osuus oli perustasoa suurempi ja unijakso lyhyempi sen jälkeen, kun koehenkilöt olivat ennen nukkumaanmenoa opetelleet Morse-aakkosia 90 minuutin ajan (Mandai, Guerrien, Sockeel, Dujardin & Leconte, 1989). Tutkimuksissa havaittiin positiivinen yhteys vilkeunen esiintymisen ja oppimistulosten välillä (De Koninck ym., 1989; Mandai ym., 1989). Taitomuistin osalta tiedetään, että esimerkiksi trampoliinitemppujen opettelu kerran viikossa, usean viikon ajanjaksolla on yhteydessä unen muutoksiin, verrattuna opettelujaksoa edeltäviin yöuniin (Buchegger, Fritsch, Meier-Koll & Riehle, 1991; Buchegger & Meier-Koll, 1988): Vilkeunen osuus kasvoi trampoliiniharjoittelun seurauksena erityisesti ensimmäisten 8 viikon aikana. Vastaavaa vilkeunen osuuden muutosta ei havaittu vertailuryhmässä, jonka osallistujat harjoittelivat yhtä usein, mutta joko rytmistä voimistelua tai jalkapallon tekniikkaa (Buchegger ym., 1991). Tutkimuksen tekijät arvelivat tämän selittyvän sillä, että vain trampoliiniharjoittelu oli aerobista eli paransi hapenottokykyä. Syvän unen osuus kasvoi vain toisessa em. tutkimuksista, erityisesti ensimmäisten neljän harjoitusviikon aikana (Buchegger & Meier-Koll, 1988). Kuten jyrsijöillä (ks. edellinen kappale), myös ihmisillä perusunen rakenteessa tapahtuu muutoksia oppimisen seurauksena: Eräässä kokeessa nuoria aikuisia opiskelijoita

”kävelytettiin” usean tunnin ajan virtuaalisessa sokkelossa, umpikujia etsien, jonka päätteeksi he saivat käydä nukkumaan (Meier-Koll, Bussmann, Schmidt & Neuschwander, 1999). Verrokkina toimivat opiskelijat, jotka suorittivat dikoottisen kuuntelun tehtäviä ja takistoskooppitehtäviä yhtä pitkän ajan ennen nukkumista. Kokeen tuloksena havaittiin, että virtuaalisessa sokkelossa seikkailu, ja sen myötä avaruudellinen oppiminen, lisäsi sekä perusunen osuutta kokonaisunesta että unisukkuloiden esiintymistiheyttä verrattuna kontrolliryhmään (Meier-Koll ym., 1999). Sittemmin unisukkuloiden on raportoitu lisääntyvän myös esimerkiksi yksinkertaisen motorisen oppimisen seurauksena: Morin ja kumppanit (2008) osoittivat sormien motoriikkaa harjoittavan tehtävän opettelun johtavan unisukkuloiden määrän ja keston lisääntymiseen nuorilla terveillä aikuisilla, kun unta verrattiin kontrollitehtävän jälkeen mitattuun uneen (ks. myös esim. Fogel & Smith, 2006). Sensorimotorisen tehtävän oppiminen taas johti lisääntyneeseen hidasaaltouneen sekä unisukkuloiden suurempaan amplitudiin (Yordanova, Kolev, Bruns, Kirov & Verleger, 2017) verrattuna aiemmin mitattuun yöuneen, jota ei edeltänyt oppiminen.

Kokonaisuudessaan ihmisillä ja eläimillä saadut tulokset ovat yhteneviä, vaikkakaan eivät yksiselitteisiä: Toisinaan oppimiskokemuksen seurauksena lisääntyy vilkeunen osuus, toisinaan taas perusunen tai sen tietyn vaiheen osuus. Tähän liittyen muistiin painamisesta on esitetty myös niin kutsuttu sarjallinen hypoteesi (engl. *sequential hypothesis*, Ambrosini & Guiditta, 2001; Giuditta, 2014), jonka mukaan nimenomaan perusunen ja vilkeunen vuorottelu on tärkeää muistiinpainamisessa. Yksinkertaistetusti, sarjallisen hypoteesin mukaan perusunen aikana prosessoidaan muistoja. Jos perusunta seuraa vilkeunijakso, prosessoidut muistot painetaan muistiin, uudessa muodossa. Mikäli perusunta seuraakin valve, prosessoidut muistot poistetaan. Sarjallisella hypoteesilla onkin yhtymäkohtia luvussa 3.1. esitettyyn Tononin ja Cirellin (2020) esittämään synaptisen tasapainotilan hypoteesiin. Molempien hypoteesien mukaan vain osa muistoista voidaan säilyttää, jotta aivojen muokkautuvuus säilyy. Univaiheiden keston muutosten lisäksi unen rakenteessa tapahtuu muutoksia oppimisen seurauksena siten, että erityisesti eri aivoalueiden yhteistoimintaa tukevia ilmiöitä kuten unisukkuloita esiintyy tiheämmin. Tämä todennäköisesti tukee muistiin painamista, mikäli se aktiivisen systeemisen lujittumisen ajatuksen mukaisesti riippuu nimenomaan talamuksen unisukkuloiden, aivokuoren hitaiden aaltojen ja hippokampuksen teräväaaltopurskeiden synkroniasta (ks. luku 3.2).

4.2. Uni parantaa suoritusta ja sen häiritseminen heikentää oppimista

Unen merkitystä oppimiselle on tutkittu vertaamalla muistisuoritusta tilanteissa, joissa opettelun ja muistin testaamisen välillä on nukuttu vs. ei ole nukuttu. Jo lyhytkin unijakso, kuten

päiväunet, parantaa muistia (ks. katsaus Farhadian, Khazaie, Nami & Khazaie, 2021). Toki suurimman hyödyn saanee riittävän pitkistä yöunista: Riippumatta unen rakenteesta, eli siitä paljonko aikaa yön aikana vietettiin perus- tai vilkeunessa, nukkuminen paransi nuorten aikuisten suoritusta virtuaalisessa sokkelotehtävässä siten, että suunnistaminen oli aiempaa tarkempaa (Nguyen, Tucker, Stickgold & Wamsley, 2013). Uni siis paransi hippokampusvälitteistä deklaratiivisten muistojen mieleen painumista, mutta näyttäisi hyödyttävän myös liikesuorituksen opettelussa: Yön yli nukkuminen paransi nuorilla aikuisilla yksinkertaisen sorminäppäryyteen perustuvan tehtävän suoritusnopeutta jopa 20 % verrattuna tilanteeseen, jossa opettelun ja testaamisen väliin jäi yhtä pitkä aika valveillaoloa (Walker, Brakefield, Morgan. Hobson & Stickgold, 2002). Samassa tutkimuksessa havaittiin positiivinen korrelaatio yöllisen perusunen määrän sekä aamuisen testisuorituksen välillä. Nukkuminen paransi suoritusta myös proseduraalista muistia vaativassa tehtävässä, jossa tavoite oli erottaa näönvaraisesti kuvio taustasta mahdollisimman nopeasti, ja suorittaa asianmukainen motorinen reaktio (Karni, Tanne, Rubenstein, Askenasy & Sagi, 1994). Em. kanssa yhteen sopien, kasvojen tunnistusmuistia mittaavassa tehtävässä aiemmin nähdyt kasvot muistettiin paremmin, jos yöllä oli saatu nukkua kuin jos tutkittavat oli pidetty hereillä (Wagner, Kashyap, Diekelmann, & Born, 2007). Lisäksi muistamisen tarkkuus oli sitä parempaa, mitä enemmän tutkittava oli nukkunut perusunta ja toisaalta reaktioajat aiemmin nähtyihin kuviin olivat sitä nopeampia, mitä enemmän tutkittava oli nukkunut vilkeunta.

Kuten aiemmin mainittiin, emotionaalisesti latautuneet sisällöt muistetaan usein paremmin (Schäfer, Wirth, Staginnus, Becker, Michael & Sopp, 2020), ja niiden prosessointiin liittyy toiminnan tehostumista muistin ja oppimisen kannalta tärkeissä aivorakenteissa, kuten hippokampuksessa ja mantelitumakkeessa (ks. osio 3.1.). Tutkimukset jyrsijöillä osoittivat jo varhain, että vaaran merkkien oppiminen häiriintyy selvästi, jos vilkeunta häiritään (Leconte, Hennevin & Bloch, 1974). Tarkemmin, jos eläin sai nukkua opettelun jälkeen vapaasti vain 30 minuuttia ja sen jälkeen nukkuminen estettiin 3 tunnin ajaksi, se ei oppinut välttämään paikkaa, jossa se oli aiemmin saanut sähköiskun (Leconte ym. 1974). Sen sijaan, jos eläin sai ensin nukkua 90 min ja unta häirittiin vasta tämän jälkeen, välttämisoppiminen oli tavanomaista (ks. myös Smith & Butler, 1982 ja toisaalta Miller, Drew & Schwartz, 1971). Myös ihmisillä on tutkittu unen vaikutusta pelkoehdollistumiseen: Terveet nuoret aikuiset miehet muistivat paremmin, mikä kuva ennakoi sähköiskua, jos he olivat saaneet nukkua normaalisti (Menz ym., 2013). Vilkeunen määrä oli positiivisessa yhteydessä erotteluehdollistumisen tulokseen: Niillä osallistujilla, jotka olivat nukkuneet enemmän vilkeunta, oli myös suurempi ero fysiologisessa vasteessa (ihon sähkönjohtokyvyn muutos) vahvistettuun ja neutraaliin ehdolliseen ärsykkeeseen, eli keho reagoi

asianmukaisesti nostamalla vireystilaa vain vaaran uhatessa (Menz ym., 2013). Jatkotutkimuksissa selvisi, että nimenomaan loppuyön uni, joka siis sisältää korostuneesti vilkeunta, on yhteydessä tehokkaaseen pelkoehdollistumiseen, mutta myös pelon poisoppimiseen (Menz, Rihm & Büchel, 2016). Em. havaintoihin liittyen, ihmisillä vilkeunen korkea osuus ja nopea ilmaantuminen opettelun ja muistin testaamisen välillä otettujen päiväunien aikana on yhdistetty erityisesti parempaan emootioita herättävien (mutta ei neutraalien) kuvien tunnistamismuistiin (Nishida, Pearsall, Buckner & Walker, 2009; ks. myös Kim ym. 2020). Samansuuntaisia havaintoja vilkeunen merkityksestä emotionaalisesti latautuneiden ärsykkeiden muistamisen osalta on saatu myös muissa tutkimuksissa (ks. esim. Groch, Wilhelm, Diekelmann & Born, 2013; Wagner, Gais & Born, 2001). Yhteenvetona, erityisesti vilkeuni vaikuttaisi parantavan muistisuoritusta, kun muistettava aines on emotionaalisesti virittynyttä (ks. Schäfer ym. 2020 mutta myös Davidson, Jönsson, Carlsson & Pace-Schott, 2021). Toisaalta viimeaikaisissa meta-analyyseissä on kyseenalaistettu, edesauttaako nukkuminen ylipäänsä enemmän emotionaalisesti latautuneiden muistisisältöjen lujittumista verrattuna neutraaleihin muistoihin vai lujittaako uni muistijälkiä sisällöstä riippumatta (Davidson ym., 2021; Lipinska, Stuart, Thomas, Baldwin & Bolinger, 2019; Schäfer ym., 2020).

Karnin ja kumppaneiden (1994) uraauurtavassa tutkimuksessa osoitettiin tiettävästi ensimmäisen kerran ihmisillä, että unen eri vaiheet hyödyttävät taitojen oppimista eri tavoin: Jos vilkeunta häirittiin, uni ei parantanut suoritusta visuaalisessa kuvionerottelutehtävässä. Jos taas häirintä kohdistettiin valikoiden perusuneen, suoriutuminen parani kuten ilman häirintääkin. Plihal ja Born (1997; 1999) tutkivat samaa ideaa tarkemmin: Tutkittaville opetettiin kahdenlaisia tehtäviä, joista toisessa vaaditaan tieto- ja tapahtumamuistia (esim. sanaparien opettelu tai kielellisen materiaalin perusteella kuvitteluun pohjaava avaruudellisen hahmottamisen tehtävä) ja toisessa taas taidon oppimista (esim. kuvion jäljennys peilistä tai kielellinen pohjustustehtävä). Sitten tutkittavien annettiin nukkua tai heitä pidettiin valveilla joko alkuyö (perusuni) tai loppuyö (vilkeuni). Muistia testattiin siis joko alku- tai loppuyöstä, unen tai valveen jälkeen. Yleisesti, verrattuna valveeseen, uni paransi muistisuoritusta. Tarkemmat tulokset kuitenkin osoittivat, että muistisuoriutuminen oli deklaratiivista muistia vaativissa tehtävissä parempaa perusunen kuin valveen tai vilkeunen jäljiltä. Proseduraalinen muisti taas oli parempaa vilkeunen kuin valveen tai perusunen jäljiltä (Plihal & Born, 1997; 1999). Myöhemmät tutkimukset ovat kuitenkin tuottaneet myös päinvastaisia tuloksia: Esimerkiksi Rauchs ja kollegat (2004) havaitsivat, että tapahtumiin (mitä-missä-milloin) liittyvän tiedon mieleen palauttaminen oli parempaa, jos tutkittavat olivat saaneet nukkua vilkeunta kuin jos vilkeuni oli estetty. Tämä viittaisi siihen, että vilkeuni on tärkeää muistiin painamiselle myös tieto- ja tapahtumamuistin osalta. Niinpä yhteydet muistisisältöjen ja eri univaiheiden aikaisen muistiin

painamisen välillä eivät ole niin suoraviivaisia kuin joidenkin havaintojen pohjalta voisi tulkita. Näyttäisi siltä, että uni parantaa muistia yleisesti (ks. esim. Davidson ym., 2021).

5. Voiko oppimista ja muistia edesauttaa uneen kohdistuvilla väliintuloilla?

Koska aivoissa vaikuttaa tapahtuvan unen aikana paljon muistiin painamiseen liittyvää omaehtoisesta tiedon käsittelyä (ks. luku 3.), on mielenkiintoista pohtia, voiko tähän prosessiin jotenkin myötävaikuttaa kajoamattomin keinoin (ks. Wunderlin ym., 2021). Seuraavassa esitellään joitakin lähestymistapoja oppimisen tehostamiseen unen aikana.

5.1. Muistijäljen uudelleen aktivoiminen unen aikana vahvistaa oppimista

Suoraviivainen tapa koettaa parantaa muistia on vinouttaa unen aikaista aivotoimintaa siten, että siinä painottuisi sen materiaalin prosessointi, jonka muistamista halutaan parantaa. Tällaisissa kokeissa tutkittaville on esitetty unen aikana edeltävään hereillä koettuun oppimistilanteeseen liittyvä vihje, esimerkiksi ääni, lievä sähköisku tai haju. Vihje on esitetty niin heikkona, ettei tutkittava kuitenkaan herää siihen. Lopuksi on verrattu unenaikaisia vihjeitä saaneiden muistamista sellaisten tutkittavien muistamiseen, joille ko. vihjeitä ei esitetty. Ihmisillä oppimistilanteesta muistuttavan vihjeen muistia parantava vaikutus havaittiin, kun tutkittiin Morse-aakkosin esitettyjen viestien erottelun oppimista (Guerrien, Dujardin, Mandai, Sockeel & Leconte, 1989). Opettelua seuraavan unijakson aikana yhdelle ryhmälle koehenkilöitä esitettiin lyhyitä, vaimeita ääniä (40 ms valkoista kohinaa) vilkeunen aikana, toiselle ryhmälle satunnaisissa unen vaiheissa ja kolmannelle ryhmälle ääniä ei esitetty lainkaan. Ryhmä, jolle ääniä esitettiin vilkeunen aikana, suoriutui seuraavana päivänä tehtävästä kahta muuta ryhmää selvästi paremmin (Guerrien ym., 1989). Tämä on hieman hämmästyttävää, sillä muistuttamiseen käytetty ääni ei ollut täysin sama kuin hereillä opetellussa tehtävässä käytetty ääni, mutta se mitä ilmeisimmin muistutti tutkittavia oppimistilanteesta. Itse tehtävään varsinaisesti liittymätön mutta oppimistilanteesta muistuttava ääniärsytys paransi suoritusta myös toisessa kokeessa (Smith & Weeden, 1990): Ensin koehenkilöt opettelivat monimutkaista loogista päättelytehtävää, jonka taustalla nakutti herätyskello. Sitten seuraavan unijakson aikana herätyskellon ääntä muistuttavaa ärsykettä esitettiin tutkittaville kuulokkeiden avulla joko vilkeunelle tyypillisten silmänliikkeiden aikana, vilkeunelle tyypillisten silmänliikkeiden poissa ollessa tai ei lainkaan. Ryhmä, jolle esitettiin ääniä myös vilkeunelle tyypillisten silmänliikkeiden aikana, suoriutui aamulla logiikkatehtävästä muita ryhmiä paremmin (Smith & Weeden, 1990).

Myös perusunen syvän unen vaiheen aikana esitetyillä vihjeillä on saatu aikaan parempaa muistamista (Rasch, Büchel, Gais & Born, 2007): Koehenkilöille esitettiin ruusun tuoksua perinteisen muistipelin (missä mikäkin kortti on?) opettelutilanteessa valveilla ja sitten uudelleen joko valveilla, ennen unijaksoa, tai yöunen aikana syvässä unessa tai vilkeunessa. Parhaiten tätä hippokampusvälitteistä oppimista vaativasta muistipelistä suoriutuivat aamulla koehenkilöt, joille ruusun tuoksua oli esitetty syvän unen aikana. Tässä tutkimuksessa muistivihjeiden esittäminen unen aikana ei parantanut tutkittavien suoriutumista taidon oppimista vaativassa tehtävässä (Rasch ym., 2007). Sittemmin on tosin raportoitu perusunen syvän vaiheen aikaisen kohdennetun muistuttamisen parantavan myös esimerkiksi reaktioaikatehtävän suoritusta, kun taitoa testattiin 24 tunnin ja viikon kuluttua opettelusta (Rakowska, Abdellahi, Bagrowska, Navarrete & Lewis, 2021). Yöunen lisäksi myös päiväunien aikainen perusuneen kohdistuva väliintulo näyttäisi tehostavan oppimista: Opeteltavasta asiasta muistuttava hajuärsyke paransi muistisuoritusta tehtävässä, jossa tutkittavien tavoitteena oli painaa mieleen, missä kohti tietokoneen ruutua tietty sana esiintyi (Bar ym., 2020; vrt. Rasch ym., 2007 muistipeli). Suoritus parani valikoivasti vain niiden ärsykkeiden tai taitojen osalta, joihin muistutus kohdistui (Bar ym., 2020; Rakowska ym., 2021). Muistiin painamisen lisäksi perusunen aikaisella interventiolla on onnistuttu vaikuttamaan myös unohtamiseen: Opettelussa käytettyihin visuaalisiin ärsykkeisiin ehdollistettu ääniärsyke paransi suoritusta – tässä tapauksessa tiettyjen ärsykkeiden unohtamista – kun sitä esitettiin päiväunien aikana, perusunen syvässä vaiheessa (Schechtman, Witkowski, Lampe, Wilson & Paller, 2020). Tutkittavien tehtävänä oli ensin opetella mitkä kuvat (30 kpl) kuuluvat minkäkin äänen (3 erilaista) edustamaan ryhmään. Äänen avulla ilmaistiin, minkä kuvien paikka ruudukossa piti muistaa (1 ääni, 10 kuvaa), ja minkä kuvan paikka piti unohtaa (2 ääntä, 20 kuvaa). Päiväunien aikana esitettyyn vihjeääneen liittyvien unohdettavien kuvien osalta paikan muistaminen heikkeni enemmän kuin niiden unohdettavien kuvien osalta, joihin liittyvää ääntä ei unen aikana toistettu (Schechtman ym., 2020). Vaikuttaisi siis siltä, että muistijälkien unen aikaista käsittelyä, sisältäen tiedot ja taidot sekä myös turhan tiedon karsimisen eikä vain muistiin painamista, voidaan tehostaa muistuttamalla nukkujaa opettelutilanteesta unen aikana.

Toki muistamista on yritetty parantaa myös suoraan esittämällä tutkittaville unen aikana samoja ärsykkeitä, mitä on ensin valveilla opeteltu: Esimerkiksi rotilla suoritetussa kokeessa korvaan kohdistuvaa lievää sähköiskua käytettiin ehdollisena ärsykkeenä, kun rottia opetettiin välttämään tiettyä paikkaa (Hars, Hennevin & Pasques 1985). Saman ehdollisen ärsykkeen esittäminen opettelua seuraavien vilkeunijaksojen aikana sai eläimet oppimaan yhteyden selkeästi paremmin verrattuna kontrolliryhmiin, jossa muistutusta ei käytetty tai jossa muistutukset annettiin

hereillä (Hars ym., 1985). Ihmisillä suoriutuminen parantui unenaikaisen suoran muistuttamisen seurauksena esimerkiksi, kun opeteltiin vieraan kielen sanoja (Schreiner & Rasch, 2015): Opeteltavia sanoja vastaavia äidinkielen sanoja esitettiin iltayön perusunen aikana ja vieraan kielen sanojen muistamista testattiin aamuyöllä. Tutkittavat muistivat äidinkielellä esitettyjen vihjesanojen vieraskielisen vastineen useammin, jos vihjesanaa oli esitetty edeltävän perusunijakson aikana kuin jos vihjesanaa ei ollut esitetty unijakson aikana. Unenaikaisen kertauksen myötä suoriutuminen parani myös verrattuna unijaksoa edeltävään suoriutumiseen. Jälleen kerran, muistaminen ylipäänsä oli parempaa nukkumisen kuin valveen jäljiltä (Schreiner & Rasch, 2015).

5.2. Yksinkertaisia uusia assosiaatioita on mahdollista oppia nukkuessa

Unen muistiin painamista tukevien ominaisuuksien lisäksi tutkijoita on pitkään kiehtonut ajatus siitä, että unen aikana voisi oppia myös täysin uusia asioita. Vahvinta näyttöä unenaikaisesta uuden oppimisesta on saatu vauvoilla tehdyissä tutkimuksissa (Cheour ym. 2002): Vastasyntyneille toistettiin uusia puheääniä yöllä, 2.5–5 tunnin unijakson aikana. Vertailuryhmän vauvat nukkuivat ilman ääniärsykkeitä. Tutkijat mittasivat aivosähkökäyrästä tapahtumasidonnaisia herätevasteita toistettuihin puheääniin ennen unijaksoa ja sen jälkeen. Vain unenaikaisen opettamisen jälkeen koeryhmässä mitatut herätevasteet osoittivat vastasyntyneiden kykenevän erottelemaan puheääniä toisistaan (Cheour ym. 2002). Fifer ym. (2010) puolestaan esittivät vastasyntyneille vauvoille unen aikana toistuvasti sekunnin mittaisen äänen, jota seurasi 0.1 sekunnin mittainen ilmapuhallus silmäkulmaan siten että ärsykkeet päättyivät yhtä aikaa. Vertailuryhmässä samat ärsykkeet esitettiin satunnaisesti toisiinsa nähden, molempia sama määrä kuin koeryhmässä. Ehdollistamisen tuloksena koeryhmän vauvat oppivat ehdollisen motorisen vasteen eli liikuttivat silmää jo vasteena merkkiääneen, kun taas kontrolliryhmässä vastaavaa muutosta reagoinnissa ääneen ei tapahtunut. Koeryhmän vauvoilla oppiminen näkyi myös merkkiääneen mitatuissa sähköfysiologisissa aivojen herätevasteissa: Opetussession loppuvaiheessa ääni herätti pitkäkestoisemman vasteen kuin alkuvaiheessa (Fifer ym., 2010). Vaikuttaisi siis siltä, että ainakin vauvana kykenemme oppimaan uutta myös unen aikana.

Unenaikaista oppimista on tutkittu myös aikuisilla. Arzi ryhmineen (2012; ks. myös Canales-Johnson, Merlo, Bekinschtein & Arzi, 2020) esitti nukkuville aikuisille koehenkilöille kahta eri ääntä joista toista seurasi miellyttävä tuoksu ja toista epämiellyttävä haju. Äänen ja hajun yhteyden oppimista arvioitiin sen perusteella, kuinka voimakkaasti koehenkilöt nuuskivat eli kuinka suuren tilavuuden he vetivät ilmaa sisäänsä nenän kautta, kun heille esitettiin pelkkää ääntä. Tavallisesti miellyttävää tuoksua nuuskitaan enemmän kuin epämiellyttävää hajua ja näin oli laita tässäkin

tutkimuksessa. Unenaikaisen ehdollistamisen seurauksena myös pelkkä ääni aiheutti vastaavan eron nuuskimisessa: verrattuna miellyttävään tuoksuun yhdistettyyn ääneen, epämiellyttävään hajuun yhdistetty ääni johti pienempään sisäänhengityksen tilavuuteen sekä unen että seuraavan valvejakson aikana (Arzi ym. 2012). Myös aikuiset näyttäisivät siis pystyvän oppimaan uutta nukkuessaan.

Entä vaikuttaako oppimisen tehokkuuteen se, missä univaiheessa ärsykkeitä esitetään? Vauvoilla on havaittu, että unenaikaisen ehdollistamisen tuloksena opittuja vasteita ääneen esiintyy todennäköisemmin hiljaisessa unessa, joka vastannee aikuisen ihmisen perusunen syvän unen vaihetta (Tarullo ym. 2016). On kuitenkin huomattava, että vastasyntyneen unen rakenne poikkeaa merkittävästi aikuisen ihmisen vastaavasta, ja alkaa muistuttaa aikuisen unen rakennetta vasta noin kahden vuoden iässä (Scher, 2008). Aikuisilla tulokset ovat vaihtelevia: Esimerkiksi edellä esitellyssä hajukokeessa miellyttävän tuoksun ja epämiellyttävän hajun herättämän nuuskimisreaktion erotus sinänsä oli suurempi vilkeunen kuin perusunen aikana, mutta ehdollistuminen tapahtui yhtä lailla molemmissa univaiheissa (Arzi ym. 2012). Myös vastakkaisia tuloksia on raportoitu: Havainto-oppimistehtävässä vilkeunen ja perusunen kevyen unen vaiheessa esitetyt äänet opittiin erottamaan taustasta paremmin kuin äänet, joita oli esitetty perusunen syvän unen vaiheessa (Andrillon, Pressnitzer, Léger & Kouider, 2017). Unen aikana tapahtuva oppiminen oli positiivisessa yhteydessä unisukkuloiden esiintymiseen ja myös toonisen vilkeunen suhteelliseen osuuteen vilkeunesta (ks. Simor ym., 2020). Toisaalta unenaikaista oppimista havaittiin myös kokeessa, jossa sanapareja esitettiin nukkuville nuorille aikuisille nimenomaan perusunen syvässä vaiheessa (Züst, Ruch, Wiest & Henke, 2019). Ne sanaparit, joiden jälkimmäinen osa osui hidasaallon huipulle (jolloin aivokuoren hermosolujen ärtyvyys on oletettavasti huipussaan) muistettiin paremmin verrattuna sellaisiin pareihin, joissa jälkimmäisen parin osan esitys oli osunut hitaan aallon pohjalle. Tarvittaneen vielä lisätutkimuksia sen selvittämiseksi, missä unen vaiheessa ja hermostollisessa tilassa uuden oppiminen on kaikkein tehokkainta.

6. Pohdinta

Edellä on kuvattu muistiin painamisen ja unen mekanismeja aivoissa sekä esitetty erinäisiä havaintoja siitä, miten uni ja oppiminen liittyvät toisiinsa. Unen aikaista aivojen toimintaa on kuvattu kattavasti ja tiedetään tarkkaan esimerkiksi, miten univaiheet jaksottuvat unen homeostaattisen säätelyn ja unipaineen ohjaamana. Samoin tiedetään, että vilkeuni muistuttaa tilana läheisemmin valvetta kuin perusuni. Ei kuitenkaan ole täysin selvää, mikä tämän univaiheiden

vuorottelun ja painottumisen tarkoitus on, nimenomaan oppimisen ja muistin kannalta. Yksi mahdollinen selitys voisi olla, että alkuyön aikana ensin tallennetaan päivän aikana syntyneet muistijäljet pitkäkestoiseen muistiin (perusuni vallitsee) minkä jälkeen siirrytään jo ennakoimaan seuraavaa valvejaksoa ja harjoittelemaan esimerkiksi motorisia taitoja, irrallaan ulkomaailmasta (vilkeuni vallitsee). Esimerkiksi tämän asian selvittämiseksi tarvitaan lisää tutkimusta erityisesti vilkeunen aikaisesta aivotoiminnasta ja siitä, miten se liittyy edellisen ja seuraavan valvejakson käyttäytymiseen. Edellä esitettyjen tutkimustulosten perusteella tiedetään myös, että unen ja oppimisen välillä on kahdensuuntainen yhteys. Oppiminen vaikuttaa uneen, ja uni vaikuttaa muistiin painamiseen. Vaikka joidenkin tutkimusten valossa tietyt univaiheet vaikuttavat tärkeämmiltä tietyn tyyppisen oppimisen kannalta, sekä perusuni että vilkeuni, ja näiden yhdistelmä, lienevät tärkeitä muistin kannalta yleisesti. Yllättävää kyllä, unen aikana voi myös oppia uutta ja jo opetellun mieleen painamista on mahdollista tehostaa unen aikaisilla väliintuloilla sekä perus- että vilkeunen aikana. Mielenkiintoinen jatkokysymys on esimerkiksi, voidaanko kehollisia rytmejä, kuten hengitystä ja sykettä, seuraamalla tunnistaa perus- tai vilkeunen aikana rajallisia ajanhetkiä, jolloin unenaikaiseen muistitoimintaan voitaisiin vaikuttaa valikoivasti heikentäen tai parantaen tiettyjen muistijälkien mieleen painamista. Tietääksemme tällaista ei ole tutkittu. Yhteenvetona, unen ja muistin yhteyksistä on jo paljon tietoa, mutta edelleen tarvitaan järjestelmällistä tutkimusta solujen, solujoukkojen ja aivorakenteiden tasolla eläinmalleilla, potilailla sekä terveillä ihmisillä.

Lähteet

Adamantidis, A. R, Gutierrez Herrera, C. & Gent, T. C. (2019). Oscillating circuitries in the sleeping brain. *Nature Reviews Neuroscience, 20*, 746–762. doi:10.1038/s41583-019-0223-4.

Ambrosini, M. V. & Giuditta, A. (2001). Learning and sleep: the sequential hypothesis. Sleep Medicine Reviews, 5, 477–490. doi: 10.1053/smrv.2001.0180.

Andrillon, T., Pressnitzer, D., Léger, D. & Kouider, S. (2017). Formation and suppression of acoustic memories during human sleep. *Nature Communications, 8*, 179. doi: 10.1038/s41467-017-00071-z.

Arzi, A., Shedlesky, L., Ben-Shaul, M., Nasser, K., Oksenberg, A., Hairston, I. S. & Sobel, N. (2012). Humans can learn new information during sleep. *Nature Neuroscience, 15*, 1460–1465. doi: 10.1038/nn.3193.

Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., …, Riemann, D. (2016). Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological Bulletin, 142*, 969–990. doi: 10.1037/bul0000053.

Bar, E., Marmelshtein, A., Arzi, A., Perl, O., Livne, E., Hizmi, E., …, Nir, Y. (2020). Local Targeted Memory Reactivation in Human Sleep. *Current Biology, 30*, 1435–1446.e5. doi: 10.1016/j.cub.2020.01.091.

Bliss, T. V. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology, 232*, 331–356. doi: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273.

Bódizs, R., Kántor, S., Szabó, G., Szûcs, A., Erõss, L. & Halász, P. (2001). Rhythmic hippocampal slow oscillation characterizes REM sleep in humans. *Hippocampus, 11*, 747–753. doi: 10.1002/hipo.1090.

Boulos, M. I., Jairam, T., Kendzerska, T., Im, J., Mekhael, A. & Murray, B. J. (2019) Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Respiratory medicine, 7*, 533–543. doi:10.1016/S2213-2600(19)30057-8.

Born, J. & Plihal, W. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience, 9*, 534–547. doi: 10.1162/jocn.1997.9.4.534.

Boyce, R., Glasgow, S. D., Williams, S. & Adamantidis, A. (2016). Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science, 352*, 812–816. doi: 10.1126/science.aad5252.

Bragin, A., Jandó, G., Nádasdy, Z., van Landeghem, M. & Buzsáki, G. (1995) Dentate EEG spikes and associated interneuronal population bursts in the hippocampal hilar region of the rat. *Journal of Neurophysiology, 73*, 1691–1705. doi:10.1152/jn.1995.73.4.1691.

Buchegger, J., Fritsch, R., Meier-Koll, A. & Riehle, H. (1991). Does trampolining and anaerobic physical fitness affect sleep? *Perceptual and Motor Skills*, *73*, 243–252. doi:10.2466/pms.1991.73.1.243.

Buchegger, J. & Meier-Koll, A. (1988). Motor learning and ultradian sleep cycle: an electroencephalographic study of trampoliners. *Perceptual and Motor Skills*, *67*, 635–645. doi:10.2466/pms.1988.67.2.635

Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron, 33*, 325–340. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00586-x.

Buzsáki, G. (2015). Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus, 25*, 1073–1188. doi:10.1002/hipo.22488.

Buzsáki, G. & Wang, X. J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annual Reviews in Neuroscience, 35*, 203–225. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150444.

Canales-Johnson A, Merlo E, Bekinschtein TA, Arzi A. (2020). Neural Dynamics of Associative Learning during Human Sleep. *Cerebral Cortex*, *30*, 1708-1715. doi: 10.1093/cercor/bhz197.

Cantero, J. L., Atienza, M., Stickgold, R., Kahana, M. J., Madsen, J. R., & Kocsis, B. (2003). Sleep-Dependent θ Oscillations in the Human Hippocampus and Neocortex. *The Journal of Neuroscience, 23*, 10897–10903. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-34-10897.2003.

Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., … & Ulbert, I. (2009). The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science, 324*, 1084–1087. doi:10.1126/science.1169626.

Cheour, M., Martynova, O., Näätänen, R., Erkkola, R., Sillanpää, M., Kero, P., … & Hämäläinen, H. (2002). Speech sounds learned by sleeping newborns. *Nature, 415*, 599–600.

doi:10.1038/415599b.

Clemens, Z., Mölle, M., Eross, L., Barsi, P., Halász, P. & Born, J. (2007). Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain, 130*, 2868–2878. doi:10.1093/brain/awm146.

Clewett, D. & Murty, V. P. (2019). Echoes of Emotions Past: How Neuromodulators Determine What We Recollect. *eNeuro, 6*, ENEURO.0108-18.2019. doi: 10.1523/ENEURO.0108-18.2019.

Conference, C., Nathaniel, P., Badr, M. S., Belenky, G., Grandner, M. A., Kushida, C., … & Martin, J. L. (2015). SLEEP - Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 11*, 591–592. doi:10.5664/jcsm.4758.

Datta, S. (1997). Cellular basis of pontine ponto-geniculo-occipital wave generation and modulation. *Cellular and Molecular Neurobiology, 17*, 341–365. doi:10.1023/a:1026398402985.

Datta, S. (2000). Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *The Journal of Neuroscience, 20*, 8607–8613. doi:10.1523/jneurosci.20-22-08607.2000.

Datta, S. & O'Malley, M. W. (2013). Fear extinction memory consolidation requires potentiation of pontine-wave activity during REM sleep. *The Journal of Neuroscience, 33*, 4561–4569. doi:10.1523/JNEUROSCI.5525-12.2013.

Davidson, P., Jönsson, P., Carlsson, I. & Pace-Schott, E. (2021). Does Sleep Selectively Strengthen Certain Memories Over Others Based on Emotion and Perceived Future Relevance? *Nature and Science of Sleep, 13*, 1257–1306. doi: 10.2147/NSS.S286701.

Deboer, T. (2018). Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms, 5*, 68–77. doi: 10.1016/j.nbscr.2018.02.003.

De Koninck, J., Lorrain, D., Christ, G., Proulx, G. & Coulombe, D. (1989). Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor.

International Journal of Psychophysiology, 8, 43–47. doi:10.1016/0167-8760(89)90018-4.

Dement, W. (1960). The effect of dream deprivation. *Science, 131,* 1705–1707. doi: 10.1126/science.131.3415.1705.

Destrade, C., Hennevin, E., Leconte, P. & Soumireu-Mourat, B. (1978). Relationship between paradoxical sleep and time-dependent improvement of performance in BALB/c mice. *Neuroscience Letters, 7,* 239–44. doi: 10.1016/0304-3940(78)90175-1.

Dijk, D. J., Brunner, D. P., Borbély, A. A. (1990). Time course of EEG power density during long sleep in humans. *American Journal of Physiology, 258,* R650-61. doi: 10.1152/ajpregu.1990.258.3.R650.

Eichenlaub, J. B., Jarosiewicz, B., Saab, J., Franco, B., Kelemen, J., Halgren, E., …, Cash, S. S. (2020). Replay of Learned Neural Firing Sequences during Rest in Human Motor Cortex. *Cell Reports, 31,* 107581. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107581.

Eschenko, O., Mölle, M., Born, J. & Sara, S. J. (2006). Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. *Journal of Neuroscience, 26,* 12914–20. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3175-06.2006.

Eschenko, O., Ramadan, W., Mölle, M., Born, J. & Sara, S. J. (2008). Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. *Learning & Memory, 15,* 222–228. doi: 10.1101/lm.726008.

Farhadian, N., Khazaie, H., Nami, M. & Khazaie, S. (2021). The role of daytime napping in declarative memory performance: a systematic review. *Sleep Medicine, 84,* 134–141. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.019.

Fernandez, L. M. J. & Lüthi, A. (2020) Sleep Spindles: Mechanisms and Functions. *Physiological Reviews, 100,* 805–868. doi: 10.1152/physrev.00042.2018.

Ferrara, M., De Gennaro, L., Bertini, M. (1999) Selective slow-wave sleep (SWS) deprivation and SWS rebound: do we need a fixed SWS amount per night? *Sleep Research Online, 2,* 15-9.

Fifer, W. P., Byrd, D. L., Kaku, M., Eigsti, I. M., Isler, J. R., Grose-Fifer, J. …& Balsam P. D. (2010). Newborn infants learn during sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107,* 10320–10303. doi:10.1073/pnas.1005061107.

Fogel, S. M. & Smith, C. T. (2006) Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *Journal of Sleep Research, 15,* 250–255. doi: 10.1111/j.1365-2869.2006.00522.x.

Fogel, S. M., Smith, C. T. & Beninger, R. J. (2009) Evidence for 2-stage models of sleep and memory: learning-dependent changes in spindles and theta in rats. *Brain Research Bulletin, 79,* 445–451. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.03.002.

Frauscher, B., Joshi, S., von Ellenrieder, N., Nguyen, D. K., Dubeau, F. & Gotman, J. (2018). Sharply contoured theta waves are the human correlate of ponto-geniculo-occipital waves in the primary visual cortex. *Clinical Neurophysiology, 129,* 1526–1533. doi: 10.1016/j.clinph.2018.04.605.

Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences, 9,* 474-80. doi: 10.1016/j.tics.2005.08.011.

Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsáki, G. & Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience, 12,* 1222–1223. doi: 10.1038/nn.2384.

Giuditta, A. (2014). Sleep memory processing: the sequential hypothesis. *Frontiers in Systems Neuroscience, 8,* 219. doi: 10.3389/fnsys.2014.00219.

Goldstein, A. N. & Walker, M. P. (2014). The role of sleep in emotional brain function. *Annual Review of Clinical Psychology, 10,* 679–708. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153716.

Goyal, A., Miller, J., Qasim, S. E., Watrous, A. J., Zhang, H., Stein, J. M. … & Jacobs, J. (2020). Functionally distinct high and low theta oscillations in the human hippocampus. *Nature Communications, 11,* 2469. doi:10.1038/s41467-020-15670-6

Groch, S., Wilhelm, I., Diekelmann, S. & Born, J. (2013). The role of REM sleep in the processing of emotional memories: Evidence from behavior and event-related potentials. *Neurobiology of Learning and Memory, 99,* 1–9. doi:10.1016/j.nlm.2012.10.006.

Guerrien, A., Dujardin, K., Mandai, O., Sockeel, P. & Leconte, P. (1989). Enhancement of memory by auditory stimulation during postlearning REM sleep in humans. *Physiology & Behavior, 45,* 947–950. doi: 10.1016/0031-9384(89)90219-9.

Halonen, R., Kuula, L., Antila, M. & Pesonen, A. K. (2021). The Overnight Retention of Novel

Metaphors Associates With Slow Oscillation-Spindle Coupling but Not With Respiratory Phase at Encoding. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 15,* 712774. doi: 10.3389/fnbeh.2021.712774.

Hars, B., Hennevin, E. & Pasques, P. (1985). Improvement of learning by cueing during postlearning paradoxical sleep. *Behavioural Brain Research, 18,* 241–250. doi: 10.1016/0166-4328(85)90032-4.

Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior; a neuropsychological theory. Wiley.

Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T. & Walker, M.P. (2018). Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. *Neuron, 97,* 221-230.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2017.11.020.

Helfrich, R. F., Lendner, J. D., Mander, B. A., Guillen, H., Paff, M., Mnatsakanyan, L., …, Knight, R. T. (2019). Bidirectional prefrontal-hippocampal dynamics organize information transfer during sleep in humans. *Nature Communications, 10,* 3572. doi: 10.1038/s41467-019-11444-x.

Holdstock, T. L. & Verschoor, G. J. (1974). Student sleep patterns before, during and after an examination period. *Journal of Behavioural Science, 4,* 16–24.

Johnson, A. & Redish, A. D. (2007). Neural ensembles in CA3 transiently encode paths forward of the animal at a decision point. *The Journal of Neuroscience, 27,* 12176–12189. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3761-07.2007.

Juan, S. M. A. & Adlard, P. A. (2019). Ageing and Cognition. *Sub-cellular Biochemistry, 91,* 107–122. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_5.

Karashima, A., Katayama, N. & Nakao, M. (2010). Enhancement of synchronization between hippocampal and amygdala theta waves associated with pontine wave density. *Journal of Neurophysiology, 103,* 2318–2325. doi: 10.1152/jn.00551.2009.

Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J. & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science, 265,* 679–682. doi: 10.1126/science.8036518.

Kim, S. Y., Kark, S. M., Daley, R. T., Alger, S. E., Rebouças, D., Kensinger, E. A. & Payne, J. D. (2020). Interactive effects of stress reactivity and rapid eye movement sleep theta activity on

emotional memory formation. *Hippocampus, 30,* 829-841. doi: 10.1002/hipo.23138.

Klinzing, J. G., Niethard, N. & Born, J. (2019). Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nature Neuroscience, 22,* 1598–1610. doi: 10.1038/s41593-019-0467-3.

Kurkela, J., Lipponen, A., Ruohonen, E., & Astikainen, P. (2016). Optogenetiikka : valoa muistitutkimukseen. *Psykologia, 51,* 84–94.

Laureys, S., Peigneux, P., Phillips, C., Fuchs, S., Degueldre, C., Aerts, J., …, & Maquet, P. (2001). Experience-dependent changes in cerebral functional connectivity during human rapid eye movement sleep. *Neuroscience, 105,* 521–525. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00269-x.

Leconte, P., Hennevin, E. & Bloch, V. (1974). Duration of paradoxical sleep necessary for the acquisition of conditioned avoidance in the rat. *Physiology and Behavior, 13,* 675–681. doi: 10.1016/0031-9384(74)90239-x.

Lewis, P. A., Knoblich, G. & Poe, G. (2018). How Memory Replay in Sleep Boosts Creative Problem-Solving. *Trends in Cognitive Sciences, 22,* 491–503. doi:10.1016/j.tics.2018.03.009.

Li, W., Ma, L., Yang, G. & Gan, W. B. (2017). REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nature Neuroscience, 20,* 427–437. doi: 10.1038/nn.4479.

Lipinska, G., Stuart, B., Thomas, K. G. F., Baldwin, D. S. & Bolinger, E. (2019). Preferential Consolidation of Emotional Memory During Sleep: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology, 10,* 1014. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01014.

Lisman, J. E. & Jensen, O. (2013). The θ-γ neural code. *Neuron, 77,* 1002–1016. doi: 10.1016/j.neuron.2013.03.007.

Louie, K. & Wilson, M. A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron, 29,* 145–156. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00186-6.

Maingret, N., Girardeau, G., Todorova, R., Goutierre, M. & Zugaro, M. (2016). Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nature Neuroscience, 19,* 959-64. doi: 10.1038/nn.4304.

Mandai, O., Guerrien, A., Sockeel, P., Dujardin, K. & Leconte, P. (1989). REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiology & Behavior, 46,* 639–42. doi: 10.1016/0031-9384(89)90344-2.

Mander, B. A., Winer, J. R. & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron, 94,* 19–36. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.004.

Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., …, Cleeremans, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neuroscience,* 831–836. doi: 10.1038/77744.

McIntyre, C. K., McGaugh, J. L. & Williams, C. L. (2012). Interacting brain systems modulate memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 36,* 1750–1762. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.11.001.

Meier-Koll, A., Bussmann, B., Schmidt, C. & Neuschwander, D. (1999). Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Perceptual and Motor Skills, 88,* 1141–59. doi: 10.2466/pms.1999.88.3c.1141.

Menz, M. M., Rihm, J. S. & Büchel, C. (2016). REM Sleep Is Causal to Successful Consolidation of Dangerous and Safety Stimuli and Reduces Return of Fear after Extinction. *Journal of Neuroscience, 36,* 2148-60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3083-15.2016.

Menz, M. M., Rihm, J. S., Salari, N., Born, J., Kalisch, R., Pape, H. C., …, Büchel, C. (2013). The role of sleep and sleep deprivation in consolidating fear memories. *Neuroimage, 75,* 87–96. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.001.

Mikutta, C., Feige, B., Maier, J. G., Hertenstein, E., Holz, J., Riemann, D. & Nissen, C. (2019). Phase-amplitude coupling of sleep slow oscillatory and spindle activity correlates with overnight memory consolidation. *Journal of Sleep Research, 28,* e12835. https://doi.org/10.1111/jsr.12835.

Miller, L., Drew, W. G. & Schwartz, I. (1971). Effect of REM sleep deprivation on retention of a one-trial passive avoidance response. *Perceptual and Motor Skills, 33,* 118. doi: 10.2466/pms.1971.33.1.118.

Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., …, Carrier, J. (2008).

Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep, 31,* 1149–56.

Moser, E. I., Moser, M. B. & McNaughton, B. L. (2017). Spatial representation in the hippocampal formation: a history. *Nature Neuroscience, 20,* 1448-1464. doi: 10.1038/nn.4653.

Muehlroth, B. E., Sander, M. C., Fandakova, Y., Grandy, T. H., Rasch, B., Shing, Y. L. & Werkle-Bergner, M. (2019). Precise Slow Oscillation-Spindle Coupling Promotes Memory Consolidation in Younger and Older Adults. *Scientific Reports, 9,* 1940. doi: 10.1038/s41598-018-36557-z.

Muehlroth, B. E., Sander, M. C., Fandakova, Y., Grandy, T. H., Rasch, B., Lee Shing, Y. & Werkle-Bergner, M. (2020). Memory quality modulates the effect of aging on memory consolidation during sleep: Reduced maintenance but intact gain. *Neuroimage, 209,* 116490. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116490.

Murphy, M., Stickgold, R., Parr, M. E., Callahan, C. & Wamsley, E. J. (2018). Recurrence of task-related electroencephalographic activity during post-training quiet rest and sleep. *Scientific Reports, 8,* 5398. doi: 10.1038/s41598-018-23590-1.

Musiek, E. S. & Holtzman, D. M. (2016). Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science, 354,* 1004–1008. doi:10.1126/science.aah4968.

Nguyen, N. D., Tucker, M. A., Stickgold, R. & Wamsley, E. J. (2013). Overnight Sleep Enhances Hippocampus-Dependent Aspects of Spatial Memory. *Sleep, 36,* 1051-1057. doi: 10.5665/sleep.2808.

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,* 1158–1166. doi:10.1093/cercor/bhn155.

Nokia, M. S., Gureviciene, I., Waselius, T., Tanila, H. & Penttonen, M. (2017). Hippocampal electrical stimulation disrupts associative learning when targeted at dentate spikes. *Journal of Physiology, 595,* 4961–4971. doi: 10.1113/JP274023.

Nokia, M. S., Mikkonen, J. E., Penttonen, M. & Wikgren, J. (2012). Disrupting neural activity related to awake-state sharp wave-ripple complexes prevents hippocampal learning. *Frontiers*

in Behavioral Neuroscience, 6, 84. doi: 10.3389/fnbeh.2012.00084.

Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C. & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep, 27*, 1255–1273. doi:10.1093/sleep/27.7.1255.

O'Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., Dupret, D. & Csicsvari, J. (2010). Play it again: reactivation of waking experience and memory. *Trends in Neurosciences, 33*, 220–229. doi:10.1016/j.tins.2010.01.006.

Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Destrebecqz, A., Collette, F., Delbeuck, X., …, Maquet, P. (2003). Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *Neuroimage, 20*, 125–134. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00278-7.

Peyrache, A., Khamassi, M., Benchenane, K., Wiener, S. I. & Battaglia, F. P. (2009). Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nature Neuroscience, 12*, 919–926. doi:10.1038/nn.2337.

Plihal, W. & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience, 9*, 534–547. doi: 10.1162/jocn.1997.9.4.534.

Plihal, W. & Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology, 36*, 571–582. doi:10.1111/1469-8986.3650571.

Rakowska, M., Abdellahi, M. E. A., Bagrowska, P., Navarrete, M. & Lewis, P. A. (2021). Long term effects of cueing procedural memory reactivation during NREM sleep. *Neuroimage, 244*, 118573. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118573.

Rasch, B. & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Review, 27*, 681–766. doi:10.1152/Physrev.00032.2012.

Rasch, B., Büchel, C., Gais, S. & Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science, 315*, 1426–1429. doi: 10.1126/science.1138581.

Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., … & Eustache, F. (2004). Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye

movement sleep. *Sleep, 27*, 395–401. doi:10.1093/sleep/27.3.395.

Rechtschaffen, A., Bergmann, B. M., Everson, C. A., Kushida, C. A. & Gilliland, M. A. (1989). Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep, 12*, 68–87.

Sabia, S., Fayosse, A., Dumurgier, J., van Hees, V. T., Paquet, C., Sommerlad, A., …, Singh-Manoux, A. (2021). Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nature Communications, 12*, 2289. doi: 10.1038/s41467-021-22354-2.

Scammell, T. E., Arrigoni, E. & Lipton, J. O. (2017). Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron, 93*, 747–765. doi:10.1016/j.neuron.2017.01.014.

Schechtman, E., Witkowski, S., Lampe, A., Wilson, B. J. & Paller, K. A. (2020). Targeted memory reactivation during sleep boosts intentional forgetting of spatial locations. *Scientific Reports, 10*, 2327. doi: 10.1038/s41598-020-59019-x.

Scher, M. S. (2008). Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. *Sleep Medicine, 9*, 615–636. doi: 10.1016/j.sleep.2007.08.014.

Schreiner, T., Petzka, M., Staudigl, T. & Staresina, B. P. (2021). Endogenous memory reactivation during sleep in humans is clocked by slow oscillation-spindle complexes. *Nature Communications, 12*, 3112. doi: 10.1038/s41467-021-23520-2.

Schreiner, T. & Rasch, B. (2015). Boosting Vocabulary Learning by Verbal Cueing During Sleep. *Cerebral Cortex, 25*, 4169–4179. doi: 10.1093/cercor/bhu139.

Schreiner, T., Staudigl, T. (2020). Electrophysiological signatures of memory reactivation in humans. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 375*, 20190293. doi: 10.1098/rstb.2019.0293

Schäfer, S. K., Wirth, B. E., Staginnus, M., Becker, N., Michael, T. & Sopp, M. R. (2020). Sleep's impact on emotional recognition memory: A meta-analysis of whole-night, nap, and REM sleep effects. *Sleep Medicine Reviews, 51*, 101280. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101280.

Siapas, A. G. & Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron, 21*, 1123–1128. doi:10.1016/s0896-6273(00)80629-7.

Siegel, J. M. (2008). Do all animals sleep? *Trends in Neurosciences, 31*, 208–213. doi: 10.1016/j.tins.2008.02.001.

Simor, P., van der Wijk, G., Nobili, L. & Peigneux, P. (2020). The microstructure of REM sleep: Why phasic and tonic? *Sleep Medicine Reviews, 52*, 101305. doi:10.1016/j.smrv.2020.101305.

Sinton, C. M. & Jouvet, M. (1983). Paradoxical sleep and coping with environmental change. *Behavioural Brain Research, 9*, 151–163. doi: 10.1016/0166-4328(83)90125-0.

Smith, C. & Butler, S. (1982). Paradoxical sleep at selective times following training is necessary for learning. *Physiology and Behavior, 29*, 469–473. doi: 10.1016/0031-9384(82)90268-2.

Smith, C. & Lapp, L. (1991). Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep, 14*, 325–330. doi:10.1093/sleep/14.4.325.

Smith, C., Kitahama, K., Valatx, J. L. & Jouvet, M. (1974). Increased paradoxical sleep in mice during acquisition of a shock avoidance task. *Brain Research, 77*, 221–230. doi:10.1016/0006-8993(74)90786-0.

Smith, C. & Weeden, K. (1990). Post training REMs coincident auditory stimulation enhances memory in humans. *Psychiatric journal of the University of Ottawa, 15*, 85–90.

Smith, C., Young, J. & Young, W. (1980). Prolonged Increases in Paradoxical Sleep During and After Avoidance-Task Acquisition. *Sleep, 3*, 67–81. doi:10.1093/sleep/3.1.67.

Squire, L. R., Genzel, L., Wixted, J. T. & Morris, R. G. (2015). Memory consolidation. *Cold Spring Harbour: Perspectives in Biology, 7*, a021766. doi: 10.1101/cshperspect.a021766.

Staresina, B. P., Bergmann, T. O., Bonnefond, M., van der Meij, R., Jensen, O., Deuker, L., …, Fell, J. (2015). Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience, 18*, 1679–1686. doi: 10.1038/nn.4119.

Sterpenich, V., van Schie, M. K. M., Catsiyannis, M., Ramyead, A., Perrig, S., Yang, H. D., …, Schwartz, S. (2021). Reward biases spontaneous neural reactivation during sleep. *Nature Communications, 12*, 4162. doi: 10.1038/s41467-021-24357-5.

Tagney, J. (1973). Sleep patterns related to rearing rats in enriched and impoverished environments. *Brain Research, 53*, 353–361. doi: 10.1016/0006-8993(73)90220-5.

Tarullo, A. R., Isler, J. R., Condon, C., Violaris, K., Balsam, P. D. & Fifer, W. P. (2016). Neonatal eyelid conditioning during sleep. *Developmental Psychobiology, 58,* 875–882. doi: 10.1002/dev.21424.

Vijayan, S., Lepage, K. Q., Kopell, N. J. & Cash, S. S. (2017). Frontal beta-theta network during REM sleep. *Elife, 25,* e18894. doi: 10.7554/eLife.18894.

Wagner, U., Gais, S. & Born, J. (2001). Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. *Learning & Memory, 8,* 112–119. doi:10.1101/lm.36801.

Wagner, U., Kashyap, N., Diekelmann, S. & Born, J. (2007). The impact of post-learning sleep vs. wakefulness on recognition memory for faces with different facial expressions. *Neurobiology of Learning and Memory, 87,* 679–687. doi:10.1016/j.nlm.2007.01.004.

Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A. & Stickgold, R. (2002) Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron, 35,* 205–211. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00746-8.

Walker, W. H. 2nd, Walton, J. C., DeVries, A. C. & Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational Psychiatry, 10,* 28. doi:10.1038/s41398-020-0694-0.

Watrous, A. J., Lee, D. J., Izadi, A., Gurkoff, G. G., Shahlaie, K., & Ekstrom, A. D. (2013). A comparative study of human and rat hippocampal low-frequency oscillations during spatial navigation: Comparison of Human and Rodent Theta. *Hippocampus, 23,* 656–661. doi:10.1002/hipo.22124

Wikgren, J., Nokia, M. S. & Penttonen, M. (2010). Hippocampo-cerebellar theta band phase synchrony in rabbits. *Neuroscience, 165,* 1538-45. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.11.044.

Wunderlin, M., Züst, M. A., Hertenstein, E., Fehér, K. D., Schneider, C. L., Klöppel, S. & Nissen, C. (2021). Modulating overnight memory consolidation by acoustic stimulation during slow-wave sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep, 44,* zsaa296. doi: 10.1093/sleep/zsaa296.

Yordanova, J., Kolev, V., Bruns, E., Kirov, R. & Verleger, R. (2017). Sleep Spindles in the Right

Hemisphere Support Awareness of Regularities and Reflect Pre-Sleep Activations. *Sleep, 40*, zsx151. doi: 10.1093/sleep/zsx151.

Züst, M. A., Ruch, S., Wiest, R. & Henke, K. (2019). Implicit Vocabulary Learning during Sleep Is Bound to Slow-Wave Peaks. *Current Biology, 29*, 541-553.e7. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.038.