

Czy istnieje związek między łącznością funkcjonalną w obrębie rozległych sieci stanu spoczynkowego a zaburzeniami nieświadomego uczenia się motorycznego w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej?

Is there a relationship between resting state connectivity within large-scale functional networks and implicit motor learning impairments in schizophrenia and bipolar disorder?

Adrian Andrzej Chrobak¹, Sylwia Bielak², Dominik Nowaczek³, Aleksandra Żyrkowska^{4,5}, Krzysztof Styczeń¹, Anna Maria Sobczak⁶, Magdalena Fafrowicz⁶, Amira Bryll⁷, Tadeusz Marek⁸, Dominika Dudek¹, Marcin Siwek⁹

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

² Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

³ Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera w Krakowie, Kraków, Polska

⁴ Szkoła Doktorska Nauk Społecznych, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

⁵ Centrum Badań Mózgu, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

⁶ Zakład Neurokognitywistyki i Neuroergonomii, Instytut Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

⁷ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Radiologii, Kraków, Polska

⁸ Wydział Psychologii, Uniwersytet SWPS, Katowice, Polska

⁹ Zakład Zaburzeń Afektywnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Summary

Aim. The aim of this exploratory study is to evaluate whether implicit motor learning impairments observed in schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BD) are associated with the resting state functional connectivity (rs-FC) within large-scale functional networks.

Method. The study involved 30 BD patients, 30 SZ patients and 30 healthy controls (HC). Implicit motor learning was evaluated with the use of serial reaction time task (SRTT). Prior to the training patients underwent resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) examination. We have measured rs-FC within salience network (SAN), default mode

network (DMN), frontoparietal network (FPN), sensorimotor network (SMN), limbic network (LN) and visual network (VIN) and their associations with implicit motor learning indices.

Results. rs-FC within SAN, DMN, FPN, SMN, LN and VIN reveal no significant association with implicit motor learning indices. BD, SZ and HC groups did not differ in terms of rs-FC within abovementioned networks.

Conclusions. We have shown that in the studied groups SRTT performance could not be predicted by rs-FC within the major large-scale functional networks, i.e., SMN, FPN, VIN, LN, SAN and DMN. The observation of the independence of implicit motor learning from the initial activity of these systems is important for proper understanding of neuronal underpinnings of this process and planning further neuroimaging research on this topic.

Słowa klucze: uczenie proceduralne, funkcje motoryczne, uczenie wzrokowo-motoryczne

Key words: procedural learning, motor functions, visuomotor learning

Wstęp

Koncepcja „pogranicza schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej” sugeruje, że oba te zaburzenia dzielą wspólne zmiany neurorozwojowe i genetyczne, które prowadzą do wystąpienia porównywalnych deficytów poznawczych oraz objawów neurologicznych o podobnym podłożu biologicznym [1]. Prowadzone przez nas badania pokazują, że pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii (SZ) i choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) charakteryzują się podobnymi zaburzeniami ruchowymi pod postacią miękkich objawów neurologicznych i mózdkowych, dysfunkcji okulomotorycznych i deficytów uczenia się proceduralnego [2–7]. Z wykorzystaniem zadania z pomiarem seryjnego czasu reakcji (*Serial Reaction Time Task* – SRTT) po raz pierwszy pokazaliśmy, że pacjenci z ChAD i SZ wykazują podobne zaburzenia nieświadomego uczenia się motorycznego z charakterystycznym wzorcem paradoksalnej, odwróconej krzywej uczenia się [5, 8–10]. W trakcie tej procedury uczestnicy mają za zadanie reagować na wyświetlane na ekranie obrazy przez naciśnięcie odpowiedniego przycisku, np. przycisku numer jeden w odpowiedzi na pojawienie się cyfry 1. Badani nie są świadomi, że bodźce występują w postaci bloków złożonych z powtarzających się sekwencji oraz takich, które składają się z cyfr losowych. Stopniowe zmniejszanie się czasu reakcji (*Reaction Time* – RT) w miarę powtarzania się sekwencji, wraz z następnym jego wydłużeniem w trakcie odpowiedzi na bodźce losowe (efekt z odbicia, *rebound*), są wskaźnikami nieświadomego uczenia się motorycznego [11]. W przeciwieństwie do osób zdrowych w grupie pacjentów z rozpoznaniem SZ i ChAD powtarzanie sekwencji ruchowych doprowadzało do uzyskiwania coraz to gorszych wyników (wydłużenie czasu reakcji), a reakcja na bodźce losowe skutkowałą zaskakującą poprawą szybkości odpowiedzi. Dotychczas taki nietypowy wzorec nieświadomego uczenia się motorycznego stwierdzono jedynie w grupie pacjentów z uszkodzeniami kory przedczołowej [12].

Niewiele badań oceniało neuronalne korelaty zaburzeń nieświadomego uczenia się motorycznego u pacjentów z SZ i ChAD. Poprzednie prace wykorzystujące w tym celu obrazowanie z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (*functional Magnetic Resonance Imaging* – fMRI) nie wykryły obecności zaburzeń nieświadomego

uczenia się motorycznego w SZ i ChAD [13–15]. Wyniki te są najprawdopodobniej związane z rodzajem procedury, jaka została wybrana do oceny tego zjawiska [16]. Wszystkie badania fMRI oceniające procesy nieświadomego uczenia się motorycznego w SZ sięgały po wariant SRTT ze sztywnie ustalonym czasem wyświetlania bodźców, który konsekwentnie nie różnicuje grup pacjentów i osób zdrowych [16]. W jedynym badaniu neuroobrazowym, które mierzyło deficyty nieświadomego uczenia się motorycznego w ChAD, zastosowano wariant SRTT z dość prostą sekwencją i została ona rozpoznana przez pacjentów, co najprawdopodobniej sprawiło, że proces uczenia się stał się świadomy [9].

Niedawno opracowaliśmy nowy wariant SRTT, specjalnie dostosowany do warunków fMRI [10]. Wykorzystując tę procedurę, zreplikowaliśmy wyniki naszych wcześniejszych badań, pokazując obecność zaburzeń nieświadomego uczenia się motorycznego oraz paradoksalnej krzywej uczenia się w SZ i ChAD [10]. Następnym etapem naszych badań była ocena neuronalnych korelatów tych deficytów z wykorzystaniem nowego wariantu SRTT i techniki obrazowania funkcjonalnego rezonansu magnetycznego w stanie spoczynku (rs-fMRI), która jest obiecującą i nieinwazyjną metodą umożliwiającą badanie złożonych zaburzeń aktywności mózgu w SZ i ChAD [17–20]. Dzięki niej można ustalić właściwości rozległych sieci funkcjonalnych – systemów złożonych z rozproszonych zbiorów synchronicznie aktywowanych struktur neuronalnych, których aktywność odpowiada określonym procesom poznawczym. Te systemy obejmują m.in.: sieć istotności (*Saliency Network* – SAN), sieć aktywności spoczynkowej (*Default Mode Network* – DMN), sieć czołowo-ciemieniową (*Frontoparietal Network* – FPN), sieć sensoryczno-motoryczną (*Sensorimotor Network* – SMN), sieć limbiczną (*Limbic Network* – LN) i sieć wzrokową (*Visual Network* – VIN). Celem tego eksploracyjnego badania była ocena, czy zaburzenia nieświadomego uczenia się motorycznego obserwowane w SZ i ChAD są związane z siłą spoczynkowej łączności funkcjonalnej (*resting state Functional Connectivity* – rs-FC) w obrębie powyższych rozwlekłych sieci funkcjonalnych.

Material i metody

Uczestnicy

Badania zostały przeprowadzone w grupie uczestników testowanych nowym wariantem SRTT z ograniczonym czasem reakcji, szczegółowo opisanej w naszej wcześniejszej pracy [10]. Ocenie poddano 30 pacjentów z SZ, 30 osób z ChAD (12 z ChAD typu I i 18 z ChAD typu II) oraz 30 zdrowych ochotników (ZO). Diagnoza została postawiona przez doświadczonego psychiatrę zgodnie z kryteriami DSM-5 i ICD-10. W wypadku grupy ChAD kryterium włączenia do badań był stan eutymii, definiowany jako uzyskanie wyniku mniejszego niż 11 w skali depresji Montgomery’ego i Åsberg [21] i poniżej 5 w skali manii Younga [22]. Pacjenci z SZ byli rekrutowani w okresie remisji objawowej, definiowanej jako uzyskanie trzech lub mniej punktów w każdej z podskal skali służącej do oceny pozytywnych i negatywnych zespołów klinicznych (*Positive and Negative Syndrome Scale* – PANSS). Aby zapewnić farmakologiczną

homogeniczność próby, obie grupy pacjentów stosowały leki przeciwpsychotyczne należące do grupy dibenzoksazepin (kwetiapina, olanzapina lub kłozapina). Z badania wykluczono osoby stosujące lit ze względu na jego potencjalny wpływ na funkcje ruchowe [23]. Dozwolone było leczenie lamotryginą i kwasem walproinowym. Kryteria wykluczenia obejmowały historię nadużywania substancji według DSM-5, niestabilne, przewlekłe, ciężkie lub ostre choroby somatyczne, nasilone zaburzenia osobowości oraz psychofarmakoterapię z użyciem leków innych niż określone powyżej. ZO zostali zrekrutowani spośród osób znajdujących się w sieci społecznej autorów oraz zbadani przez doświadczonego psychiatrę. ZO nie wykazywali historii zaburzeń neurologicznych lub psychicznych oraz nie spełniali żadnego z kryteriów wyłączenia pacjentów.

Grupy SZ, ChAD i ZO były dopasowane pod względem wieku i płci, natomiast grupy pacjentów były dodatkowo dobrane pod względem czasu trwania leczenia. Charakterystyka demograficzna grup została przedstawiona w tabeli. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną, świadomą zgodę na udział w badaniu.

Tabela. Charakterystyka demograficzna badanych grup (dane wyodrębniono z pracy [10])

Grupy	ChAD	SZ	ZO
Wiek (średnia (SD)) ^a	38,3 (11,88)	40,57 (12,38)	39,73 (11,63)
Płeć (mężczyźni/kobiety) ^b	18/12	12/18	16/14
Liczba lat edukacji (średnia (SD)) ^a	16,27 (2,68)	15,3 (2,67)	15,33 (2,12)
Długość trwania leczenia (lata, średnia (SD)) ^c	8,2 (6,98)	10,47 (6,75)	–
Ekwiwalent dobowej dawki olanzapiny (mg/dz. (SD)) ^c	10,17 (5,3)	11,79 (6,1)	–
Typ ChAD (I/II)	13/17	–	–

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie powyższych zmiennym między badanymi grupami.

SZ – schizofrenia; ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa; ZO – zdrowi ochotnicy; SD – odchylenie standardowe

^a One-way ANOVA; ^b χ^2 test; ^c T-test

Pomiar nieświadomego uczenia się motorycznego

Uczestnicy badania wykonywali wariant SRTT z ograniczeniem czasu reakcji, osobno dla prawej i lewej ręki. Grupy otrzymały instrukcję, aby w trakcie zadania naciskać przycisk z numerem odpowiadającym cyfrze wyświetlanej na ekranie (od 1 do 4). W wypadku prawej ręki badani musieli naciskać przycisk numer jeden palcem wskazującym, przycisk numer dwa palcem środkowym, przycisk numer trzy palcem serdecznym, a przycisk numer cztery palcem małym. W wypadku lewej ręki kolejność była odwrotna. Zadanie wymagało odpowiedzi na 500 bodźców podzielonych na pięć bloków. Bloki od drugiego do czwartego składały się z dziesięciu powtórzeń 10-cyfrowej sekwencji złożonej z cyfr od 1 do 4. Bloki numer jeden i pięć zawierały cyfry losowe. Dla każdego z bloków obliczono medianę czasu reakcji i podzielono

ją przez medianę czasu reakcji z bloku pierwszego w celu uzyskania normalizacji wyników (mRT%). Wskaźnikami uczenia się motorycznego analizowanymi w tej pracy były: (1) efekt z odbicia (*rebound*), zdefiniowany jako różnica między mRT% w ostatnim bloku składającym się z sekwencji a ostatnim blokiem składającym się z cyfr losowych; (2) różnica między mRT% między pierwszym a ostatnim blokiem złożonym z sekwencji. Dokładny opis procedury i analizy danych behawioralnych przedstawiono w naszej ostatniej pracy [10].

Akwizycja MRI

Metoda akwizycji MRI opierała się na metodologii naszego wcześniejszego badania [24]. Skany MRI przeprowadzono z użyciem systemu Siemens Skyra MR (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Niemcy). Obrazy strukturalne T-1 uzyskano za pomocą sekwencji MPRAGE w płaszczyźnie strzałkowej. Czas skanu wynosił 13 minut i 20 sekund. Parametry sekwencji EPI wynosiły: TR = 800 ms; TE = 27 ms; grubość przekroju = 0,8 mm; rozmiar woksela = 3 mm³. W sesji uzyskano 52 poprzecznie przeplatane plastry i 1000 wolumenów. Podczas procedury pacjenci mieli za zadanie mieć otwarte oczy i nie myśleć o niczym szczególnym. Aby poprawić czułość odpowiedzi hemodynamicznej, wykorzystano akwizycję jednoczesną z wielu przekrojów, zmniejszając TR do zaledwie 0,8 sekundy.

Obróbka wstępna danych obrazowych

Obróbka wstępna danych uzyskanych z rs-fMRI (*preprocessing*) została przeprowadzona z wykorzystaniem programów DataProcessing & Analysis for Brain Imaging (DPABI) V6.0 [24] oraz Statistical Parametric Mapping software SPM 12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, United Kingdom) w środowisku MATLAB R2018a (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). *Preprocessing* obejmował następujące procesy: (a) konwersja danych z formatu DICOM na Nifti; (b) usunięcie pierwszych 10 punktów czasowych w celu zniwelowania efektu niestabilności pola magnetycznego; (c) korekcja *slice timing*; (d) *realignment* – dla każdego z badanych wyciągnięto i przetworzono dane na temat ruchów głowy w przestrzeni skanera. Przyjęto kryterium maksymalnego odchylenia <3 mm lub <3°; (e) *voxel specific head motion* – analiza i detekcja ruchów głowy z dokładnością do 1–2 voxel; (f) koregistracja Fun-T1 – skany zostały sprawdzone pod względem dopasowania danych funkcjonalnych (EPI) do strukturalnych (T1); (h) segmentacja obrazów T1 + DARTEL – segmentacja mózgowia oraz normalizacja danych; (i) koregistracja T1 do Fun; (j) normalizacja danych do przestrzeni MMNI; (k) regresja zmiennych – usuwanie sygnału z istoty białej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego; (l) *CompCor* – analiza pierwszych pięciu składowych głównych.

Analiza łączności funkcjonalnej

Analiza rs-FC została przeprowadzona między wybranymi regionami zainteresowana (*region of interest (ROI)-to-ROI analysis*) w celu oceny aktywności spoczynkowej w obrębie następujących rozległych sieci funkcjonalnych: SAN, DMN, FPN, SMN, LN, VIN. Wybór ROI oparto na atlasie Harvard-Oxford, a ich lokalizację określono na podstawie współrzędnych osi x , y i z . Surowe przebiegi czasowe dla każdego z badanych uzyskano za pomocą modułu ROI Signal Extractor w ramach Data Processing & Analysis for Brain Imaging (DPABI) V4.3 (26), wykorzystując wersję MATLAB R2018a w połączeniu z SPM 12.

Sieci funkcjonalne były definiowane następującymi zestawami ROI:

- (1) DMN: DefaultMode.MPFC (1,55, -3), DefaultMode.LP (L) (-39, -77,33), DefaultMode.LP (R) (47, -67,29), DefaultMode.PCC (1, -61,38);
- (2) SMN: SensoriMotor.Lateral (L) (-55, -12,29), SensoriMotor.Lateral (R) (56, -10,29), SensoriMotor.Superior (0, -31,67);
- (3) VIN: Visual.Medial (2, -79,12), Visual.Occipital (0, -93,-4), Visual.Lateral (L) (-37, -79,10), Visual.Lateral (R) (38, -72,13);
- (4) SAN: Saliency.ACC (0,22, 35), Saliency.AInsula (L) (-44, 13,1), Saliency.AInsula (R) (47, 14,0), Saliency.RPFC (L) (-32, 45,27), Saliency.RPFC (R) (32, 46,27), Saliency.SMG (L) (-60, -39,31), Saliency.SMG (R) (62, -35,32);
- (5) FPN: FrontoParietal.LPFC (L) (-43, 33,28), FrontoParietal.PPC (L) (-46, -58,49), FrontoParietal.LPFC (R) (41, 38,30), FrontoParietal.PPC (R) (52, -52,45).

Analiza statystyczna

Różnice między grupami w zakresie zmiennych demograficznych analizowano z użyciem testów ANOVA, T -studenta oraz chi-kwadrat. Szczegółowe porównania przedstawiono w [10]. Różnice w zakresie rs-FC między ROI w obrębie sieci neuronalnych SAN, DMN, FPN, SMN, LN i VIN, między grupami SZ, ChAD i ZO oceniano za pomocą testu ANOVA. Wyniki zostały skorygowane metodą Benjaminiego-Hochberga [25] *False Discovery Rate* (FDR, $p < 0,05$). Porównania między grupami przeprowadzono z zastosowaniem testów *post hoc* Bonferroniego. Dzielne dawki leków przeciwpsychotycznych były normalizowane do ekwiwalentów olanzapiny na podstawie metody Leuchta i wsp. [27].

Testy korelacji Pearsona zostały wykorzystane do oceny związków między wskaźnikami nieświadomego uczenia się motorycznego (efekt z odbicia, różnica między mRT% między pierwszym i ostatnim blokiem złożonym z sekwencji), miarami rs-FC, danymi demograficznymi i klinicznymi (wiek, długość trwania leczenia, liczba lat edukacji, ekwiwalent dziennej dawki olanzapiny).

Wyniki

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami SZ, ChAD i ZO pod względem rs-FC w obrębie SAN, DMN, FPN, SMN, LN i VIN. rs-FC wewnątrz wymienionych

sieci nie korelowała ze wskaźnikami nieświadomego uczenia się motorycznego, wiekiem uczestników, czasem trwania leczenia, liczbą lat edukacji ani ekwiwalentem dziennej dawki olanzapiny.

Dyskusja

Zgodnie z naszą wiedzą przeprowadziliśmy pierwsze badanie oceniające związek między rs-FC w obrębie rozległych sieci funkcjonalnych a zaburzeniami nieświadomego uczenia się motorycznego w ChAD i SZ. Wykazaliśmy, że w badanych grupach wartości rs-FC w obrębie sieci związanych z kontrolą sensoryczno-motoryczną (SMN), funkcjami wykonawczymi (FPN), systemem wzrokowym (VIN), regulacją emocji (LN), wykrywaniem istotnych bodźców (SAN) i procesami poznawczymi zorientowanymi wewnątrznie (DMN) nie są predyktorami wyników uzyskanych w SRTT. Obserwacja, że proces nieświadomego uczenia się motorycznego jest niezależny od przedtreningowej aktywności spoczynkowej w obrębie tych sieci, jest istotna dla właściwego zrozumienia neuronalnych podstaw tego procesu i planowania dalszych badań neuroobrazowych.

Interakcje między DMN, SAN i FPN odgrywają fundamentalną rolę prawie we wszystkich funkcjach poznawczych [28]. Aktywność DMN jest obserwowana podczas spoczynku (tzn. stanu braku obecności zadania) i w mniejszym stopniu w trakcie procesów wymagających niewielkiego wysiłku poznawczego [29]. Zadania wymagające znacznego zaangażowania poznawczego wiążą się z wyłączeniem DMN i aktywacją FNP, która odpowiada za selekcję wykonywanych czynności i zarządzanie funkcjami wykonawczymi. Przez integrację informacji pozyskiwanych z licznych sieci neuronalnych system ten usprawnia przebieg funkcji poznawczych wyższego rzędu takich jak pamięć robocza i kontrola uwagi [28]. SAN natomiast pełni funkcję dynamicznego przełącznika między stanem spoczynku a aktywnością związaną z wykonywaniem określonego zadania, czyli procesami zależnymi od DMN i FPN. Badania elektrofizjologiczne sugerują, że w trakcie procesu nieświadomego uczenia się motorycznego dochodzi do zahamowania zależnych od FNP, odgórnych procesów kontrolujących (*top-down*), tj. pamięci roboczej czy uwagi [30–32]. W trakcie świadomego wykonywania zadania DMN jest najczęściej wygaszana, natomiast jej aktywność może się ujawniać w trakcie czynności automatycznych, tj. naciskania przycisków odpowiadających numerom wyświetlanym na ekranie [29]. Zatem nieświadome uczenie się motoryczne w trakcie SRTT najprawdopodobniej wiąże się z niskim stopniem rekrutacji zarówno DMN, jak i FPN i nie wymaga dynamicznego przełączania między tymi systemami poprzez SAN. Wymienione mechanizmy mogą wyjaśniać, dlaczego w naszym badaniu rs-FC w obrębie DMN, FPN i SAN nie wykazują związku ze wskaźnikami nieświadomego uczenia się motorycznego w trakcie SRTT.

Berns i wsp. [33] wykazali, że w trakcie badania SRTT pacjenci z ChAD ujawniają rozległą aktywację sieci limbicznej w reakcji na pojawienie się nowej sekwencji. Reakcja ta została przypisana obecności stanu pobudzenia u badanych i labilności afektywnej obserwowanej w tym zaburzeniu. Autorzy wskazali, że wzmożona aktywność obwodów układu limbicznego w ChAD może zakłócać przebieg wykonywanych zadań

ruchowych – nawet takich, które są pozbawione bodźców nacechowanych emocjonalnie [33]. Warto zwrócić uwagę, że w powyższym badaniu po każdym z jego bloków pacjenci mieli dwuminutowe przerwy, w których trakcie otrzymywali informacje zwrotne o tym, jak sprawnie wykonują zadanie [9, 33]. Dowiedziono, że zarówno pozytywne, jak i negatywne informacje zwrotne na temat jakości wykonywania SRTT w sposób istotny wpływają na aktywność sieci neuronalnych, które pokrywają się z LN [34]. W naszej pracy pacjenci z ChAD byli badani w okresie eutymii i nie wykazywali różnic w zakresie rs-FC w osobami zdrowymi. Pacjenci nie zdradzali zatem ani behawioralnych, ani neurofunkcjonalnych wskaźników labilności afektywnej przed wykonaniem zadania. Co więcej, przedtreningowa aktywność w obrębie LN nie była predyktorem zaburzeń nieświadomego uczenia się w ChAD. Dlatego uważamy, że wzmożona aktywność sieci układu limbicznego obserwowana w badaniu Bernsa i wsp. [33] była w większym stopniu związana z tym, że badani otrzymywali informacje zwrotne na temat prawidłowości wykonywania zadania, niż z obecnością labilności afektywnej zakłócającej czynności ruchowe.

W oryginalnej wersji SRTT bodziec był wyświetlany w jednej z czterech lokacji na ekranie, a uczestnicy mieli za zadanie nacisnąć przycisk odpowiadający miejscu, w którym się pojawił. W pracy Pedrazy i wsp. [35] podkreślono, że wiele badań pomija, jak istotną rolę odgrywają procesy wzrokowo-przestrzenne w trakcie tego zadania, kiedy to badani muszą nieustannie analizować pozycję bodźca w przestrzeni. Autorzy stwierdzili, że SRTT nie jest zadaniem uczenia się motorycznego, lecz wzrokowo-motorycznego, które jest w znacznym stopniu zależne od czynników percepcyjnych [35]. By zminimalizować wpływ funkcji wzrokowo-przestrzennych na wykonywanie zadania, w naszym badaniu wykorzystaliśmy wariant SRTT, w którym bodziec zawsze był wyświetlany w jednej pozycji na środku ekranu. Pokazaliśmy, że rs-FC w obrębie sieci obejmujących obwody biorące udział w uczeniu się wzrokowo-motorycznym (VIS, SMN, FPN) nie jest predyktorem zaburzeń nieświadomego uczenia się motorycznego w wariantcie SRTT z pojedynczą lokacją wyświetlanego bodźca. Ta obserwacja może wskazywać, że nieświadome uczenie się sekwencji w tej procedurze w mniejszym stopniu zależy od zmian funkcjonalnych w obszarach mózgu związanych z percepcją. Nasze wyniki powinny być zreplicowane w badaniach oceniających rs-FC w oddzielnych grupach wykonujących warianty SRTT, w których bodziec wyświetlany jest w jednym lub w wielu lokacjach ekranu. Badania te umożliwiłyby ocenę tego, w jakim zakresie wskaźniki nieświadomego uczenia się motorycznego zależą od aktywności wzrokowo-przestrzennych i motorycznych sieci funkcjonalnych.

Nasze wyniki wskazują, że zaburzenia nieświadomego uczenia się motorycznego w ChAD i SZ nie są związane z siłą rs-FC w obrębie często badanych, rozległych sieci funkcjonalnych, tj. SAN, SMN, FPN, LN i VS. Obiecująca metoda, która może pozwolić ocenić zmiany rs-FC związane z nieświadomym uczeniem się motorycznym, opiera się na identyfikacji sieci-SRTT. W badaniu Baldassarrego i wsp. [36] sprawdzano związek między przedtreningowym rs-FC a nieświadomym uczeniem się motorycznym. Przed treningiem uczestnicy przeszli badanie fMRI, podczas którego wykonywali zadanie SRTT ograniczone do reakcji na bodźce losowe. Zbiór obszarów mózgu wykazujących najwyższą aktywność podczas wykonywania zadania zdefinio-

wano jako sieć-SRTT. Autorzy dowiedli, że rs-FC tego systemu obejmującego obszary mózdkowe, korowe i podkorowe pozwolił przewidzieć wynik SRTT. Ujawniono, że osoby z silniejszym przedtreningowym rs-FC w obrębie mózdku sprawniej uczyły się sekwencji [36]. Coraz większa liczba badań wskazuje, że mózdek jest powiązany nie tylko z funkcjami ruchowymi, ale także poznawczymi i afektywnym [37–40] i może odgrywać znaczącą rolę w patofizjologii ChAD i SZ [41]. Celem naszych przyszłych badań będzie identyfikacja sieci-SRTT u pacjentów z ChAD i SZ podczas nieświadomego uczenia się motorycznego oraz ocena związku między jej rs-FC a miarami behawioralnymi.

Ograniczeniem naszego badania była względnie mała liczba uczestników, a ponadto pacjenci byli pod wpływem psychofarmakoterapii, co potencjalnie mogło wpłynąć na uzyskane wyniki. Niemniej jednak wykazaliśmy, że ekwiwalent dziennej dawki olanzapiny nie koreluje z miarami rs-FC, co odpowiada wynikom badań wskazującym, że siła FC w SZ i ChAD nie zależy od wpływu leków przeciwpsychotycznych [42]. Szczegółowy opis ograniczeń dotyczących interpretacji wyników SRTT przedstawiliśmy we wcześniejszych pracach [5,10].

Podsumowując, nasza praca pokazała, że w badanych grupach rs-FC w obrębie rozległych sieci funkcjonalnych, tj. SMN, FPN, VIN, LN, SAN i DMN, nie jest predyktorem wyników uzyskanych w SRTT. Niezależność procesu nieświadomego uczenia się motorycznego od spoczynkowej aktywności powyższych sieci stanowi istotną informację dla zrozumienia neuronalnych podstaw tego procesu oraz rozwoju dalszych badań w tej dziedzinie.

Finansowanie

Badanie było finansowane w ramach grantu Preludium (2017/27/N/NZ4/00771) sponsorowanego przez Narodowe Centrum Nauki, Polska (National Science Centre, Poland).

Piśmiennictwo

1. Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA. *Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia – Bipolar disorder boundary*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 34(6): 897–921.
2. Chrobak AA, Soltys Z, Dudek D, Siwek M. *Neurological and cerebellar soft signs in bipolar disorder: The role of staging, type and history of psychotic symptoms*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2023; 121: 110673.
3. Chrobak AA, Siuda K, Biela M, Arciszewska A, Siwek M, Pilecki MW i wsp. *Convergence insufficiency with unilateral exophoria at near in schizophrenia and bipolar disorder – A preliminary study*. *Psychiatr. Pol.* 2014; 48(6): 1143–1154.
4. Chrobak AA, Siwek GP, Siuda-Krzywicka K, Arciszewska A, Starowicz-Filip A, Siwek M i wsp. *Neurological and cerebellar soft signs do not discriminate schizophrenia from bipolar disorder patients*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2016; 64: 96–101.

5. Chrobak AA, Siuda-Krzywicka K, Siwek GP, Tereszko A, Janeczko W, Starowicz-Filip A i wsp. *Disrupted implicit motor sequence learning in schizophrenia and bipolar disorder revealed with ambidextrous Serial Reaction Time Task*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2017; 79(Pt B): 169–175. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.025.
6. Chrobak AA, Rybakowski JK, Abramowicz M, Perdziak M, Gryncewicz W, Dziuda S i wsp. *Vergence eye movements impairments in schizophrenia and bipolar disorder*. J. Psychiatr. Res. 2022; 156: 379–389.
7. Chrobak AA, Rybakowski JK, Abramowicz M, Perdziak M, Gryncewicz W, Tereszko A i wsp. *Vergence eye movements in bipolar disorder*. Psychiatr. Pol. 2020; 54(3): 467–485.
8. Chrobak AA, Siuda-Krzywicka K, Soltys Z, Siwek GP, Bohaterewicz B, Sobczak AM i wsp. *Relationship between neurological and cerebellar soft signs, and implicit motor learning in schizophrenia and bipolar disorder*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2021; 111: 110137. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110137.
9. Chrobak AA, Siuda-Krzywicka K, Siwek GP, Arciszewska A, Siwek M, Starowicz-Filip A i wsp. *Implicit motor learning in bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2015; 174: 250–256. Doi: 10.1016/j.jad.2014.11.043.
10. Chrobak AA, Siuda-Krzywicka K, Soltys Z, Bielak S, Nowaczek D, Żyrkowska A i wsp. *When practice does not make a perfect – Paradoxical learning curve in schizophrenia and bipolar disorder revealed by different serial reaction time task variants*. Front. Psychiatry 2023; 14: 1238473.
11. Gómez-Beldarrain M, García-Moncó JC, Rubio B, Pascual-Leone A. *Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task*. Exp. Brain Res. 1998; 120(1): 25–30.
12. Gómez Beldarrain M, Grafman J, Pascual-Leone a, Garcia-Monco JC. *Procedural learning is impaired in patients with prefrontal lesions*. Neurology 1999; 52(9): 1853–1860.
13. Zedkova L, Woodward ND, Harding I, Tibbo PG, Purdon SE. *Procedural learning in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging*. Schizophr. Res. 2006; 88(1–3): 198–207.
14. Purdon SE, Waldie B, Woodward ND, Wilman AH, Tibbo PG. *Procedural learning in first episode schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging*. Neuropsychology 2011; 25(2): 147–158.
15. Reiss JP, Campbell DW, Leslie WD, Paulus MP, Ryner LN, Polimeni JO i wsp. *Deficit in schizophrenia to recruit the striatum in implicit learning: A functional magnetic resonance imaging investigation*. Schizophr. Res. 2006; 87(1–3): 127–137.
16. Remillard G. *Implicit learning of fifth – and sixth-order sequential probabilities*. Mem. Cognit. 2010; 38(7): 905–915.
17. Chrobak AA, Bohaterewicz B, Tereszko A, Krupa A, Sobczak A, Ceglarek A i wsp. *Altered functional connectivity among frontal eye fields, thalamus and cerebellum in bipolar disorder*. Psychiatr. Pol. 2019; 54(3): 487–497.
18. Chrobak AA, Bohaterewicz B, Sobczak AM, Marszał-Wiśniewska M, Tereszko A, Krupa A i wsp. *Time-frequency characterization of resting brain in bipolar disorder during euthymia – A preliminary study*. Brain Sci. 2021; 11(5): 599. Doi: 10.3390/brainsci11050599.
19. Bohaterewicz B, Sobczak AM, Podolak I, Wójcik B, Mętel D, Chrobak AA i wsp. *Machine learning-based identification of suicidal risk in patients with schizophrenia using multi-level resting-state fMRI features*. Front. Neurosci. 2021; 14: 605697. Doi: 10.3389/fnins.2020.605697.

20. Sobczak AM, Bohaterewicz B, Marek T, Fafrowicz M, Dudek D, Siwek M i wsp. *Altered functional connectivity differences in salience network as a neuromarker of suicide risk in euthymic bipolar disorder patients*. *Front. Hum. Neurosci.* 2020; 14: 585766. Doi: 10.3389/fnhum.2020.585766.
21. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. *Br. J. Psychiatry* 1979; 134(4): 382–389. Doi: 10.1192/bjp.134.4.382.
22. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity*. *Br. J. Psychiatry* 1979; 133: 429–435.
23. Chrobak AA, Hyla M, Tereszko A, Jezioro S, Siwek M, Dudek D. *Neuroprotective and neurotoxic effects of lithium: The role of different brain structures*. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2014; 2: 113–120.
24. Sobczak AM, Bohaterewicz B, Ceglarek A, Zyrkowska A, Fafrowicz M, Slowik A i wsp. *Brain under fatigue – Can perceived fatigability in multiple sclerosis be seen on the level of functional brain network architecture?* *Front. Hum. Neurosci.* 2022; 16: 852981. Doi: 10.3389/FNHUM.2022.852981.
25. Yan CG, Wang X Di, Zuo XN, Zang YF. *DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging*. *Neuroinformatics* 2016; 14(3): 339–351.
26. Benjamini Y, Hochberg Y. *Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing*. *J. R. Stat. Soc. Series B Stat. Methodol.* 1995; 57(1): 289–300. Doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
27. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A i wsp. *Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: The classical mean dose method*. *Schizophr. Bull.* 2015; 41(6): 1397–1402.
28. Schimmelpfennig J, Topczewski J, Zajkowski W, Jankowiak-Siuda K. *The role of the salience network in cognitive and affective deficits*. *Front. Hum. Neurosci.* 2023; 17: 1133367.
29. Weber S, Aleman A, Hugdahl K. *Involvement of the default mode network under varying levels of cognitive effort*. *Sci. Rep.* 2022; 12(1): 6303. Doi: 10.1038/S41598-022-10289-7.
30. Lum JAG, Clark GM, Barhoun P, Hill AT, Hyde C, Wilson PH. *Neural basis of implicit motor sequence learning: Modulation of cortical power*. *Psychophysiology* 2023; 60(2): e14179.
31. Tóth B, Janacsek K, Takács Á, Kóbor A, Zavecz Z, Nemeth D. *Dynamics of EEG functional connectivity during statistical learning*. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017; 144: 216–229.
32. Talsma D, Senkowski D, Soto-Faraco S, Woldorff MG. *The multifaceted interplay between attention and multisensory integration*. *Trends Cogn. Sci.* 2010; 14(9): 400–410.
33. Berns GS, Martin M, Proper SM. *Limbic hyperreactivity in bipolar II disorder*. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159(2): 304–306.
34. Steel A, Silson EH, Stagg CJ, Baker CI. *Differential impact of reward and punishment on functional connectivity after skill learning*. *Neuroimage* 2019; 189: 95–105.
35. Pedraza F, Vékony T, Nemeth D. *Nomen est omen: Serial reaction time task is not a motor but a visuomotor learning task*. *Eur. J. Neurosci.* 2023; 58(4): 3111–3115.
36. Baldassarre A, Filardi MS, Spadone S, Penna S Della, Committeri G. *Distinct connectivity profiles predict different in-time processes of motor skill learning*. *Neuroimage* 2021; 238: 118239.
37. Starowicz-Filip A, Chrobak AA, Milczarek O, Kwiatkowski S. *The visuospatial functions in children after cerebellar low-grade astrocytoma surgery: A contribution to the pediatric neuropsychology of the cerebellum*. *J. Neuropsychol.* 2017; 11(2): 201–221.
38. Siuda K, Chrobak AA, Starowicz-Filip A, Tereszko A, Dudek D. *Emotional disorders in patients with cerebellar damage – Case studies*. *Psychiatr. Pol.* 2014; 48(2): 289–297.

39. Starowicz-Filip A, Chrobak AA, Kwiatkowski S, Milczarek O, Rajtar-Zembaty AM. "Cerebellar lesions after low-grade tumor resection can induce memory impairment in children, similar to that observed in patients with frontal lesions". *Child Neuropsychology* 2020; 26(3): 388–408. Doi: 10.1080/09297049.2019.1657391.
40. Starowicz-Filip A, Prochwicz K, Kłosowska J, Chrobak AA, Myszka A, Bętkowska-Korpała B i wsp. *Cerebellar functional lateralization from the perspective of clinical neuropsychology*. *Front. Psychol.* 2021; 12: 775308. Doi: 10.3389/FPSYG.2021.775308.
41. Chrobak AA, Siuda K, Tereszko A, Siwek M, Dudek D. *Psychiatric disorders and the cerebellar structure and functions – An overview of the latest research*. *Psychiatria* 2014; 11(1): 15–22.
42. Huang YC, Lee Y, Lee CY, Lin PY, Hung CF, Lee SY i wsp. *Defining cognitive and functional profiles in schizophrenia and affective disorders*. *BMC Psychiatry* 2020; 20(1): 1–9.

Adres: Marcin Siwek
e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl
Otrzymano: 10.08.2024
Zrecenzowano: 19.08.2024
Przyjęto do druku: 19.08.2024