



Şizofrenide Uyku ile İlişkili Bellek Konsolidasyonu

Sleep-related Memory Consolidation in Schizophrenia

Emine Nur Çorum

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fatih Toplum ve Ruh Sağlığı Merkezi, İstanbul, Türkiye

Öz

Uyku bozuklukları birçok nöropsikiyatrik bozukluğun belirgin bir özelliğidir. Bozulmuş uyku şizofreninin de belirgin bir özelliği olmasına rağmen, şizofreninin patofizyolojisi, belirtileri ve semptomları ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Şizofreni hastalarında, bilişsel işlev bozuklukları sıklıkla görülmektedir. Uyku bozukluklarının hastalığa eşlik ederek bu temel işlev bozukluklarına katkıda bulunan önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede, şizofreni hastalarında uykuya bağlı bellek konsolidasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu doğrultuda, uykunun nörobiyolojisi, bellek süreçleri, sağlıklı bireylerde uykuya bağlı bellek konsolidasyonu, şizofrenide uykuya bağlı bellek konsolidasyonu gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uyku bozukluğu, şizofreni, bellek konsolidasyonu

Abstract

Sleep disturbances are a prominent feature of many neuropsychiatric disorders. Although disturbed sleep is also a prominent feature of schizophrenia, its relationship with the pathophysiology, signs and symptoms of schizophrenia is not fully understood. Cognitive dysfunctions are frequently observed in patients with schizophrenia. It is thought that sleep disorders are an important mechanism that contributes to these basic dysfunctions by accompanying the disease. In this review, the relationship between sleep-related memory consolidation in patients with schizophrenia was investigated. Accordingly, the neurobiology of sleep, memory processes, sleep-related memory consolidation in healthy individuals, and sleep-related memory consolidation in schizophrenia are reviewed.

Keywords: Sleep disorder, schizophrenia, memory consolidation

Giriş

Uyku bozuklukları birçok nöropsikiyatrik bozukluğun belirgin bir özelliğidir. Uyku bozukluklarının bir dizi psikiyatrik durumu tetiklediği veya şiddetlendirdiğine dair kanıtlar mevcuttur (1-3). Bu bozukluk, prodromal dönem de dahil olmak üzere şizofrenide yaygın bir şikayettir (4,5). Şizofrenide uyku bozukluğu çeşitli ilaç yan etkilerinden kaynaklanabilmektedir fakat ilaçsız hastalarda uyku bozukluğunun varlığı, anormal uykunun sadece ilaçların bir yan etkisi olmadığını, bunun yerine şizofreninin temel bir problemi olabileceğini göstermektedir (6).

Uykunun, bellek ile ilişkili olduğu fikri uzun zamandır öne sürülmektedir ve çok sayıda araştırma, uykunun öğrenilen bilgilerin uzun süreli bellekte birleştirilmesini desteklediğine dair ikna edici kanıtlar toplamıştır (7). Bunun yanı sıra şizofrenide bilişsel eksiklikler, engelliliğin en güçlü belirleyicisidir. Bu eksikliklerden bellek, bilişin neredeyse her alanında merkezi bir rol oynadığı için kapsamlı araştırma çabalarının odak noktası olmuştur (8).

Bellek süreçlerinin; kodlama, konsolidasyon ve geri çağırma aşamaları olduğu kabul edilmektedir. Bellek kodlamasını, günler hatta yıllar boyunca devam eden uzun bir konsolidasyon, entegrasyon ve reorganizasyon süreçlerinin izlediğini gösteren kanıtlar vardır (9). Bu süreçlerin şekillenmesine uykunun aracılık ettiği düşünülmektedir (10). Bu nedenle, şizofrenide belleği incelerken, sadece ilk kodlama ve geri çağırmada değil, aynı zamanda, zamana ve uykuya bağlı bellek konsolidasyon sürecinde de eksiklikleri araştırmak önemlidir.

Bozulmuş uyku şizofreninin belirgin bir özelliği olmasına rağmen, şizofreninin patofizyolojisi, belirtileri ve semptomları ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır (10). Şizofreni hastalarında, bellek problemleri sıklıkla görülmektedir. Uyku bozukluklarının hastalığa eşlik ederek bellek problemlerine katkıda bulunan önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (11).

Bu derleme ile şizofreni hastalarında uykuya bağlı bellek konsolidasyonu üzerine yapılmış çalışmalar incelenerek, "Şizofrenide uyku bozuklukları bellek konsolidasyonunda

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emine Nur Çorum, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fatih Toplum ve Ruh Sağlığı Merkezi, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 505 123 01 40 E-posta: eminenurfayda@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-9661-4423

Geliş Tarihi/Received: 19.02.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 28.04.2022

©Telif Hakkı 2022 Türk Uyku Tıbbı Derneği / Türk Uyku Tıbbı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

bozulmaya neden olmaktadır” hipotezinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu bölümde bu çalışmanın araştırılma süreci özetlenmiştir. Bu çalışmada yayınlara, Scopus, Web of Science, EBSCO ve Google Scholar veri tabanları üzerinden, “memory consolidation”, “sleep dependent memory consolidation”, “memory consolidation in schizophrenia”, “sleep disorders in schizophrenia” anahtar kelimeleri kullanılarak ulaşılmıştır. Bununla birlikte, şizofreni ve sağlıklı bireyleri ayırmak için, bu kelimeler hariç tutularak tarama gerçekleştirilmiştir. Veri tabanlarının yanı sıra, ulaşılan yayınların kaynakçaları incelenmiştir. Literatür taraması Nisan 2021 ile Nisan 2022 arasında yapılmıştır. Şizofreni hastalarının bellek dışında bilişsel işlev bozukluklarını içeren makaleler dışında tutulmaya çalışılmıştır. Ayrıca yinelenen yayınlar (dublication) dışarıda bırakılmıştır. Çalışma kapsamında son 25 yılda İngilizce dilinde yazılmış yayınlar incelenmiştir. Bu tarama sonucunda derlenen literatür, şizofrenide uykuya bağlı bellek konsolidasyonuna ilişkin olarak uykunun nörobiyolojisi, bellek süreçleri, sağlıklı bireylerde uykuya bağlı bellek konsolidasyonu, şizofrenide uykuya bağlı bellek konsolidasyonunu içeren paragraflar halinde sunulmuştur.

Uykuya Bağlı Bellek Konsolidasyonu

Uyku

İnsanlarda, sağlıklı uyku, hızlı göz hareketleri (REM) ve hızlı olmayan göz hareketleri (NREM) döngülerinden oluşur. Rechtschaffen ve Kales sistemine göre, NREM uykusu 4 aşamaya ayrılırken, NREM3 ve NREM4 tek aşamada birleştirilmiştir (12). Uyanıklıktan uykuya geçiş, elektroensefalogramın (EEG) yavaşlaması ile karakterize edilen NREM1 evresi ile başlar. Bu durumu, uyku iğleri ve K kompleksleri mevcut olduğunda NREM2 evresi izler. Sonrasında yavaş dalga uykusu (SWS) oluşturan NREM3, EEG’deki büyük dalgalarla tanımlanır. NREM evresi yaklaşık 90 dakikada tamamlanır ve hızlı göz hareketleri ve kas atonisinin epizodik patlamaları ile tanımlanan ilk REM uykusu oluşur. Her biri NREM ile başlayan ve REM uykusu ile biten periyodik değişime uyku döngüsü denir. Tipik bir gece uykusu, her biri yaklaşık 80-100 dakika süren 4-5 uyku döngüsünden oluşur. Gecenin ilk yarısında SWS baskındır, oysa gece ilerledikçe SWS miktarı azalır ve REM uykusu miktarı artar. Buna karşılık, NREM2 uykusu gece boyunca neredeyse eşit olarak dağıtılır (13).

Uyku döngüsü boyunca, beyin dramatik nörokimyasal değişikliklere uğrar. Beyin sapı ve bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların yanı sıra serotonerjik raphe nöronları ve noradrenerjik locus coeruleus nöronları en yüksek oranda uyanıklık sırasında ateşlenir. NREM uykusu sırasında, uyanıklığa göre hem kolinerjik hem de aminerjik aktivite azalır. REM uykusu sırasında, aminerjik aktivite inhibe edilirken, kolinerjik nöronlar uyanıklık sırasında olduğu kadar aktif hale gelir (14).

Bellek Konsolidasyonu

İnsan uzun süreli belleğinin tek bir birim olmadığı, farklı beyin sistemlerine bağlı ayrı alanlardan oluştuğu düşünülmektedir

(15). Squire ve Zola (15) bildirimsel bellek ve bildirimsel olmayan bellek ayrımını yapmıştır. Bu ayrıma göre bildirimsel bellek, gerçekleri ve olayları bilinçli olarak hatırlama yeteneğini ifade ederken, bildirimsel olmayan bellek, davranış yoluyla ifade edilen ve bilinçli olmayan öğrenme yeteneklerini ifade eder. Bildirimsel olmayan bellek, prosedürel belleği (alışkanlık ve beceri belleği), koşullama ve hazırlamayı kapsamaktadır (15,16). Ayrıca, bellek; kodlama, konsolidasyon ve geri çağırma gibi çeşitli aşamaları olan bir süreç olarak kabul edilir. Başlangıçta, yeni edinilen bilgiler kararsız bir durumdadır, interferanslara ve bozulmaya karşı savunmasızdır. Konsolidasyonun sonrasında, bilgilerin istikrarlı hale geldiği ve bu nedenle interferanslara karşı dirençli olduğu düşünülmektedir. Klasik olarak, konsolidasyon sürecinin zamana bağlı bir şekilde geliştiği düşünülmüştür. Bununla birlikte, bellek konsolidasyonunun hem zamana hem de uykuya bağlı mekanizmaları içerdiği yönünde ampirik destekler mevcuttur (17).

Sağlıklı Bireylerde Uykuya Bağlı Bellek Konsolidasyonu

İşler bellekte uykunun katkısı hala belirsiz olmakla beraber, NREM uykusu sırasında talamo-kortikal yavaş osilasyonlar, talamo-kortikal uyku iğcikleri ve hipokampal keskin dalgaların yanı sıra, REM uykusu sırasında, teta salınımları ve ponto-genikulo-okspital (PGO) dalgaları, olduğuna dair bellek konsolidasyonunu destekler yakınsak kanıtlar vardır (18). “Aktif sistem konsolidasyonu” hipotezine göre, yeni bilgiler başlangıçta hipokampusa kodlanmaktadır. NREM uykusu sırasında ise bellek temsillerinin tekrar tekrar aktif hale geldiği ve önceden var olan bilgi ağlarına entegre oldukları neokortikal bölgelere aktarıldığı düşünülmektedir (12). Bununla birlikte, son konsolidasyon modelleri, hem yeni bilgilerin kodlanması hem de konsolidasyonu sırasında medyal prefrontal korteksin rolünü vurgulayarak, hipokampustan neokortikal bölgelere tek yönlü bir bilgi akışı fikrine meydan okuyor. Tononi ve Cirelli (19) tarafından önerilen “sinaptik denge” hipotezine göre, SWS, bellek performansını dolaylı olarak etkilemiştir. Bir bilginin kodlanması sırasında oluşan zayıf bağlantılar, SWS sırasında elimine edilir. Ancak her iki hipotez de birbirini dışlamaz (20). Farklı neokortikal bölgelerde kodlanan farklı duyu yollarından gelen yeni bilgilerin hipokampus ile bağlantılı olduğu düşünülmektedirler. NREM uykusu sırasında, neokortikal ağlardan kaynaklanan yavaş salınımların (~ 1 Hz) hipokampal keskin dalgaları (150-300 Hz aktivite patlamaları) sürükleyerek yeniden oynatmayı ve böylece hipokampusta ve prefrontal kortekste belleğin yeniden organizasyonunu sağladığı, ardından Ca^{+2} girişi yoluyla bölgesel kortikal işleme için uyku iğcikleri oluştuğu öne sürülmüştür. SWS sırasında, bölgesel ölçek küçültme ile sinyal-gürültü oranının artırılması ve böylece hipokampüsü gelecekteki kodlama için hazırlaması düşünülmektedir (20). Yukarıda özetlenen süreçlerin bildirimsel ve motor beceri belleğinde rol oynadığı gösterilmiştir (18). Bununla birlikte, teta salınımları (4-8 Hz), PGO dalgaları ve REM uykusu sırasındaki yüksek kolinerjik aktivitenin de bellek konsolidasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir [Rasch ve Born (18)]. REM uykusunun da, algısal becerilerin bellek konsolidasyonunda, algısal bir bileşen içeren daha

karmaşık becerilerin pekiştirilmesinde ve emosyonel bellek konsolidasyonunda yer aldığı gösterilmiştir (21,22). Uykuya bağlı duygusal bellek konsolidasyonu ile ilgili tartışılabilir bir kavram, “unutmak için uyumak ve hatırlamak için uyumak” hipotezidir (23). Burada, REM uykusu sırasında duygusal deneyim belleğinin konsolide edildiği, oysa öğrenme sırasında başlangıçta edinilen duygunun zayıflatıldığı öne sürülmüştür. Sonuç olarak, deneyim zamanla otobiyografik bellekte kalır, ancak ilişkili duygu dağılır. İkinci olarak, REM uykusunun beyin sapı, limbik ve prefrontal beyin bölgelerinde, duygusal olarak göze çarpan olaylar ve göze çarpmayan uyaranlar arasında ayırım yapmak ve bunlara uygun şekilde tepki vermek için duygusal beyin duyarlılığını ve özgülüğünü bir gecede sıfırlayarak yeniden ayarladığı düşünülmektedir (23). Bununla birlikte, duygusal bilginin hangi yönlerinin güçlendirildiği ve hangilerinin REM uykusu yoluyla zayıflatıldığı bugüne kadar hala belirsizdir (20). Son bulgular, hem REM hem de NREM uykusunun duygusal bellek konsolidasyonunda farklı ama tamamlayıcı işlevler sunduğunu göstermektedir (24). Buradan hareketle, bulgular yukarıda açıklandığı gibi NREM uykusu sırasında ilk önce duygusal bilgilerin işlenmesi gerektiğini önermektedir. İkinci adımda, amigdala ve beyin sapının REM uykusu sırasında bilgiyi pekiştirmek ve/veya duygusal olarak yeniden değerlendirmekte devreye girdiğini düşündürmektedir (20).

Şizofrenide Uykuya Bağlı Bellek Konsolidasyonu

Şizofrenide bilişte uykunun rolüne dair bir araştırma dizisi, bozulmuş uykunun dikkat eksikliğini şiddetlendirdiğini öne sürmektedir. Eski bir çalışma, ilaç kullanmayan kronik şizofreni hastaları arasında (n=10), süreklilik içeren bir performans testinde daha fazla ihmal hatası yapanların önemli ölçüde daha az SWS'ye sahip olduğunu göstermiştir (25). Benzer şekilde, Forest ve ark. (26), daha önce antipsikotik kullanmamış şizofreni hastalarında (n=8) ve sağlıklı kontrollerde (n=8) dikkat testlerinde uzayan tepki süresinin, her iki grupta da uyku içicikleri yoğunluğunda azalma ve yalnızca SWS uykusu süresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise ilaçlarını kullanmayan kronik şizofreni hastaları ile ilgili (n=15), bilişsel semptomların klinik derecelendirmeleri hem azalmış SWS hem de azalmış REM yoğunluğu ile ilişkilidir (27). Çok yakın tarihli bir inceleme, şizofrenide azalmış SWS ile negatif belirtilerin yaygınlığı arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (28). Diğer bir çalışmaya göre şizofreni hastaları sağlam iç-SWS zamansal koordinasyonu gösterir ve iç yoğunluğu ile birlikte bu zamanlama ilişkileri uykuya bağlı bellek konsolidasyonunu etkiler (29).

İkinci bir araştırma dizisi, şizofrenide bozulmuş uykunun aynı zamanda uykuya bağlı bellek konsolidasyonu ve otomasyonda eksikliklere yol açtığını ortaya koymaktadır. İlaç kullanan şizofreni hastalarında (n=17), bir gecelik uykunun ardından görsel-uzaysal hafıza testi olan Rey-Osterrieth Kompleks Figürü'nün daha az hatırlanmasıyla, SWS'deki ve uyku verimliliğindeki azalmalarla ilişkili bulunmuştur (30). Başka bir çalışmada, NREM uykusundaki yavaş dalga aktivitesinin, sağlıklı kontrollerde bir dizi nöropsikolojik ölçümde hem daha iyi performansla hem de gece boyunca iyileşme ile pozitif ilişkili olduğunu ortaya

koymuştur (30). Buna karşılık, SWS gözlenen ilaç kullanan şizofreni hastaları (n=16), yavaş dalga aktivitesi ile nispeten az sayıda anlamlı ilişki göstermiştir. Bir başka çalışmada (n=26) SWS'si daha fazla olan hastaların, uyku içiciklerinin yoğunluğu daha yüksek olanlarda, uykudan önce öğrenilen kelimeleri daha iyi tanıma olduğunu bildirilmiştir (31). Şizofrenide bozulmuş uykuya bağlı bellek konsolidasyonuna dair, davranışsal bir prosedürel bellek çalışmasına göre; şizofrenili kronik ilaç kullanan hastalarda, parmakla vurma motor sıralama görevi (n=20) antrenman sırasında pratiğe bağlı öğrenmede bozukluk görülmemesine rağmen, uyku sonrasında sağlıklı kontrollerde görülen prosedürel bellekte iyileşme davranışı şizofrenili hastalarda gözlenmemiştir (8). PSG içeren bir prosedürel bellek çalışmasına göre ise; (n=14) belirli uyku evrelerinde veya herhangi bir uyanma indeksinde harcanan zamanın miktarı veya dağılımında kontrollerden hiçbir farklılık olmamasına rağmen sağlıklı kontrollerde görülen prosedürel bellekteki iyileşme şizofrenili hastalarda gözlenmemiştir (10). Bu bulgular, kronik ilaç kullanan şizofreni hastalarının uykuya bağlı bellek konsolidasyonundaki bir eksikliğin doğrudan kanıtını sağlar. Bu eksikliğin normal uyku mimarisi bağlamında meydana gelmesi, problemin farklı uyku evrelerinde harcanan zamanın miktarı veya dağılımından değil, uyku sırasında aktive olan spesifik bellek konsolidasyon süreçleri olduğunu göstermektedir (8). Mevcut bulgular, şizofrenide uykuya bağlı bellek konsolidasyonundaki bilinen eksiklikleri, bilişsel bir eksiklik olan sözel bildirimsel belleğe kadar genişletmektedir. Buna karşılık, görsel-işlemsel bellek korunmuştur. Bu bulgular, şizofrenide uykuya bağlı bellek konsolidasyon eksikliklerinin seçici olduğu ve muhtemelen uyku içiciklerine dayanan görevlerle sınırlı olduğu hipotezini desteklemektedir (32).

Sonuç

Şizofreninin bellek problemlerinde uykunun rolüne dair çalışmaların birçoğu uyku ölçümlerini nöropsikolojik performansın kesitsel ölçümleriyle ilişkilendirmekte, bu da uykunun sağlıklı bireylerde olduğu gibi şizofrenide bellek konsolidasyonunu etkilediğini göstermektedir. Bir gece uykusundan önceki ve sonraki performansı karşılaştırarak bellek konsolidasyonunda uykunun rolünü değerlendiren çalışmalar, hastalarda gece boyunca bellek konsolidasyonunun azaldığını belgelemiştir. Şizofreni hastalarında uykuya bağlı bellek konsolidasyonuna ilişkin bulguların gözden geçirilmesi sonucunda; uykunun ve uykuya bağlı bellek konsolidasyonunun bozulduğu ortaya çıkarılmıştır. Önemli bir nokta, bozulmanın yalnızca tek bir bellek türünü etkilemekten ziyade, daha genel olmasıdır. Ayrıca şizofrenide, nöroleptik tedavinin psikotik semptomları ve uyku bozukluklarını düzelttiği, ancak uykuya bağlı bellek konsolidasyon bozukluğunun devam ettiği ortaya konulmuştur. Uykuya bağlı bellek konsolidasyonunda görülen bozukluğun tedavi sürecinden mi yoksa hastalık sürecinden mi kaynaklandığı hala netleşmemiştir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu belirsizliğin aksine, bozulmuş uykuya bağlı bellek konsolidasyonu bulgularının şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunu anlamak ve tedavi etmek için önemli etkileri olduğu açıktır.

Bu bulgular, şizofreninin bilişsel eksiklikleri arasında yetersiz uykuya bağlı bellek konsolidasyonunun önemini pekiştirmiştir. Bu noktada uyku fizyolojisi potansiyel tedavi edilebilir bir mekanizmadır. Bozulmuş uykuyu tedavi etmek semptomları iyileştirebilir. Burada gözden geçirilen mevcut literatür, uyku tedavisinin şizofrenide bilişi de iyileştirebileceğini öne sürmektedir. Ancak tedavi hedeflerini belirlemek için, uykuya bağlı normal bellek konsolidasyonunun altında yatan mekanizmaları, bunların şizofrenide nasıl değiştiğini ve ilaçlardan nasıl etkilendiklerini anlamak önemlidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Huang YS, Guilleminault C, Li HY, Yang CM, Wu YY, Chen NH. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. *Sleep Med* 2007;8:18-30.
- Germain A, Buysse DJ, Nofzinger E. Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Med Rev* 2008;12:185-95.
- Sateia MJ. Update on sleep and psychiatric disorders. *Chest* 2009;135:1370-9.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
- Miller TJ, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman R, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S, Marquez E, Tohen M, Breier A, McGlashan TH. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. II. Baseline characteristics of the "prodromal" sample. *Schizophr Res* 2003;61:19-30.
- Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2004;30:957-67.
- Marshall L, Cross N, Binder S, Dang-Vu TT. Brain rhythms during sleep and memory consolidation: neurobiological insights. *Physiology (Bethesda)* 2020;35:4-15.
- Fuller RL, Luck SJ, McMahon RP, Gold, JM. Working memory consolidation is abnormally slow in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2005;114:279-90.
- Schacter D. The seven sins of memory. Insights from psychology and cognitive neuroscience. *Am Psychol* 1999;54:182-203.
- Manoach D, Stickgold R. Does abnormal sleep impair memory consolidation in schizophrenia? *Front Hum Neurosci* 2009;3:21.
- Pocivavsek A, Rowland LM. Basic neuroscience illuminates causal relationship between sleep and memory: Translating to schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018;44:7-14.
- AASM Scoring Manual - American Academy of Sleep Medicine. American Academy of Sleep Medicine - Association for Sleep Clinicians and Researchers. Accessed February 19, 2022. Available at: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>
- Patel AK, Reddy V, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Accessed February 19, 2022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
- Pace-Schott E, Hobson J. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2022;3:591-605.
- Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:13515-22.
- Gast A. A Declarative Memory Model of Evaluative Conditioning. *Social Psychological Bulletin* 2018;13:1-23.
- Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:114-26.
- Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 2013;93:681-766.
- Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 2003;62:143-50.
- Genzel L, Dresler M, Cornu M, Jäger E, Konrad B, Adamczyk M, Friess E, Steiger A, Czisch M, Goya-Maldonado R. Medial prefrontal-hippocampal connectivity and motor memory consolidation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2015;77:177-86.
- Goerke M, Cohrs S, Rodenbeck A, Kunz D. Differential effect of an anticholinergic antidepressant on sleep-dependent memory consolidation. *Sleep* 2014;37:977-85.
- Deliens G, Gilson M, Peigneux P. Sleep and the processing of emotions. *Exp Brain Res* 2014;232:1403-14.
- Goldstein AN, Walker MP. The role of sleep in emotional brain function. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:679-708.
- Cairney SA, Durrant SJ, Power R, Lewis PA. Complementary roles of slow-wave sleep and rapid eye movement sleep in emotional memory consolidation. *Cereb Cortex* 2015;25:1565-75.
- Hartmann E, Orzack MH, Branconnier R. Sleep deprivation deficits and their reversal by d- and l-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1977;53:185-9.
- Forest G, Poulin J, Daoust AM, Lussier I, Stip E, Godbout R. Attention and non-REM sleep in neuroleptic-naive person with schizophrenia and control participants. *Psychiatry Res* 2007;149:33-40.
- Yang C, Winkelmann JW. Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;82:251-60.
- Boutros NN, Mucci A, Diwadkar V, Tandon R. Negative symptoms in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2014;8:28-35B.
- Demanele C, Bartsch U, Baran B, Khan S, Vangel MG, Cox R, Hämäläinen M, Jones MW, Stickgold R, Manoach DS. Coordination of Slow Waves With Sleep Spindles Predicts Sleep-Dependent Memory Consolidation in Schizophrenia. *Sleep* 2017;40. doi:10.1093/sleep/zsw013
- Göder R, Aldenhoff JB, Boigs M, Braun S, Koch J, Fritzer G. Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:529-35.
- Göder R, Fritzer G, Gottwald B, Lippmann B, Seeck-Hirschner M, Serafin I, Aldenhoff JB. Effects of olanzapine on slow wave sleep, sleep spindles and sleep-related memory consolidation in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:92-9.
- Baran B, Correll D, Vuper TC, Morgan A, Durrant SJ, Manoach DS, Stickgold R. Sparing and impaired sleep-dependent memory consolidation in schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;199:83-9.