

• 研究构想(Conceptual Framework) •

清醒静息过程的记忆巩固：来自脑电和功能磁共振的证据*

雷旭 翁琳曼 喻婧

(西南大学心理学部; 睡眠神经影像中心, 重庆 400715)

摘要 清醒静息和睡眠都有利于记忆离线巩固。但两者在记忆巩固中的联系和区别, 特别是共有的认知神经机制我们仍知之甚少。本研究拟采用脑电、功能磁共振、时域干涉电刺激、计算神经科学建模等多项前沿技术, 从三个方面开展工作: 第一, 通过清醒和睡眠的联合神经影像实验, 对比记忆巩固在两种状态中的神经活动, 揭示记忆离线巩固的本质特征; 第二, 搭建基于神经重放的闭环刺激系统, 从因果关系出发探究记忆离线巩固的神经特征; 第三, 开展基于实时神经反馈的海马电刺激研究, 开发针对记忆巩固调控的方案。本研究的开展, 对阐明记忆离线巩固的神经机制具有重要的理论意义, 也为未来清醒状态下记忆巩固的调控提供了科学依据。

关键词 记忆巩固, 陈述性记忆, 程序性记忆, 睡眠, 静息态

分类号 B845

1 研究意义

记忆是大脑极为重要的功能, 已有研究表明不管是清醒静息还是睡眠都有利于记忆的离线巩固(Wamsley, 2022)。睡眠是被研究得最多的一种状态, 并且相应的机制探究也较为充分(Brodth et al., 2023; Diekelmann & Born, 2010; Klinzing et al., 2019; Landmann et al., 2014)。而以往关于清醒状态下记忆巩固的研究大多只停留在行为层面, 鲜有研究探讨其相应的神经机制。因此, 对于记忆离线巩固在这两种状态下的联系和区别, 特别是共有的认知神经机制我们仍知之甚少(Brodth et al., 2023)。离线记忆巩固的一个关键过程是神经重放(neural replay)。随着计算神经科学技术的发展, 基于非侵入性神经成像数据捕捉神经重放活动成为可能(Liu et al., 2021; Wittkuhn & Schuck, 2021), 为识别清醒与睡眠状态下记忆巩固的认

知过程提供了重要的依据。本研究拟借助脑电(electroencephalography, EEG)、功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)在时间、空间分辨率上的优势, 结合时域干涉(temporal interference, TI)电刺激技术、计算神经科学建模, 从清醒和睡眠两种状态中捕捉记忆巩固的动态活动, 刻画相应的神经表征, 揭示记忆离线巩固的本质特点, 并探索基于实时神经反馈的记忆调控新途径。本研究的开展, 对阐明不同大脑状态下记忆巩固的神经机制具有重要的理论意义, 也为未来清醒状态下记忆巩固的调控提供了科学依据。未来, 将尝试将本研究成果应用于学习策略设计等教育干预领域, 开展初步的转化研究, 进一步挖掘其应用潜力。

2 国内外研究现状及发展动态分析

2.1 记忆巩固

记忆巩固是指在记忆完成编码后, 记忆痕迹从短期的不稳定状态逐步转化为长期的稳定状态的过程, 伴随经验依赖的内部表征及其神经生物学基础的动态变化。记忆巩固包括突触巩固(也称

收稿日期: 2024-11-12

* 国家自然科学基金面上项目(32471095)。

通信作者: 雷旭, E-mail: xlei@swu.edu.cn

细胞巩固)和系统巩固。突触巩固是指在记忆编码的神经回路中,局部突触和细胞节点将信息转化为长期记忆形式的过程,通常在学习后短时间内开始并结束。这一过程可能涉及海马神经元的结构变化(Dudai et al., 2015)。系统巩固则是指长时记忆(long term memory, LTM)表征在分布式脑回路中时间依赖性重组的过程,通常会持续几天到几个月甚至几年的时间(Dudai et al., 2015)。在这一过程中,海马与新皮层通过振荡节律来组织神经元的放电模式,协调海马与新皮层之间的信息传递(Sirota et al., 2003)。最初依赖于海马的记忆随着时间的推移对海马的依赖程度逐渐降低,转而更多的依赖皮层表征(Frankland & Bontempi, 2005)。记忆巩固的神经机制研究目前主要依赖于动物模型中分子神经科学的探索。然而,在健康人群的研究中,由于非侵入性技术的局限性,尚缺乏能够精确量化与记忆巩固相关的神经活动的方法。大多研究通常依赖于脑活动的强度和模式,试图识别与记忆表现变化相关的神经特征,从而对记忆巩固的神经机制进行较为粗略的描述。因此,现有研究往往难以准确揭示自发神经活动中蕴含的底层认知过程。目前的一大挑战在于如何针对大脑自发的神经活动,识别并量化能够准确反映记忆巩固过程的神经指标。神经重放是记忆巩固的重要神经基础,可以加强神经印记中的突触连接,增强记忆存储(Buzsáki, 2015; Dastgheib et al., 2022; 刘威 等, 2024)。随着计算神经科学技术的发展,基于非侵入性成像数据捕捉神经重放活动已成为可能(Liu et al., 2021; Schuck & Niv, 2019; Wittkuhn & Schuck, 2021)。

记忆巩固通常发生在离线阶段或海马不参与新信息编码的时期,如睡眠或安静的清醒休息状态(Mednick et al., 2011; Wamsley, 2022)。在此期间,记忆再激活与海马-新皮层的相互作用共同介导了记忆巩固,编码后的记忆通过反复的再激活将信息分布至各脑区,并将其整合到现有的知识网络中(Dudai et al., 2015; O'Neill et al., 2010; Tambini & D'Esposito, 2020)。目前的研究往往把清醒和睡眠分离开来分别开展实验,且通常将清醒状态视为一个功能单一、同质的整体。缺乏对清醒状态的进一步细分,更缺乏将清醒和睡眠进行对比的多模态神经影像研究。

2.2 睡眠过程的记忆离线巩固

睡眠对于记忆巩固的重要性已得到大量研究的证实,不管是动物实验还是人体实验(Landmann et al., 2014)。早期的证据揭示了睡眠的时相(或分期)差异对记忆巩固的不同作用。根据多导睡眠图的特点,特别是眼动的规律,人们把睡眠分为非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠和快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠。非快速眼动睡眠可进一步划分为浅睡期和深睡期。浅睡期包括入睡阶段的I期,具有丰富的纺锤波和K复合波的II期。而深睡期由于其明显的慢波脑电活动又被称为慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)。睡眠与记忆关系密切,记忆通常分为陈述性记忆和程序性记忆。前者与事件、语义相关,后者与感知觉、技巧相关。大量证据表明慢波睡眠有利于陈述性记忆的巩固和增强,例如慢波睡眠后可以观察到数字记忆的正确率提高,单词回忆的数量增多等(Gais et al., 2006)。快速眼动睡眠主要对程序性记忆、带有情绪的陈述性记忆具有巩固作用,这在视觉分辨、动作学习和序列按键等任务中得到证实(Spanò et al., 2018)。

睡眠过程的记忆离线巩固已经发展了多种理论。序列假说认为慢波睡眠和快速眼动睡眠的有序推进是记忆巩固的关键。如果干扰学习后这两种睡眠的循环,记忆后测的成绩就不会提高(Barrett & Ekstrand, 1972)。双过程假说则认为两种睡眠各有侧重:陈述性记忆巩固主要在慢波睡眠期发生,而程序性记忆和有情绪的陈述性记忆的巩固则主要在快速眼动睡眠期发生(Plihal & Born, 1997)。两阶段记忆模型认为,记忆最初会被编码到一个快速学习存储区(海马),该存储区仅暂时保存信息,随后这些信息会逐渐转移到慢速学习存储区(新皮层)进行长期存储。学习信息在经历快速的记忆编码后是不稳定的,很容易受到新编码信息的干扰(即追溯干扰)。随着时间的推移,新编码的记忆痕迹在快速存储区中反复被激活,推动了慢速存储区的同步再激活,从而使新记忆逐渐整合到长期存储区中,但不会覆盖早期的记忆(Diekelmann & Born, 2010; Rasch & Born, 2013)。该模型的一个核心要点是,海马在尖波涟漪(sharp-wave ripple, SWR, 80~120Hz)发生期间重新激活先前获得的信息,从而促进新信息整合到新皮层中(Buzsáki, 1996; Diekelmann & Born,

2010)。主动系统巩固模型起源于两阶段记忆模型, 认为主动巩固过程是由睡眠期间记忆的选择性再激活引起的。在清醒状态下, 新信息最初由海马和新皮层网络并行编码。在随后的慢波睡眠期间, 新获得的记忆痕迹会被反复激活, 从而加强新皮层内的连接, 形成更为持久更不易被干扰的记忆表征(Diekmann & Born, 2010)。慢波(< 4 Hz)反映了膜去极化和神经元放电的活跃状态与膜超极化和神经元静息的非活跃状态之间的区域同步交替(Steriade, 2006; Timofeev, 2011)。慢波的活跃状态同步了丘脑皮层的睡眠纺锤波(9~16 Hz)和尖波涟漪, 为记忆的离线巩固提供了一个时间窗口。总体而言, 海马、丘脑和新皮层之间的协调振荡促进各脑区之间的交流, 介导了睡眠依赖的记忆巩固。

2.3 清醒静息过程的记忆离线巩固

清醒静息态是指以不关注内外部刺激为特征的休息状态, 人们大约有一半的清醒时间处于这一状态。之前的观点认为这种状态和白日梦、走神相关, 是与周围环境脱离的一种状态(Christoff et al., 2016)。神经影像方面的证据表明, 这个阶段大脑内存在一些持续的背景活动, 或者叫自发振荡。静息态下活动水平较高的脑区构成了默认模式网络(default mode network, DMN), 该网络在记忆的离线巩固过程中发挥着主导作用。

机会巩固理论认为, 任何一段干扰减少的时期都有利于巩固最近编码的记忆。只要海马未被新记忆编码的任务占用, 大脑就能够有机会巩固先前编码的记忆(Mednick et al., 2011)。在清醒过程中, “离线阶段”是记忆巩固的关键时期(Wamsley, 2022)。这里的“离线阶段”是相对“在线阶段”的一个概念。“在线阶段”是指关注于外部刺激的感觉、知觉或反应的阶段。相反, “离线阶段”是大脑脱离了外部环境刺激的状态, 人们可能会意识到自己的内部心理过程, 但没有自上而下的认知控制的参与。闭眼休息可以有效诱发离线阶段, 在一个故事回忆任务中 10 分钟的闭眼休息就能实现“离线阶段”的进入, 促进记忆的巩固。这种记忆巩固优势至少可以保持一周(Dewar et al., 2012)。随后的研究将“离线阶段”的这一记忆巩固优势扩展到了更加广泛的学习和记忆类型中, 如程序性学习任务。被试在闭眼休息 15 分钟后的打字速度会显著快于执行分心任务的对照组(Humiston & Wamsley,

2018)。已有研究表明, 离线阶段的出现有赖于认知资源的释放, 特别是记忆编码所对应的认知资源。只有当这些认知资源未被占用时, 才能进行记忆的重放, 实现记忆的巩固(Wamsley & Collins, 2024)。在目前清醒状态缺乏明确特征波进行细分的背景下, 如何准确识别记忆离线巩固活动的发生, 也是本研究的一大挑战。

2.4 清醒和睡眠在记忆巩固中的对比

清醒静息和睡眠在行为表现、意识水平和脑活动特征上都有极大差异, 但对于离线记忆巩固却体现出多个类似的特点(Wamsley, 2022)。首先, 从记忆巩固的效应量上讲, 清醒静息对记忆巩固的影响在中等效应量范围, 这与睡眠的效应量大小相似。一项词语配对的记忆实验发现, 对于同样的 30 分钟时间, 睡眠和清醒静息引起的记忆改善效果是类似的(Wang et al., 2021)。另一项荟萃分析表明, 清醒静息对记忆巩固的效应量大约为 0.4, 这和大量已有的关于睡眠在记忆巩固上的效应量相当(Humiston et al., 2019)。其次, 清醒静息中会出现与睡眠过程记忆巩固类似的神经活动。这些活动包括: 神经重放、海马尖波涟漪、乙酰胆碱分泌水平的降低等(Inayat et al., 2020)。第三, 默认模式网络是在清醒静息状态和睡眠状态下都较为活跃的脑网络。该网络的内侧颞叶和内侧前额叶皮层都属于记忆相关脑区, 它们在记忆巩固中直接与海马尖波涟漪事件的发生有关(Buzsáki, 2015; Dastgheib et al., 2022)。

清醒休息和睡眠下记忆巩固活动的一个共同现象是神经重放, 即与新近学习信息编码相关的神经活动在离线状态下的重新出现(Genzel & Robertson, 2015; Mednick et al., 2011; Squire et al., 2015; Zhou et al., 2024)。神经重放被认为是记忆重放(也就是多个记忆痕迹的重新激活)的底层神经机制。在记忆编码后的休息期间, 神经重放会反复出现并持续一段时间, 这一过程与皮层区域的神经活动相互联动, 促使最初依赖海马的记忆表征向皮层区域转移(Carr et al., 2011; Davidson et al., 2009; 刘威等, 2024)。这种现象最初在大鼠的海马位置细胞中被发现。大鼠在清醒期间进行空间探索活动时, 位置细胞以一定模式激活, 随后在慢波睡眠中又会出现类似的活动模式(Kudrimoti et al., 1999; O'Keefe et al., 1998; Pavlides & Winson, 1989; Wilson & McNaughton, 1994)。在

空间探索后,海马位置细胞在清醒期间(特别是清醒不动时)也经常发生重激活(Carr et al., 2011; Foster & Wilson, 2006)。神经重放在记忆形成过程中起到了因果作用,而不仅仅是学习的结果。在啮齿类动物中,通过光遗传或电刺激增强或中断神经重放的活动分别会促进或损害空间记忆(Ego-Stengel & Wilson, 2010; Girardeau et al., 2009; McNamara et al., 2014)。此外,一些对比大鼠清醒和睡眠时神经重放的研究表明,清醒时的重放序列比睡眠时活动更强,且能更准确地匹配先前空间学习过程中的活动(Carr et al., 2011; Karlsson & Frank, 2009; Tang et al., 2017)。这似乎支持清醒时的神经重放特别适合海马与新皮层网络中记忆的准确巩固及存储。另一方面,在人类中也发现了神经重放的现象。Rubin 等人使用侵入式的脑机接口电极发现与白天进行运动任务相关的神经序列在睡眠时会进行重放,其神经元的放电模式与训练时高度吻合(Rubin et al., 2022)。通过颅内脑电图(Intracranial Electroencephalography, iEEG), Vaz 等人在人脑中也观察到,清醒状态与记忆编码相关的神经元序列放电也会发生重现(Vaz et al., 2020)。对于神经重放的检测往往需要侵入性技术进行颅内记录,限制了在健康人群中的研究。许多应用非侵入性技术的研究通过间接手段也发现了类似的现象,学习期间激活的大脑区域会在随后的睡眠和清醒期间出现类似的激活模式,且再激活事件的次数或准确性能够预测随后的记忆表现(Bang et al., 2018; Rasch & Born, 2013; Schapiro et al., 2018; Schreiner et al., 2021)。一项直接调控人类的再激活事件的研究发现,利用经颅磁刺激破坏海马-新皮层(枕叶皮层)网络的再激活活动可损害回忆表现,支持了记忆巩固与再激活活动之间的因果关系(Tambini & D'Esposito, 2020)。总的来说,神经重放是清醒和睡眠中进行记忆巩固的重要机制,与记忆表现密切相关。

随着计算神经科学技术的发展,无需依赖侵入性技术即可探测神经重放活动已成为可能。Liu 等人开发了时域线性延迟建模(Temporal Delayed Linear Modelling, TDLM)工具包,结合了机器学习和计算建模,能够在人类非侵入性神经成像数据(如脑磁图(Magnetoencephalography, MEG), EEG等)中准确刻画任务相关的神经重放活动,包括对不同信息出现的时间点及顺序的量化(Liu

et al., 2021)。此外,针对功能磁共振数据, Wittkuhn 等人也开发了一种多元 fMRI 模式分类时间过程的建模方法,以检测神经活动序列的内容、顺序及速度(Wittkuhn & Schuck, 2021)。这些技术的发展使得我们能够利用非侵入性的神经成像手段捕捉神经重放的活动,锁定记忆巩固神经变化的过程,寻找更多相关的神经表征。因此,我们创新性地提出了记忆巩固中睡眠和清醒连续统一的视角,以神经重放为切入点,睡眠-清醒共有特征的提取为突破口,探讨清醒静息过程下的记忆巩固的神经表征。

2.5 离线阶段的记忆重激活

与编码相关的大脑活动会在随后的清醒休息或睡眠期间自发地重现,这一过程可能标志着记忆再激活,预测了后续的记忆表现(Deuker et al., 2013; Peigneux et al., 2004; Zhou et al., 2024)。记忆重激活可以通过睡眠时重新暴露于与学习相关的线索而被诱导或触发,这一过程称为靶向记忆重激活(targeted memory reactivation, TMR)。TMR 主要包括 3 个核心部分:首先,将某些感官刺激(如声音、气味等)与学习信息相匹配。接着,在记忆巩固期间(如特定的睡眠阶段),将先前与学习信息相匹配的感觉刺激呈现给被试,以重新激活先前学习过的信息。最后一个部分则是在醒后进行记忆测试,比较再激活记忆和未再激活记忆的表现差异(Hu et al., 2020)。先前关于 TMR 的大量研究支持在睡眠期间呈现听觉或嗅觉线索可有效巩固新编码的记忆。Hu 等人针对睡眠 TMR 进行的一项元分析发现该方法能有效促进记忆巩固(Hu et al., 2020)。TMR 可能会增加记忆的重放(Antony et al., 2012; Cellini & Capuozzo, 2018; Cousins et al., 2014; Rasch et al., 2007; Rudoy et al., 2009)。当新形成的记忆被重新激活时,相关的突触连接增强(Frankland & Bontempi, 2005; Klinzing et al., 2019; Paller et al., 2021)。这种增强可以局部发生在海马体中,也可以通过海马的再激活促进与大脑皮层的连接(Frankland & Bontempi, 2005; Ji & Wilson, 2007)。海马记忆再激活通常发生在尖波涟漪的神经振荡期间。尖波涟漪与睡眠纺锤波和皮层慢振荡的上升状态相协调(Destexhe et al., 2007; Oyanedel et al., 2020; Rosanova & Ulrich, 2005)。促进或干扰尖波涟漪、慢振荡及纺锤波的活动分别会提高或降低记忆表现(Ego-

Stengel & Wilson, 2010; Fernández-Ruiz et al., 2019; Ketz et al., 2018; Lustenberger et al., 2016; Ngo et al., 2013; Nokia et al., 2012)。海马记忆再激活促进了海马与新皮层之间的对话, 促使记忆逐渐转移到皮层以进行长期的存储(Dickelmann & Born, 2010)。

以往关于睡眠 TMR 的研究, 大多采用开环(open-loop)刺激, 即预先设置刺激参数, 而不根据大脑活动进行实时调整。这种方式可能会导致刺激在不同个体之间产生“兴奋”或“抑制”的不同效应。相比于开环刺激, 闭环(close-loop)调控更具精准性和灵敏性。其可通过人工智能算法分析大脑活动, 实时调整刺激参数, 包括刺激的时间点、相位、频率、模式等等。目前, 应用最广泛的闭环 TMR 方法是针对慢振荡及纺锤波进行刺激。如前文所述, 慢振荡与纺锤波是促进海马与新皮层交流并支持记忆巩固的特异性睡眠脑电活动, 通常出现在海马再激活期间(Wamsley, 2022)。这两种活动均发生于大脑皮层, 可以通过 EEG 直接监测。与记忆重激活密切相关的海马尖波涟漪通常与慢振荡的上升相耦合(Helfrich et al., 2018; Mölle et al., 2002)。因此, 在慢振荡的上升相时发放 TMR 线索相比于下降相, 更有利于促进记忆巩固并减少遗忘。同时, 这种方式也能进一步增强慢振荡的上升相及纺锤波的活动(Baxter et al., 2023; Mushtaq et al., 2024; Ngo et al., 2013; Ngo & Staresina, 2022)。此外, 一些针对纺锤波进行闭环 TMR 的研究同样发现其可以提高被试的程序学习能力, 促进记忆巩固(Choi & Jun, 2022; Choi et al., 2019)。纺锤波通常嵌套在慢振荡的上升相中, 为新皮层提供了最佳的突触可塑性条件(Niethard et al., 2018; Seibt et al., 2017), 在纺锤波波谷阶段, 海马尖波涟漪得以整合, 有助于在更长的时间尺度上协调和促进记忆重放(Latchoumane et al., 2017; Mölle & Born, 2011)。

慢振荡和纺锤波在一定程度上反映了记忆的重激活, 但这些头皮脑电活动模式并不直接等同于真实的记忆重激活或神经重放的活动。采用计算神经科学手段直接捕捉神经重放活动, 进行闭环刺激, 是否能更准确地定位记忆重激活的时期, 诱发更高效的重激活活动, 增强记忆巩固, 也是本研究的一个核心问题。此外, 鉴于慢振荡及纺锤波并非是清醒静息时期的主导脑电活动, 相比

睡眠具有不同的强度或频率。通过检测神经重放进行闭环 TMR 也为清醒时的记忆调控提供了一个新方向。

2.6 清醒静息期间记忆巩固的神经调控

通过外部刺激诱导记忆的再激活(靶向记忆重激活)通常难以针对特定的大脑区域进行精确的神经调控。经颅电刺激作为一种无创的调控大脑活动的手段, 已广泛应用于记忆巩固的调控中。通过施加兴奋性或抑制性的电刺激, 干扰特定脑区的神经激活, 从而调节相关的记忆过程。学习后在背外侧前额叶(DLPFC)进行阳极直流电刺激可促进陈述性记忆的巩固, 增强回忆表现(Gilson et al., 2021; Sandrini et al., 2019)。神经振荡夹带技术是一种调控大脑神经振荡活动的方法。通过对大脑施加节律性刺激, 可以同步特定脑区的神经振荡活动(Lakatos et al., 2019)。学习后对额叶中线进行 θ 频率的电刺激可有效巩固情景记忆(Shtoots et al., 2024)。传统无创性脑刺激的作用深度一般仅限于大脑浅表皮层, 难以到达深部脑区(Polanía et al., 2018)。海马与新皮层之间的交流是记忆巩固的重要机制。前额叶位于大脑皮层的前部, 是电刺激进行记忆调控的有效靶点。这可能是因为电刺激能够调节前额叶区域的突触可塑性, 并促进海马与新皮层之间的相互作用, 从而增加了记忆痕迹被重激活的易感性(Gilson et al., 2021)。海马也是记忆巩固过程中的核心脑区。然而, 它在大脑深部的位置挑战了传统经颅电刺激的有效性, 使得少有研究利用非侵入性的手段直接刺激海马探究其在记忆巩固中的调控作用。

传统的无创性脑刺激无法在安全的阈限内作用于深部脑区。目前, 一种新型的非侵入性脑刺激技术—时域干涉电刺激, 可以直接作用于深部脑区, 具有空间靶向性(Grossman et al., 2017; Guo et al., 2023; Violante et al., 2023)。通过对大脑皮层施加两个频差很小且幅值相同的高频($> 1\text{kHz}$)载波, 这两个载波经过干涉作用会在大脑深部产生低频包络, 进而使得刺激作用发生在低频包络所在的区域。大脑神经元对高频电刺激不响应, 因此施加在大脑皮层上的高频电流无法驱动有效的神经放电。基于这一原理, 时域干涉电刺激(也称为无创脑深部电刺激)通过干涉作用能够在不影响大脑皮层的情况下刺激大脑深部区域(Grossman et al., 2017; Violante et al., 2023)。这为我们提供了

一种新兴的技术手段,可以直接刺激海马调控记忆巩固。先前一项研究招募了健康被试,在记忆编码期间对海马施加 θ 频率的时域干涉刺激。结果发现时域干涉电刺激能够局部调节海马活动并提高情景记忆的准确性(Violante et al., 2023)。然而,目前尚无研究在记忆编码后的清醒静息期间通过直接刺激海马来调控记忆巩固。针对神经重放的活动进行闭环电刺激是否更能有效增强神经重放以促进记忆巩固目前仍是不清楚的。

此外,海马与新皮层的同步性也是我们关注的一个重要指标。海马与新皮层相互作用时,较高的自发再激活水平以及较强的相关性可以预测随后的记忆表现(Liu et al., 2018; Schapiro et al., 2018; Tambini & Davachi, 2019; Tambini et al., 2010)。先前的一项研究中,研究人员在睡眠期间对人类前额叶皮层实施实时闭环深部脑刺激,将刺激与内侧颞叶内源性慢波的活跃状态同步。不仅增强了睡眠纺锤波的活动,延长了全脑神经尖峰活动与内侧颞叶慢波的相位锁定时间,还促进了海马尖波涟漪、皮层慢波以及丘脑皮层纺锤波之间的耦合。该研究结果支持了海马与前额叶神经元的同步性在增强记忆巩固中的有效性(Geva-Sagiv et al., 2023)。当对参与巩固的新皮层区域(枕叶皮层)进行 θ 脉冲经颅磁刺激时,不仅破坏了海马-新皮层(枕叶皮层)的相互作用,而且减少了编码后休息期间的再激活,进而损害了记忆巩固过程(Tambini & D'Esposito, 2020)。海马与新皮层的密切协同在记忆巩固中发挥着重要作用。针对神经重放进行闭环电刺激是否能有效促进海马与新皮层的同步性也有待探究。

3 问题提出

清醒静息和睡眠都有利于记忆的离线巩固,两种状态在行为学上有类似的表现,且效应量大小相当。然而,目前关于两者在记忆巩固中的联系和区别,特别是在认知神经机制层面,我们仍知之甚少。因此,我们围绕这一现状提出了以下问题:

第一,先前的研究发现一些支持睡眠期间进行记忆巩固的神经活动特征也存在于清醒静息期间,如,神经重放、海马尖波涟漪、乙酰胆碱分泌水平降低等。神经重放是记忆巩固的重要机制之一。由于检测神经重放往往需要侵入性技术进行

颅内记录,相关的研究大多集中在啮齿动物模型。随着计算神经科学技术的发展,利用 EEG、fMRI 等非侵入性神经成像数据捕捉神经重放的活动也成为可能。因此,我们期望以神经重放活动为切入点,以睡眠-清醒共有特征的提取为突破口,探究清醒静息下记忆离线巩固的神经特征。

第二,靶向记忆重激活可以选择性地诱发记忆的重新激活,加强记忆巩固。慢振荡和纺锤波通常发生在海马记忆再激活期间,是促进海马与新皮层交流并支持记忆巩固的神经振荡。许多针对慢振荡及纺锤波的闭环 TMR 研究在调控记忆巩固方面取得了令人惊喜的进展。鉴于慢振荡和纺锤波在一定程度上反映了记忆的重激活,但这些脑电活动模式并不直接等同于真实的记忆重激活或神经重放的活动。若通过直接捕捉神经重放活动,进行闭环 TMR,是否能更准确地定位记忆重激活的时期,诱发更强烈的重激活活动,增强记忆巩固?大多数 TMR 的相关研究都是在睡眠中进行,很少有研究探究在清醒期间呈现线索刺激的影响,尽管神经重放也发生在清醒静息期间。相应地,我们也针对清醒静息采取了同样的闭环 TMR 刺激,量化神经重放的速度、准确性及顺序性,对比睡眠下的表现,以更深入地理解清醒离线对记忆巩固的影响。

第三, TMR 通过呈现感觉线索来诱发记忆的重激活,但无法针对特定脑区探究其在记忆巩固中的作用。海马与新皮层的交流是记忆巩固的关键机制之一。先前已有研究通过刺激前额叶进行记忆巩固的调控,由此促进了海马与新皮层的交流,增加了记忆重激活的易感性。但由于大多非侵入性脑刺激技术只能作用于大脑浅表皮层,无法直接作用于深部脑区,较少有研究通过直接刺激海马体来调控记忆巩固。鉴于时域干涉电刺激技术的非侵入性及空间靶向性,可无创且精确刺激深部脑区。我们也期望通过直接刺激海马进行记忆巩固的调控。

综上所述,本研究将围绕“清醒过程的记忆巩固”展开,提出清醒-睡眠统一的记忆离线巩固理论。借助 EEG、fMRI、时域干涉电刺激、计算神经科学建模等多项前沿技术,通过识别神经重放探究清醒静息下记忆离线巩固的神经特征。本研究的开展,对揭示不同大脑状态下记忆巩固的神经机制具有深刻的理论价值,也为未来清醒状

态下记忆巩固的调控提供了科学依据。未来, 将尝试将本研究成果应用于学习策略设计等教育干预领域, 开展初步的转化研究, 进一步挖掘其应用潜力。

4 研究构想

本研究将围绕清醒静息过程的记忆巩固开展系列研究, 提出清醒-睡眠统一的记忆离线巩固理论。以神经重放活动为切入点, 以睡眠-清醒共

有特征的提取为突破口, 探讨清醒静息下记忆巩固的认知神经机制。研究 1 将考察单独清醒、睡眠条件, 以及清醒-睡眠前后关系对记忆离线巩固的影响, 探寻记忆巩固活动在两种状态下的异同, 并基于神经重放寻找相应的神经特征。研究 2 将开展睡眠、清醒过程的记忆重激活实验, 创新性地针对神经重放进行闭环 TMR。研究 3 则将利用时域干涉电刺激技术直接刺激海马对记忆巩固进行调控。研究总体框架见图 1。

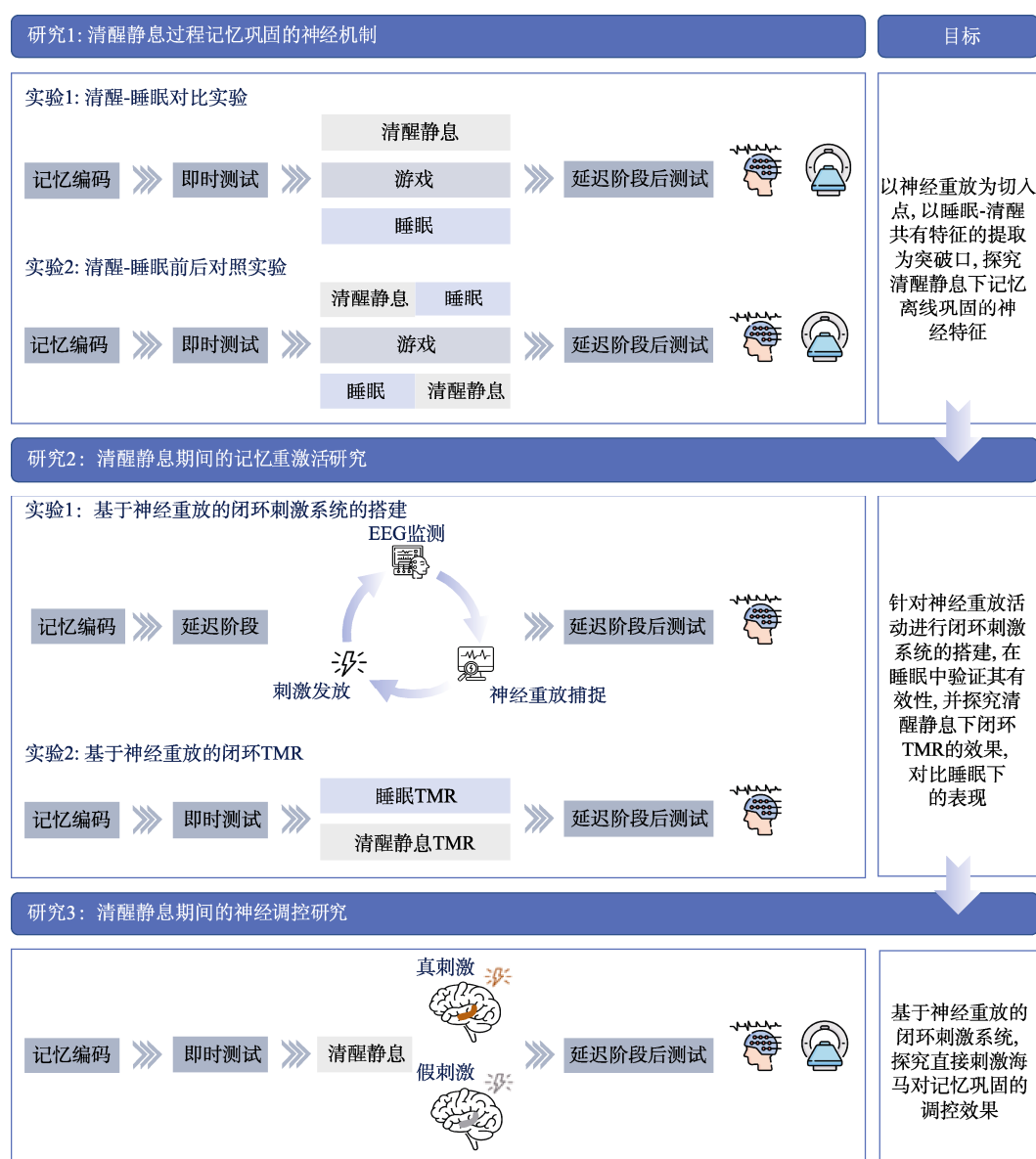


图1 清醒静息过程的记忆巩固将开展的3个研究

4.1 清醒静息过程记忆巩固的神经机制

研究1将采用陈述性记忆和程序性记忆探究清醒静息过程记忆离线巩固的行为表现及神经活动是否类似于睡眠,探寻两种状态下共有的神经特征,以及清醒静息与睡眠的发生顺序对记忆离线巩固的影响。采用被试间设计,招募健康大学生进行清醒/睡眠条件下的记忆测试。本研究包含2个实验,即清醒-睡眠对比实验(实验1),清醒-睡眠前后对照实验(实验2)。两个实验均采用物体-位置连接任务和手指序列敲击任务,包括记忆编码、即刻测试、清醒/睡眠延迟阶段以及延迟阶段后测试四大阶段。

物体-位置连接任务包含32张简单的常用物体图片,物体大小相当。物体与呈现位置随机匹配。在学习阶段,32个物体在随机位置随机呈现,每个物体呈现3s,间隔2s的注视点“+”;在测试阶段,呈现线索物品,要求被试用鼠标快速点击该物品在学习阶段时呈现的位置,在1cm半径范围内为正确回答。4s后无论答案是否正确均呈现3s的正确答案。如果被试的正确率达不到60%以上将重复学习和测试阶段,达到正确率标准后进入后面的清醒/睡眠延迟阶段。

手指序列敲击任务要求被试用非利手完成包含5个数字的敲击任务,5个数字的序列如:4-2-3-1-4,在屏幕上呈现30s。要求被试又快又准确地进行按键并重复尽可能多的次数。在学习阶段,要求被试进行12组的训练,每组持续30s,间隔30s,将最后3组的平均成绩作为基础行为得分;在测试阶段,首先进行一次练习随后是3组30s的测试,每组间隔30s。工作记忆的影响通过屏幕上呈现刺激序列进行排除,为杜绝其他干扰因素在30s按键过程中不提供任务反馈。同样,在测试后进入后面的清醒/睡眠延迟阶段。

清醒/睡眠延迟阶段:在实验1中,被试完成学习和测试阶段后,随机分配至30分钟的清醒静息、睡眠或游戏阶段。在实验2中,被试完成学习和测试阶段后,随机分配至先清醒后睡眠、先睡眠后清醒或游戏阶段。由于入睡的具体时长无法控制,清醒和睡眠之间都考虑了切换阶段。切换阶段将在后期根据脑电的特点,进一步划分为清醒期或睡眠期。对于超过切换阶段规定时长而仍然无法入睡的被试,则予以剔除。

实验1和实验2均进行EEG及fMRI的数据

采集(记忆编码、即刻测试、清醒/睡眠延迟阶段以及延迟阶段后测试)。在EEG实验中,利用计算神经科学技术捕捉清醒/睡眠延迟阶段中发生的神经重放活动(Liu et al., 2021; Liu et al., 2019),量化神经重放的速度和准确性,并探究神经重放活动期间神经振荡的特点。在fMRI实验中,使用多元fMRI模式分类时间过程的建模方法(Wittkuhn & Schuck, 2021),检测神经活动序列的内容及速度,并探究在此期间海马与新皮层的功能连接及有向连接模式。此外,针对物体-位置连接任务,将通过不同的回忆测试方式(即再认任务、选择任务、推理任务)测量记忆的持久性、特异性以及顺序性,并探索不同记忆能力对应的神经特征。

本研究的关键假设为:在记忆巩固方面,清醒静息的效果与睡眠相当,且两者的先后顺序对记忆表现无影响。清醒静息期间神经重放的速度、准确性和顺序性,以及海马与新皮层的功能连接及有向连接模式与睡眠期间类似。此外,与程序性记忆相比,陈述性记忆的巩固更依赖于海马与新皮层的相互作用。

4.2 清醒静息期间的记忆重激活研究

鉴于清醒与睡眠状态下脑电活动模式的不同,研究2将搭建基于神经重放的听觉闭环刺激系统,用于捕捉神经重放的活动并发放线索刺激。如图2所示,在清醒闭眼条件下,脑电图表现为较高的频率和较低的振幅,尤其在枕叶区域(如O1和O2)观察到显著的 α 波活动。而在睡眠状态下,脑电活动的整体频率减慢,振幅增大,伴随出现睡眠特征波,如睡眠纺锤波、K复合波及慢波等。随后,我们将在睡眠期间进行闭环TMR研究,以验证该方案的有效性,并在清醒状态下进行应用,进而对比睡眠下的表现,探究记忆离线巩固的本质特征。本研究包含2个实验,即基于神经重放的闭环刺激系统的搭建(实验1),基于神经重放的闭环TMR实验(实验2)。实验2同样采用物体-位置连接任务和手指序列敲击任务,包括记忆编码、即刻测试、清醒/睡眠延迟阶段以及延迟阶段后测试四大阶段。此外,本实验还将进行为期一周的跟踪调查,要求被试每日按规定时间返回实验室进行记忆复测,以记录长时尺度上记忆表现的变化,探索该调控方案的长期效果。

实验1使用脑电图仪实时采集清醒/睡眠期间的脑电信号,通过计算神经建模对输入的信号进

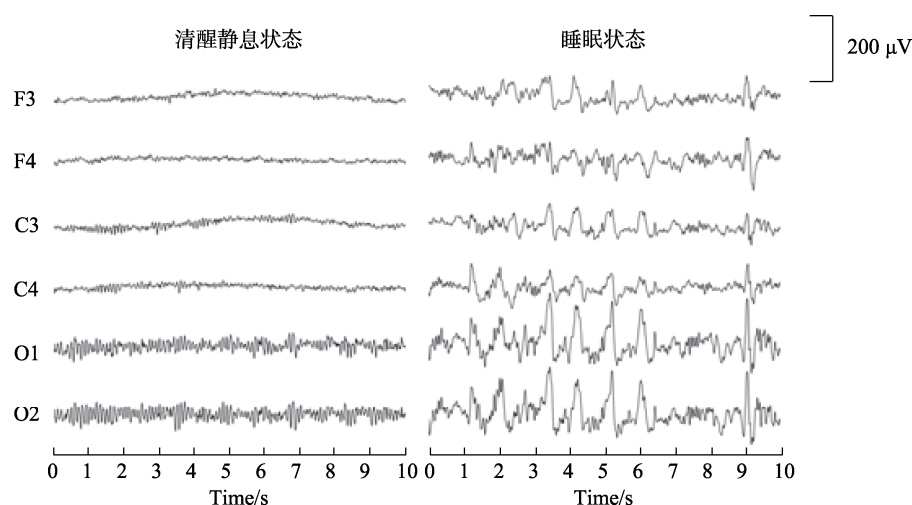


图2 清醒静息期间和睡眠期间的脑电特征

行在线处理,以检测神经重放活动。同时,结合声音刺激设备,用于接收检测算法输出的指令并实施声音刺激,从而实现闭环神经重放调控。实时采集的脑电信号经过在线预处理,包括1 Hz的高通滤波和40 Hz的低通滤波,以及利用独立成分分析识别并去除眼动、肌肉活动等伪迹信号,随后进行全脑平均重参考。接着,结合TDLM工具包,使用记忆编码后回忆阶段构建的解码模型对当前静息状态的全脑电信号进行解码,以识别与记忆相关的神经活动模式。一旦检测到序列强度超过阈值时,则可判定发生了神经重放事件,随即实施持续1 s的听觉刺激,刺激结束后暂停2.5 s。完成基本系统搭建后,进一步探索刺激参数的个体化调整。根据不同个体的 α 波强度,进行参数定制,以提高刺激触发的有效性与对特定神经重放事件的针对性。

实验2采用的物体-位置连接任务和手指序列敲击任务,均配有声音。整个实验过程持续播放低强度的白噪音。在记忆习得后的清醒/睡眠阶段,播放特定的声音刺激来实现靶向记忆重激活。以物体-位置配对学习为例,设计两类不同的物品进行学习,随机匹配两种不同的纯音800 Hz和1200 Hz。在每次学习中,物品呈现的同时播放对应的声音。被试达到规定准确率标准后进入后面的清醒/睡眠阶段。当闭环刺激系统检测到神经重放活动时,播放学习阶段物品匹配的声音,神经重放活动消失后,停止声音刺激。学习阶段所有项目被分为A、B两组,A组对应的项目将由于播

放对应声音而获得重激活,而B组则为基线条件。

本研究的关键假设为:睡眠期间的闭环TMR可诱发更强烈的重激活活动,速度、准确性及顺序性提高,记忆巩固增强。类似的效果也发生在清醒静息期间,但可能稍逊于睡眠条件下的表现。

4.3 清醒静息期间的神经调控研究

将研究2搭建的听觉闭环刺激系统升级为电刺激闭环系统,研究3将使用经颅时域干涉电刺激,以海马为刺激靶点。采用被试间设计,招募健康大学生在清醒静息期间分别接受真刺激和假刺激。鉴于陈述性记忆相比程序性记忆更依赖于海马与新皮层的相互作用,本研究计划采用陈述性记忆任务(即物体-位置连接任务),同样包括记忆编码、即刻测试、清醒延迟阶段以及延迟阶段后测试四大阶段。此外,本实验还将进行为期1周的跟踪调查,要求被试每日按规定时间返回实验室进行记忆复测,以记录长时尺度上记忆表现的变化,探索该调控方案的长期效果。

实验流程类似于研究1,被试被随机分配到真刺激或假刺激组,在清醒静息期间接受以海马为靶点的刺激。共2对电极(电极对1-2,电极对3-4),电极1和电极3位于左侧鼻根平面处,在海马前后中线上方对称,间隔5 cm;电极2和电极4位于右侧眉毛上方,间隔16 cm。电极对1-2,电极对3-4分别施加电流刺激。刺激在5 s内达到峰值,5 s内降为0。基于电刺激闭环系统,在识别到神经重放活动后立即施加电刺激。在假刺激条件下,电流在5 s内上升到峰值后立即降为0。整个

实验过程中,同步进行 EEG 及 fMRI 数据的采集。本实验正式开展前,将进行 10 人的预实验,评估被试在不同频率和强度的电流刺激下的主观感受及神经生理指标的变化,以确保刺激方案的安全性和有效性,为后续工作提供指导。

本研究的关键假设为:相比于假刺激,刺激海马有利于促进神经重放的活动,速度、准确性及顺序性提高,海马与新皮层的功能连接增强。

5 理论建构与创新

清醒静息和睡眠都有利于记忆的离线巩固(Wamsley, 2022),但两者在记忆巩固过程中的联系和区别,特别是相应的认知神经机制目前仍未得到充分揭示。本研究将围绕“清醒过程的记忆巩固”展开,采用陈述性和程序性记忆任务,分析自然状态下以及基于神经重放的闭环 TMR 和闭环电刺激调控下的记忆巩固活动,以探讨清醒、睡眠对记忆巩固的作用及其神经机制(图 3)。为达到这一目标,本研究包含了以下几个要点:(1)提出睡眠-清醒连续统一的记忆离线巩固理论,以睡

眠-清醒共有特征的提取为突破口,探讨清醒静息过程下记忆巩固的神经标记物。(2)以神经重放活动为切入点,通过捕捉神经重放活动明确大脑进行记忆巩固的时间窗,针对性地寻找相关的神经特征。(3)以睡眠态为基础,验证基于神经重放闭环 TMR 的有效性。并进一步指导清醒静息下 TMR 的实施,探索对应的神经机制。(4)探究直接刺激海马对记忆巩固的调控作用,开发基于电刺激进行记忆干预的方案。(5)对记忆巩固调控手段的效果进行长期跟踪随访,观察记忆表现在长时尺度上的变化,验证调控方案的生态有效性,有望将实验室结果推广到实际学习情境中。

本研究具有以下创新之处:

深化对清醒静息促进记忆巩固的认识:在记忆离线巩固的领域,睡眠是被研究得最多的一个状态,并且相应的机制探究也较为充分(Brodts et al., 2023; Diekelmann & Born, 2010; Klinzing et al., 2019; Landmann et al., 2014)。与此相比,清醒状态下记忆巩固的研究仍显不足,亟需进一步的深入探索。目前以人类为研究对象的相关研究大多

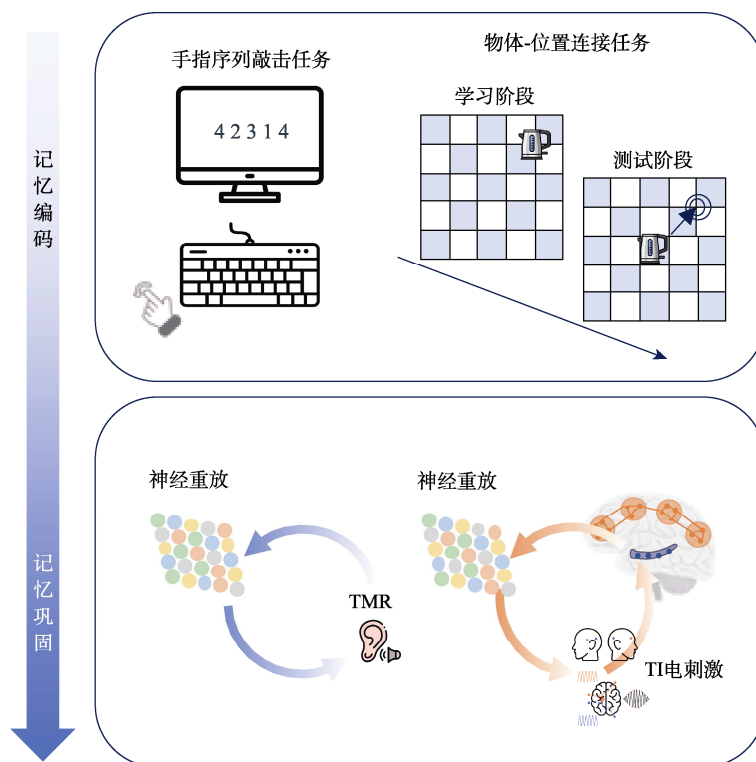


图3 清醒静息过程的记忆巩固研究概览

停留在行为层面, 较少有研究深入剖析其相应的神经机制。这也限制了我们对清醒状态下记忆离线巩固的理解。因此, 本研究立足于清醒过程的记忆巩固进行系列实验, 拓宽了对记忆离线巩固的认识。

准确刻画清醒静息下记忆离线巩固的宏观表征: 神经重放是记忆巩固的重要机制之一, 但难以使用非侵入性的手段在健康人类中进行直接探测。借助计算神经科学技术, 我们能够通过 EEG、fMRI 等非侵入性神经成像数据捕捉神经重放的活动(Liu et al., 2021; Wittkuhn & Schuck, 2021)。与传统通过相关分析识别潜在神经表征的方法相比, 以神经重放活动为切入点, 可更准确地刻画清醒静息下记忆离线巩固的神经活动过程。

提供记忆调控的新思路: 本研究创新性地采用神经重放活动, 开展闭环 TMR 以及闭环电刺激的研究, 为记忆调控提供了新的研究思路, 同时为未来记忆干预的相关领域研究提供了重要指导。

综上所述, 本研究拟借助脑电、功能磁共振、时域干涉电刺激和计算神经科学建模等技术, 从清醒和睡眠两种状态中捕捉记忆巩固的动态活动, 揭示记忆离线巩固的本质特点, 并探索基于实时神经反馈的记忆调控新途径。本研究的开展, 对揭示不同大脑状态下记忆巩固的神经机制具有重要的理论价值, 为未来清醒状态下记忆巩固的调控提供了科学依据。未来, 将尝试将本研究成果应用于学习策略设计等教育干预领域, 开展初步的转化研究, 进一步挖掘其应用潜力。

参考文献

- 刘威, 陈瑞欣, 郭金朋. (2024). 应激下人类情景记忆巩固的神经重放机制. *心理科学进展*, 32(7), 1031–1047. <https://link.cnki.net/urlid/11.4766.R.20240509.0846.010>
- Antony, J. W., Gobel, E. W., O'Hare, J. K., Reber, P. J., & Paller, K. A. (2012). Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. *Nature Neuroscience*, 15(8), 1114–1116. <https://doi.org/10.1038/nn.3152>
- Bang, J. W., Sasaki, Y., Watanabe, T., & Rahnev, D. (2018). Feature-specific awake reactivation in human V1 after visual training. *The Journal of Neuroscience*, 38(45), 9648–9657. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0884-18.2018>
- Barrett, T. R., & Ekstrand, B. R. (1972). Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *Journal of Experimental Psychology*, 96(2), 321–327. <https://doi.org/10.1037/h0033625>
- Baxter, B. S., Mylonas, D., Kwok, K. S., Talbot, C. E., Patel, R., Zhu, L., ... Manoach, D. S. (2023). The effects of closed-loop auditory stimulation on sleep oscillatory dynamics in relation to motor procedural memory consolidation. *Sleep*, 46(10). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad206>
- Brodt, S., Inostroza, M., Niethard, N., & Born, J. (2023). Sleep-A brain-state serving systems memory consolidation. *Neuron*, 111(7), 1050–1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.03.005>
- Buzsáki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, 6(2), 81–92. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.2.81>
- Buzsáki, G. (2015). Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*, 25(10), 1073–1188. <https://doi.org/10.1002/hipo.22488>
- Carr, M. F., Jadhav, S. P., & Frank, L. M. (2011). Hippocampal replay in the awake state: A potential substrate for memory consolidation and retrieval. *Nature Neuroscience*, 14(2), 147–153. <https://doi.org/10.1038/nn.2732>
- Cellini, N., & Capuozzo, A. (2018). Shaping memory consolidation via targeted memory reactivation during sleep. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1426(1), 52–71. <https://doi.org/10.1111/nyas.13855>
- Choi, J., & Jun, S. C. (2022). Spindle-targeted acoustic stimulation may stabilize an ongoing nap. *Journal of Sleep Research*, 31(6), e13583. <https://doi.org/10.1111/jsr.13583>
- Choi, J., Won, K., & Jun, S. C. (2019). Acoustic stimulation following sleep spindle activity may enhance procedural memory consolidation during a nap. *IEEE Access*, 7, 56297–56307. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2913457>
- Christoff, K., Irving, Z. C., Fox, K. C., Spreng, R. N., & Andrews-Hanna, J. R. (2016). Mind-wandering as spontaneous thought: A dynamic framework. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(11), 718–731. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.113>
- Cousins, J. N., El-Dereby, W., Parkes, L. M., Hennies, N., & Lewis, P. A. (2014). Cued memory reactivation during slow-wave sleep promotes explicit knowledge of a motor sequence. *The Journal of Neuroscience*, 34(48), 15870–15876. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1011-14.2014>
- Dastgheib, M., Kulanayagam, A., & Dringenberg, H. C. (2022). Is the role of sleep in memory consolidation overrated? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 140, 104799. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104799>
- Davidson, T. J., Kloosterman, F., & Wilson, M. A. (2009). Hippocampal replay of extended experience. *Neuron*, 63(4), 497–507. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.027>
- Destexhe, A., Hughes, S. W., Rudolph, M., & Crunelli, V. (2007). Are corticothalamic 'up' states fragments of wakefulness? *Trends in Neurosciences*, 30(7), 334–342. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.04.006>
- Deuker, L., Olligs, J., Fell, J., Kranz, T. A., Mormann, F., Montag, C., ... Axmacher, N. (2013). Memory consolidation by replay of stimulus-specific neural activity. *The Journal*

- of *Neuroscience*, 33(49), 19373–19383. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0414-13.2013>
- Dewar, M., Alber, J., Butler, C., Cowan, N., & Della Sala, S. (2012). Brief wakeful resting boosts new memories over the long term. *Psychological Science*, 23(9), 955–960. <https://doi.org/10.1177/0956797612441220>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The consolidation and transformation of memory. *Neuron*, 88(1), 20–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.004>
- Ego-Stengel, V., & Wilson, M. A. (2010). Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus*, 20(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/hipo.20707>
- Fernández-Ruiz, A., Oliva, A., Fermino de Oliveira, E., Rocha-Almeida, F., Tingley, D., & Buzsáki, G. (2019). Long-duration hippocampal sharp wave ripples improve memory. *Science*, 364(6445), 1082–1086. <https://doi.org/10.1126/science.aax0758>
- Foster, D. J., & Wilson, M. A. (2006). Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, 440(7084), 680–683. <https://doi.org/10.1038/nature04587>
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(2), 119–130. <https://doi.org/10.1038/nrn1607>
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning & Memory*, 13(3), 259–262. <https://doi.org/10.1101/lm.132106>
- Genzel, L., & Robertson, E. M. (2015). To Replay, Perchance to Consolidate. *PLoS Biology*, 13(10), e1002285. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002285>
- Geva-Sagiv, M., Mankin, E. A., Eliashiv, D., Epstein, S., Cherry, N., Kalender, G., ... Fried, I. (2023). Augmenting hippocampal-prefrontal neuronal synchrony during sleep enhances memory consolidation in humans. *Nature Neuroscience*, 26(6), 1100–1110. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01324-5>
- Gilson, M., Nitsche, M. A., & Peigneux, P. (2021). Prefrontal transcranial direct current stimulation globally improves learning but does not selectively potentiate the benefits of targeted memory reactivation on awake memory consolidation. *Brain Sciences*, 11(8), 1104. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081104>
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsáki, G., & Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience*, 12(10), 1222–1223. <https://doi.org/10.1038/nn.2384>
- Grossman, N., Bono, D., Dedic, N., Kodandaramaiah, S. B., Rudenko, A., Suk, H. J., ... Boyden, E. S. (2017). Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields. *Cell*, 169(6), 1029–1041.e1016. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.024>
- Guo, W., He, Y., Zhang, W., Sun, Y., Wang, J., Liu, S., & Ming, D. (2023). A novel non-invasive brain stimulation technique: "Temporally interfering electrical stimulation". *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1092539. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1092539>
- 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(1), 221–230.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>
- Hu, X., Cheng, L. Y., Chiu, M. H., & Paller, K. A. (2020). Promoting memory consolidation during sleep: A meta-analysis of targeted memory reactivation. *Psychological Bulletin*, 146(3), 218–244. <https://doi.org/10.1037/bul0000223>
- Humiston, G. B., Tucker, M. A., Summer, T., & Wamsley, E. J. (2019). Resting states and memory consolidation: A preregistered replication and meta-analysis. *Scientific Reports*, 9(1), 19345. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56033-6>
- Humiston, G. B., & Wamsley, E. J. (2018). A brief period of eyes-closed rest enhances motor skill consolidation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 155, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.06.002>
- Inayat, S., Qandeel, Nazariah, Angarkolae, M., Singh, S., McNaughton, B. L., Whishaw, I. Q., & Mohajerani, M. H. (2020). Low acetylcholine during early sleep is important for motor memory consolidation. *Sleep*, 43(6). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz297>
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, 10(1), 100–107. <https://doi.org/10.1038/nn1825>
- Karlsson, M. P., & Frank, L. M. (2009). Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 12(7), 913–918. <https://doi.org/10.1038/nn.2344>
- Ketz, N., Jones, A. P., Bryant, N. B., Clark, V. P., & Pilly, P. K. (2018). Closed-loop slow-wave tACS improves sleep-dependent long-term memory generalization by modulating endogenous oscillations. *The Journal of Neuroscience*, 38(33), 7314–7326. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0273-18.2018>
- Klinzing, J. G., Niethard, N., & Born, J. (2019). Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nature Neuroscience*, 22(10), 1598–1610. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0467-3>
- Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: Effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *The Journal of Neuroscience*, 19(10), 4090–4101. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-10-04090.1999>
- Lakatos, P., Gross, J., & Thut, G. (2019). A new unifying account of the roles of neuronal entrainment. *Current Biology*, 29(18), R890–R905. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.08.002>

- cub.2019.07.075
- Landmann, N., Kuhn, M., Piosczyk, H., Feige, B., Baglioni, C., Spiegelhalter, K., ... Nissen, C. (2014). The reorganisation of memory during sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 18(6), 531–541. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.03.005>
- Latchoumane, C. V., Ngo, H. V., Born, J., & Shin, H. S. (2017). Thalamic spindles promote memory formation during sleep through triple phase-locking of cortical, thalamic, and hippocampal rhythms. *Neuron*, 95(2), 424–435.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.025>
- Liu, Y., Dolan, R. J., Higgins, C., Penagos, H., Woolrich, M. W., Ólafsdóttir, H. F., ... Behrens, T. E. (2021). Temporally delayed linear modelling (TDLM) measures replay in both animals and humans. *Elife*, 10, <https://doi.org/10.7554/eLife.66917>
- Liu, Y., Dolan, R. J., Kurth-Nelson, Z., & Behrens, T. E. J. (2019). Human replay spontaneously reorganizes experience. *Cell*, 178(3), 640–652.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.012>
- Liu, Z. X., Grady, C., & Moscovitch, M. (2018). The effect of prior knowledge on post-encoding brain connectivity and its relation to subsequent memory. *Neuroimage*, 167, 211–223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.032>
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V., & Fröhlich, F. (2016). Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals a functional role of sleep spindles in motor memory consolidation. *Current Biology*, 26(16), 2127–2136. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.044>
- McNamara, C. G., Tejero-Cantero, Á., Trouche, S., Campo-Urriza, N., & Dupret, D. (2014). Dopaminergic neurons promote hippocampal reactivation and spatial memory persistence. *Nature Neuroscience*, 17(12), 1658–1660. <https://doi.org/10.1038/nn.3843>
- Mednick, S. C., Cai, D. J., Shuman, T., Anagnostaras, S., & Wixted, J. T. (2011). An opportunistic theory of cellular and systems consolidation. *Trends in Neurosciences*, 34(10), 504–514. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.003>
- Mölle, M., & Born, J. (2011). Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Progress in Brain Research*, 193, 93–110. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53839-0.00007-7>
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *The Journal of Neuroscience*, 22(24), 10941–10947. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-24-10941.2002>
- Mushtaq, M., Marshall, L., Ul Haq, R., & Martinetz, T. (2024). Possible mechanisms to improve sleep spindles via closed loop stimulation during slow wave sleep: A computational study. *PLoS One*, 19(6), e0306218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306218>
- Ngo, H. V., Martinetz, T., Born, J., & Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78(3), 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.006>
- Ngo, H. V., & Staresina, B. P. (2022). Shaping overnight consolidation via slow-oscillation closed-loop targeted memory reactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(44), e2123428119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2123428119>
- Niethard, N., Ngo, H. V., Ehrlich, I., & Born, J. (2018). Cortical circuit activity underlying sleep slow oscillations and spindles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(39), E9220–E9229. <https://doi.org/10.1073/pnas.1805517115>
- 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. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00084>
- O'Keefe, J., Burgess, N., Donnett, J. G., Jeffery, K. J., & Maguire, E. A. (1998). Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 353(1373), 1333–1340. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0287>
- O'Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., Dupret, D., & Csicsvari, J. (2010). Play it again: Reactivation of waking experience and memory. *Trends in Neurosciences*, 33(5), 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.01.006>
- Oyanedel, C. N., Durán, E., Niethard, N., Inostroza, M., & Born, J. (2020). Temporal associations between sleep slow oscillations, spindles and ripples. *The European Journal of Neuroscience*, 52(12), 4762–4778. <https://doi.org/10.1111/ejn.14906>
- Paller, K. A., Creery, J. D., & Schechtman, E. (2021). Memory and sleep: How sleep cognition can change the waking mind for the better. *Annual Review of Psychology*, 72, 123–150. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010419-050815>
- Pavlidis, C., & Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *The Journal of Neuroscience*, 9(8), 2907–2918. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.09-08-02907.1989>
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., ... Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44(3), 535–545. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.007>
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(4), 534–547. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.534>
- Polania, R., Nitsche, M. A., & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain function with non-invasive brain

- stimulation. *Nature Neuroscience*, 21(2), 174–187. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681–766. <https://doi.org/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(5817), 1426–1429. <https://doi.org/10.1126/science.1138581>
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *The Journal of Neuroscience*, 25(41), 9398–9405. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2149-05.2005>
- Rubin, D. B., Hosman, T., Kelemen, J. N., Kapitonava, A., Willett, F. R., Coughlin, B. F., ... Cash, S. S. (2022). Learned motor patterns are replayed in human motor cortex during sleep. *The Journal of Neuroscience*, 42(25), 5007–5020. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2074-21.2022>
- Rudoy, J. D., Voss, J. L., Westerberg, C. E., & Paller, K. A. (2009). Strengthening individual memories by reactivating them during sleep. *Science*, 326(5956), 1079. <https://doi.org/10.1126/science.1179013>
- Sandrini, M., Manenti, R., Gobbi, E., Rusich, D., Bartl, G., & Cotelli, M. (2019). Transcranial direct current stimulation applied after encoding facilitates episodic memory consolidation in older adults. *Neurobiology of Learning and Memory*, 163, 107037. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107037>
- Schapiro, A. C., McDevitt, E. A., Rogers, T. T., Mednick, S. C., & Norman, K. A. (2018). Human hippocampal replay during rest prioritizes weakly learned information and predicts memory performance. *Nature Communications*, 9(1), 3920. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06213-1>
- 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(1), 3112. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23520-2>
- Schuck, N. W., & Niv, Y. (2019). Sequential replay of nonspatial task states in the human hippocampus. *Science*, 364(6447), eaaw5181. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5181>
- Seibt, J., Richard, C. J., Sigl-Glöckner, J., Takahashi, N., Kaplan, D. I., Doron, G., ... Larkum, M. E. (2017). Cortical dendritic activity correlates with spindle-rich oscillations during sleep in rodents. *Nature Communications*, 8(1), 684. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00735-w>
- Shtoots, L., Nadler, A., Partouche, R., Sharir, D., Rothstein, A., Shati, L., & Levy, D. A. (2024). Frontal midline theta transcranial alternating current stimulation enhances early consolidation of episodic memory. *NPJ Science of Learning*, 9(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41539-024-00222-0>
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., & Buzsáki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(4), 2065–2069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0437938100>
- Spanò, G., Gómez, R. L., Demara, B. I., Alt, M., Cowen, S. L., & Edgin, J. O. (2018). REM sleep in naps differentially relates to memory consolidation in typical preschoolers and children with Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(46), 11844–11849. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811488115>
- Squire, L. R., Genzel, L., Wixted, J. T., & Morris, R. G. (2015). Memory consolidation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(8), a021766. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021766>
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087–1106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.029>
- Tambini, A., & Davachi, L. (2019). Awake reactivation of prior experiences consolidates memories and biases cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(10), 876–890. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.07.008>
- Tambini, A., & D'Esposito, M. (2020). Causal contribution of awake post-encoding processes to episodic memory consolidation. *Current Biology*, 30(18), 3533–3543.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.063>
- Tambini, A., Ketz, N., & Davachi, L. (2010). Enhanced brain correlations during rest are related to memory for recent experiences. *Neuron*, 65(2), 280–290. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.001>
- Tang, W., Shin, J. D., Frank, L. M., & Jadhav, S. P. (2017). Hippocampal-prefrontal reactivation during learning is stronger in awake compared with sleep states. *The Journal of Neuroscience*, 37(49), 11789–11805. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2291-17.2017>
- Timofeev, I. (2011). Neuronal plasticity and thalamocortical sleep and waking oscillations. *Progress in Brain Research*, 193, 121–144. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53839-0.00009-0>
- Vaz, A. P., Wittig, J. H., Jr., Inati, S. K., & Zaghoul, K. A. (2020). Replay of cortical spiking sequences during human memory retrieval. *Science*, 367(6482), 1131–1134. <https://doi.org/10.1126/science.aba0672>
- Violante, I. R., Alania, K., Cassarà, A. M., Neufeld, E., Acerbo, E., Carron, R., ... Grossman, N. (2023). Non-invasive temporal interference electrical stimulation of the human hippocampus. *Nature Neuroscience*, 26(11), 1994–2004. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01456-8>
- Wamsley, E. J. (2022). Offline memory consolidation during waking rest. *Nature Reviews Psychology*, 1(8), 441–453. <https://doi.org/10.1038/s44159-022-00072-w>
- Wamsley, E. J., & Collins, M. (2024). Effect of cognitive load on time spent offline during wakefulness. *Cereb Cortex*, 34(2), bhac022. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac022>

- Wang, S. Y., Baker, K. C., Culbreth, J. L., Tracy, O., Arora, M., Liu, T., ... Wamsley, E. J. (2021). 'Sleep-dependent' memory consolidation? Brief periods of post-training rest and sleep provide an equivalent benefit for both declarative and procedural memory. *Learning & Memory*, 28(6), 195–203. <https://doi.org/10.1101/lm.053330.120>
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676–679. <https://doi.org/10.1126/science.8036517>
- Wittkuhn, L., & Schuck, N. W. (2021). Dynamics of fMRI patterns reflect sub-second activation sequences and reveal replay in human visual cortex. *Nature Communications*, 12(1), 1795. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21970-2>
- Zhou, Z., Kahana, M. J., & Schapiro, A. C. (2024). A unifying account of replay as context-driven memory reactivation. *eLife*, 13. <https://doi.org/10.7554/eLife.99931.1>

Memory consolidation during wakeful rest: Evidence from EEG and fMRI

LEI Xu, WENG Linman, YU Jing

(Faculty of Psychology, Southwest University; Sleep and Neuroimaging Center, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract: Both wakeful rest and sleep are beneficial for offline memory consolidation. However, our understanding of the connections and differences in memory consolidation between these two states, especially regarding the shared cognitive neural mechanisms, remains limited. This study adopts cutting-edge technologies, such as EEG, fMRI, temporal interference electrical stimulation, and computational neuroscience techniques, to carry out the following works. First, through joint neuroimaging experiments of waking rest and sleep, the neural activities of memory consolidation are compared between the two states to reveal the essential characteristics of offline memory consolidation. Second, establish a closed-loop stimulation system based on neural replay to investigate the neural characteristics of offline memory consolidation from a causal perspective. Third, conduct real-time neural feedback-based hippocampal electrical stimulation research to develop a protocol for regulating memory consolidation. This study holds profound theoretical significance for elucidating the neural mechanisms of offline memory consolidation and provides scientific evidence for the regulation of memory consolidation in the waking state in the future.

Keywords: memory consolidation, declarative memory, procedural memory, sleep, resting-state