

Tanulási és memóriafolyamatok modulálása a dorzolaterális prefrontális kéreg transzkraniális mágneses stimulációjával

Ph.D. tézis összefoglaló

Vékony Teodóra

Témavezető:

Dr. Must Anita Ph.D.



Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Neurológiai Klinika

Szegedi Tudományegyetem

2020

A t  zis alapj  t k  pez   eredeti k  zlem  nyek:

I. Vékony, T., Németh, V. L., Holczer, A., Kocsis, K., Kincses, Z. T., V  csei, L., & Must, A. (2018). Continuous theta-burst stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex inhibits improvement on a working memory task. *Scientific Reports*, 8(1), 1-9. **IF = 4.011**

II. Ambrus, G. G., Vékony, T.*, Janacsek, K., Trimborn, A. B., Kovács, G., & Nemeth, D. (2020). When less is more: enhanced statistical learning of non-adjacent dependencies after disruption of bilateral DLPFC. *Journal of Memory and Language*, 114, 104144. **IF = 3.893**

* = megosztott els  szerz  s  g

III. Vékony, T., Marossy, H., Must, A., V  csei, L., Janacsek, K., & Nemeth, D. (2020). Speed or accuracy instructions during skill learning do not affect the acquired knowledge. *Cerebral Cortex Communications*, tgaa041. **IF = v  rhat  an 2022-ben**

A t  zis alapj  t képező eredeti közlemények kumulatív impakt faktora: 7.904

BEVEZETÉS

A dorzolaterális prefrontális kéreg (DLPFC, Brodmann 9/46) számos kognitív funkcióban szerepet játszik (pl., Barbey, Colom, & Grafman, 2013; Heekeren, Marrett, Ruff, Bandettini, & Ungerleider, 2006; Kaller, Rahm, Spreer, Weiller, & Unterrainer, 2011; MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000), beleértve olyan tanulási és memóriefolyamatokat, mint a munkamemória (MM) (pl., Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005) vagy az implicit probabilsztikus tanulás (pl., Bennett, Madden, Vaidya, Howard, & Howard, 2011; Simon, Vaidya, Howard, & Howard, 2012; Stillman et al., 2013). A MM működést tipikusan frontális és parietális területek aktivációjával asszociálják (Owen et al., 2005), azonban a striatális és a dorzális prefrontális területek közötti kapcsolatok szerepét is egyre inkább hangsúlyozzák (pl., Riley, Moore, Cramer, & Lin, 2011). A procedurális tanulási formák (mint például az implicit probabilsztikus tanulás) szintén összefüggésbe hozhatók a fronto-striatális pályarendszerek működésével; elsősorban a bazális ganglionok, a mediális temporális struktúrák aktivációja lehet meghatározó (pl., Bennett et al., 2011; Gheysen, Van Opstal, Roggeman, Van Waelvelde, & Fias, 2011; Janacsek et al., 2020; Rieckmann, Fischer, & Bäckman, 2010; Simon et al., 2012). Azonban a DLPFC és a bazális ganglionok, valamint a mediális temporális területek közötti kapcsolatok szintén összefüggésbe hozhatók az implicit probabilsztikus tanulóssal (Bennett et al., 2011; Stillman et al., 2013), amely felveti a DLPFC potenciális mediáló szerepét a procedurális tanulásban résztvevő agyterületek működése között. A jelen tézis célja megvizsgálni a DLPFC oksági szerepét ezekben az emlékezeti funkciókban.

A képkalkotó és elektrofiziológiai eljárások mindössze korrelációs összefüggéseket képesek feltárni különböző agyi területek/hálózatok működése és a különféle memóriefolyamatok között. Ez a módszertani hiányosság potenciálisan leküzdhető nem-invazív agyi stimulációs eljárások alkalmazásával. Az egyik ilyen módszer a *transzkraniális mágneses ingerlés* (TMS). Ennek során egy erőteljes mágneses teret hozunk létre egy huzaltekercsben, amely elektromos áramot indukál. A tekercset a fejbőr felé helyezve neuronok tüzelését és megváltozott kérgi ingerelhetőséget hozhatunk létre a célzott kortikális régióban (Deng, Lisanby, & Peterchev, 2013; Hallett, 2000). A *repetitív TMS* (rTMS) hatására a megváltozott kortikális aktivitás a stimulációt követően is fennmaradhat (Klomjai, Katz, & Lackmy-Vallée, 2015), ez pedig ideális eszközzé teszi a TMS-t arra, hogy vizsgáljuk a tanulási és memóriefolyamatokat. Egy újabb változata az rTMS-nek a *théta-burst stimuláció* (TBS); a két leggyakrabban használt formája a *folytonos TBS* (cTBS), és az *intermittáló TBS* (iTBS),

amelyeknek gátló illetve facilitáló hatását írták le a humán motoros kéreg felett (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005). Habár a TBS a theta-gamma kapcsolás elvén alapszik, amelynek bizonyítottan szerepe van a MM folyamatokban (Lisman, 2010), az iTBS és cTBS MM-ra gyakorolt hatásnak közvetlen összehasonlítása még nem történt meg, úgy, ahogy a jobb és bal DLPFC stimuláció hatásának összehasonlítása sem.

Mindössze néhány TMS kutatás vizsgálta eddig a DLPFC szerepét a procedurális tanulási folyamatokban, amelyek tipikusan javult teljesítményről számoltak be a DLPFC gátlását, illetve romlott teljesítményről annak facilitálását követően (Galea, Albert, Ditye, & Miall, 2010; Pascual-Leone, Wassermann, Grafman, & Hallett, 1996; Smalle, Panouilleres, Szmalec, & Möttönen, 2017). Ezek az eredmények összhangban vannak a versengés elmélettel, amely kompetitív kapcsolatot feltételez különböző memóriefolyamatok között (pl., Daw, Niv, & Dayan, 2005; Hardwick, Forrence, Krakauer, & Haith, 2019; Poldrack & Packard, 2003). Az eddigi TMS kutatások azonban többnyire determinisztikus szekvenciákon történő tanulást vizsgáltak az ökológiailag validabb probabilisztikus tanulási formák helyett (Remillard, 2008), valamint a tanulási teljesítményt mindössze egy időpontban vizsgálták, és nem tárták fel a teljes tanulási folyamatot.

A többszörös tesztelés jellemzően egy metodológiai problémához vezet. A kognitív idegtudományban a tanulási és memóriefolyamatokat általában egy alkalommal, egy kontextusban tesztelik. Ez azt jelenti, hogy gyakran vonunk le következtetéseket az agy-viselkedés kapcsolatokról vagy csak a hosszútávú tudás (kompetencia) vagy a tanulási viselkedés ideiglenes fluktuációja alapján (performancia/teljesítmény) (pl. Heideman, van Ede, & Nobre, 2018; Rose, Haider, Salari, & Buchel, 2011; Thomas et al., 2004; Turk-Browne, Scholl, Johnson, & Chun, 2010). Számos példa mutatta, hogy a kompetencia és performancia elválhat egymástól a tanulási folyamat során (Soderstrom & Bjork, 2015). Ha csak a performanciát mérjük, akkor könnyedén téves következtetésekre juthatunk az agy-viselkedés kapcsolatáról; mindez felveti, hogy érdemes tesztelnünk, hogy az általunk mért emlékezeti reprezentációk mennyire törékenyek, mielőtt következtetéseket vonunk le a mért performancia alapján.

CÉLKITŰZÉS

Jelen tézis három vizsgálatot mutat be a MM és az implicit probabilisztikus tanulás témakörében:

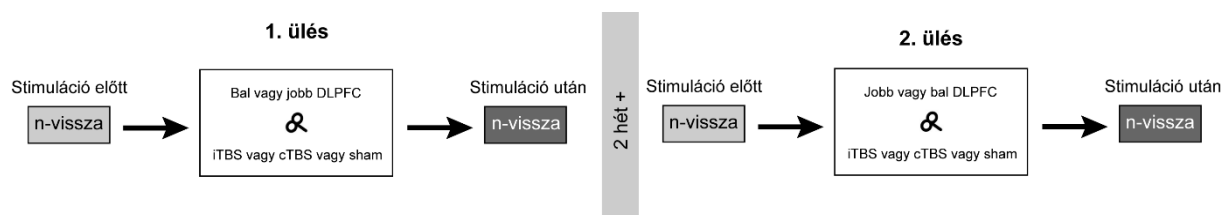
- I. Az **I. vizsgálat** a bal és a jobb DLPFC feletti TBS hatását vizsgálta a MM folyamatokra.
- II. A **II. vizsgálat** a DLPFC szerepét vizsgálta az implicit probabilsztikus tudás elsajátításában és előhívásában.
- III. A **III. vizsgálat** az instrukciók hatását vizsgálta az implicit probabilsztikus tanulásban, hogy ezen tanulási forma robosztusságát feltérképezze.

ANYAG ÉS MÓDSZER & EREDMÉNYEK

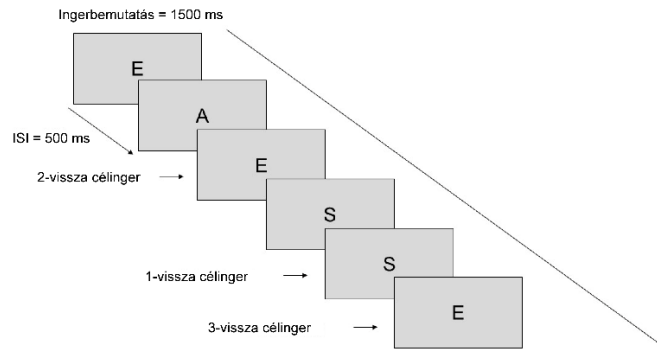
I. kutatás – A TBS hatása a MM-ra

Miként hat a jobb és bal DLPFC felett alkalmazott cTBS és iTBS a MM teljesítményre?

Ötvenkét egészséges fiatal vett részt a vizsgálatban, de a végző elemzést 51 fő bevonásával végeztük el, mert egy alkalommal technikai probléma lépett fel (25 férfi, $M_{\text{életkor}} = 23.68 \pm 3.06$ SD év). A vizsgálat két külön ülésből állt (1. ábra). A vizsgálati személyek neuronavigált cTBS-ben ($n = 17$), iTBS-ben ($n = 18$) vagy sham stimulációban ($n = 16$) részesültek a jobb vagy bal DLPFC felett. A résztvevők stimuláció előtt és után az n-vissza MM feladat három szintjét teljesítették (2. ábra). Ennek során nagybetű ingereket prezentáltunk egymás után, és a résztvevőknek a szóköz billentyű lenyomásával kellett jelezni, hogy az aktuálisan bemutatott betű egyezik-e az eggyel (1-vissza), a kettővel (2-vissza) vagy hárommal (3-vissza) korábban látott betűvel.

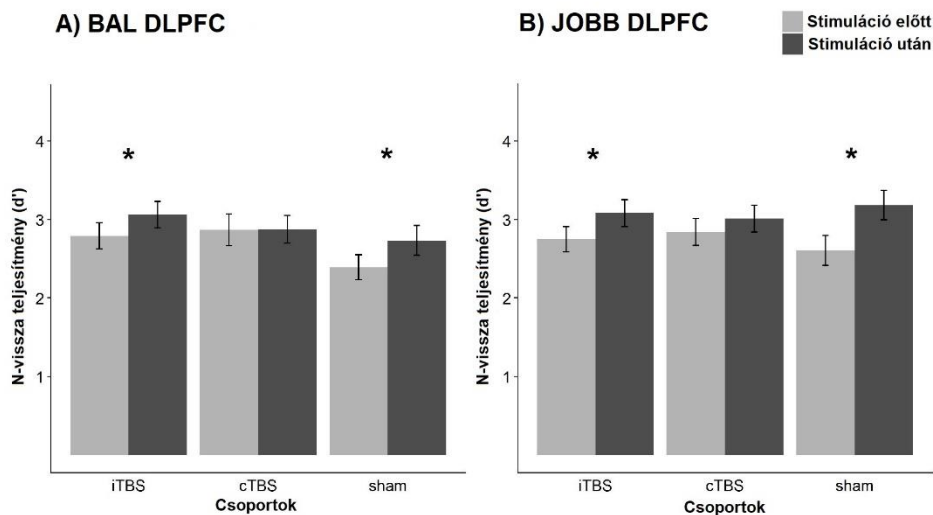


1. ábra. Az I. vizsgálat elrendezése. A vizsgálat két ülésből állt. Az első ülés során a vizsgálati személyek az n-vissza feladat három szintjét teljesítették, majd iTBS, cTBS vagy sham stimulációban részesültek a jobb vagy bal DLPFC felett. A stimulációt követően ismét az n-vissza feladatot teljesítették. A második ülés legalább két héttel az első után történt; a vizsgálati elrendezés ugyanaz maradt, kivéve, hogy a másik féltekét stimuláltuk (a stimuláció típusa ugyanaz maradt az adott résztvevőnél).



2. ábra. Az *n*-vissza feladat struktúrája. A résztvevőknek a szóköz billentyűt kellett megnyomni, ha azt a betűt látták a képernyőn, mint egyvel (1-vissza), kettővel (2-vissza), vagy hárommal (3-vissza) korábban. A három szintet egymás után teljesítették a résztvevők. Minden stimulus 1500 ms-ig maradt fent a képernyőn, és ezt követően 500 ms-os interstimulus intervallum után jött a következő inger. Vékony et al. (2018) 2. ábrája, lásd a Ph.D. tézis I. mellékletét.

A MM teljesítményt elsősorban a diszkriminációs index (d') alapján értékeltük. A stimulációt követően magasabb d' értékeket találtunk, mivel a résztvevők jobban teljesítettek a második mérési alkalommal – feltehetően gyakorlási hatásnak köszönhetően. Azonban ezt a javulást csak az iTBS és a sham csoportban tapasztaltunk – a cTBS csoportban nem mutatkozott javulás. Mindkét félteke felett ezt az eredményt kaptuk (3. ábra).

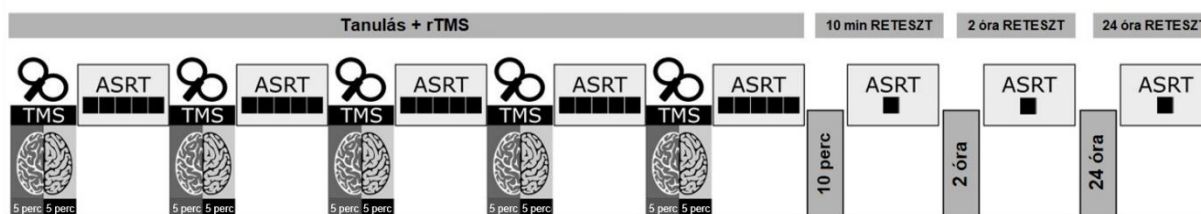


3. ábra. A három csoport *n*-vissza teljesítménye (A) baloldali és (B) jobboldali DLPFC stimuláció előtt és után. A vízszintes tengely a három csoportot jelöli, míg a függőleges tengely a d' értéket ($d' = Z(\text{találási arány}) - Z(\text{téves riasztási arány})$). A hibaszívek a SEM-et jelölik. Az eredmények féltekéntől függetlenül ugyanazok voltak: iTBS és sham stimuláció után gyakorlási hatás lépett fel, azaz a teljesítmény javult a második alkalomra. cTBS-t követően azonban nem tapasztaltuk ezt a hatást. $p < .05$ Vékony et al. (2018) 1. ábrája, lásd a Ph.D. tézis I. mellékletét.

II. vizsgálat – Az rTMS hatása a probabilisztikus tanulásra

Miként hat a bilaterális gátló rTMS az implicit probabilisztikus szekvenciatanulásra?

Harminckét egészséges jobbkezes fiatal vett részt a vizsgálatban. A végleges elemzést 31 fő bevonásával végeztük el, mivel egy főt kizártunk az alacsony végrehajtó funkciók miatt (négy férfi, $M_{\text{életkor}} = 22.16 \pm 3.01$ SD év). A vizsgálat négy ülésből állt (4. ábra). Az első alkalommal a résztvevők a Alternáló Szeriális Reakcióidő Feladatot végezték (*Alternating Serial Reaction Time Task*, ASRT) (Tréning/rTMS szakasz) (Howard et al., 2004; Song, Howard, & Howard, 2007). A feladat megkezdése előtt a résztvevők neuronavigált, 1 Hz-es rTMS-ben ($n = 16$) vagy sham stimulációban ($n = 15$) részesültek bilaterálisan, a DLPFC felett (5 perc a bal, 5 perc a jobb DLPFC felett, 300 impulzus/stimuláció). Ezt a procedúrát megismételtük minden kb. 5 perc tanulást követően. A második, a harmadik és a negyedik ülés 10 perccel, 2 órával, és 24 órával a Tréning/rTMS szakasz vége után történt: ezek során a résztvevők további kb. 5 percig gyakoroltak az ASRT feladaton.

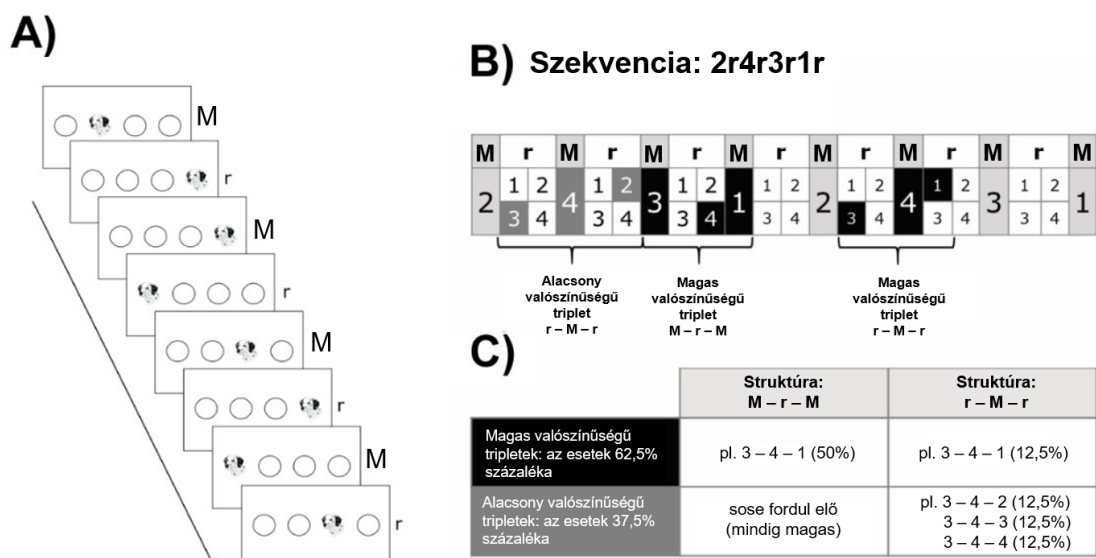


4. ábra. A II. vizsgálat elrendezése. A vizsgálat négy ülésből állt. Az első ülés során a résztvevők 1 Hz-es rTMS-ben, vagy sham stimulációban részesültek 5-5 percig bilaterálisan a DLPFC felett. Ezt követően az ASRT feladaton gyakoroltak, és minden epoch után (1 epoch = 5 blokk) 5-5 perc stimulációban részesültek. Az utolsó stimulációt követően egy 10 perces szünet következett, majd újabb 5 blokk ASRT (2. ülés). Ezt követően 2 órával (3. ülés) és 24 órával (4. ülés) is felmértük a teljesítményt. Ambrus et al. (2020) 1. ábrájának módosított változata, lásd a Ph.D. tézis II. mellékletét.

Az ASRT feladat során négy kör jelent meg a képernyőn. A célinger a négy kör valamelyikének a helyén jelent meg (5. ábra, A). A résztvevők feladat az volt, hogy lenyomják a célinger pozíciójának megfelelő billentyűt, amilyen gyorsan és pontosan csak tudják. Nyolcvanöt stimulust prezentáltuk egy blokkban. Az első ülés során (Tréning/rTMS szakasz) 25 blokkot teljesítettek a résztvevők. 5-5 további blokkot teljesítettek a 10 perces, a 2 órás és a 24 órás újratestelési szakaszban.

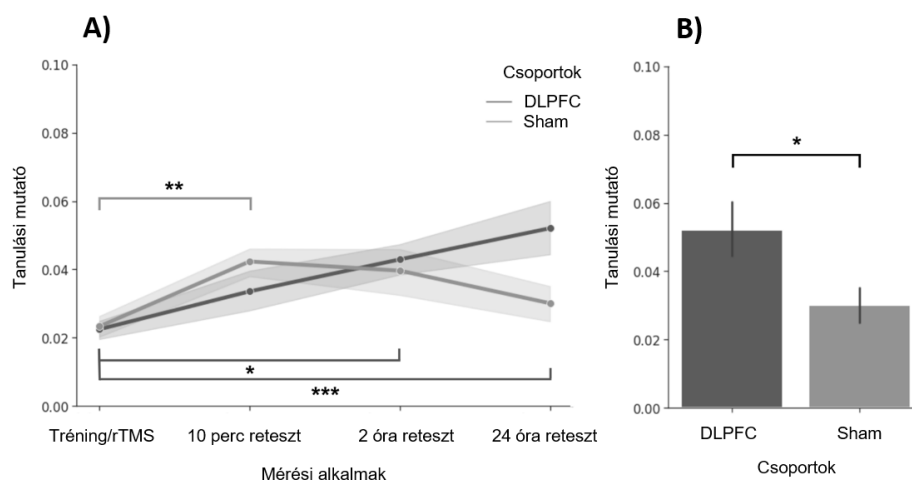
Az ingerek megjelenési sorrendje egy nyolcelemű szekvenciát követett, amelynek minden első eleme egy négyelemű mintázat része volt, majd a következő egy véletlenszerű pozícióban megjelenő inger (pl. 2r4r3r1r, ahol az „r” a random elemet jelöli). Ennek a

struktúrának köszönhetően bizonyos ingerhármasok (tripletek) nagyobb valószínűséggel jelentek meg, mint más ingerhármasok (5. ábra, B és C).



5. ábra. Az ASRT feladat struktúrája. (A) Az ASRT feladatban egy stimulus (egy kutya feje) jelent meg négy lehetséges pozíció valamelyikén; a résztvevő feladata az volt, hogy minél gyorsabban és pontosabban megnyomja a célinger pozíciójához tartozó gombot. Az inger az első helyes válaszig maradt a képernyőn, majd egy 120-ms hosszú interstimulus intervallum után jelent meg a következő inger. B) Az ingerek megjelenési sorrendje egy nyolcelemű szekvenciát követett: minden első elem a mintázat része volt (M), míg minden második egy véletlenszerű pozíción jelent meg (r). Ezen rejtett mintázat miatt bizonyos ingerhármasok (tripletek) nagyobb valószínűséggel jelentek meg, mint más tripletek. Például, ha a szekvencia 2r4r3r1r volt, akkor a 2X4, 4X3, 3X1 és a 1X2 tripletek (ahol az „X” bármely középső elemet jelöl) nagyobb valószínűséggel jelentek meg, mert a triplet harmadik eleme a mintázatelemekből kinyerhető. Ezzel szemben a 2X1 vagy a 3X2 tripletek kisebb valószínűséggel jelentek meg, mert a triplet harmadik eleme csak random elem lehet. (C) A magas valószínűségű tripletek két mintázat és egy random elemből állhatnak; azonban ritkán előállhatnak két random és egy mintázatelemből is. Az alacsony valószínűségű tripletek mindig két random és egy mintázatelemből állnak. Vékony et al. (2020) 1. ábrájának módosított verziója, lásd Ph.D. tézis III. mellékletét.

A probabilisztikus tanulást a magas és alacsony valószínűségű tripletek közötti reakcióidő-különbségen keresztül mértük (tanulási mutató). A Tréning/rTMS szakaszhoz képest magasabb probabilisztikus tudást mértünk a 10 perces újratestelési szakaszban a sham csoportban, azonban a DLPFC csoport 2 órával, és 24 órával később mutatott javulást. A tanulási mutató a két csoportban azonosnak bizonyult az első három mérési ponton, viszont a 24 órás újratestelés alkalmával nagyobb mértékű implicit probabilisztikus tudást mértünk a DLPFC csoportban (6. ábra).



6. ábra. A két csoport tanulási teljesítménye az ASRT feladaton. (A) Teljesítményváltozás a négy ülés alatt. A vízszintes tengely a négy mérési pontot jelöli, míg a függőleges tengely a tanulási mutatót (átlag reakcióidő az alacsony valószínűségű tripletekre – átlag reakcióidő a magas valószínűségű tripletekre]/átlag reakcióidő az alacsony valószínűségű tripletekre). A nagyobb tanulási mutató jobb tanulást jelöl. A sham csoportban a teljesítmény javult a Tréning/rTMS szakaszhoz képest a 10 perces újratestelési szakaszra. A DLPFC csoportban a teljesítmény javult a 2 órás, illetve a 24 órás újratestelési szakaszra. (B) A két csoport teljesítménye a 24 órás újratestelési szakaszban. A DLPFC csoport jobb tanulási teljesítményt mutatott 24 óra elteltével. * $p < .05$ Ambrus et al. (2020) 2. ábrájának módosított verziója, lásd Ph.D. tézis II. melléklete.

III. vizsgálat – Az instrukciók hatása az implicit probabilisztikus tanulásra

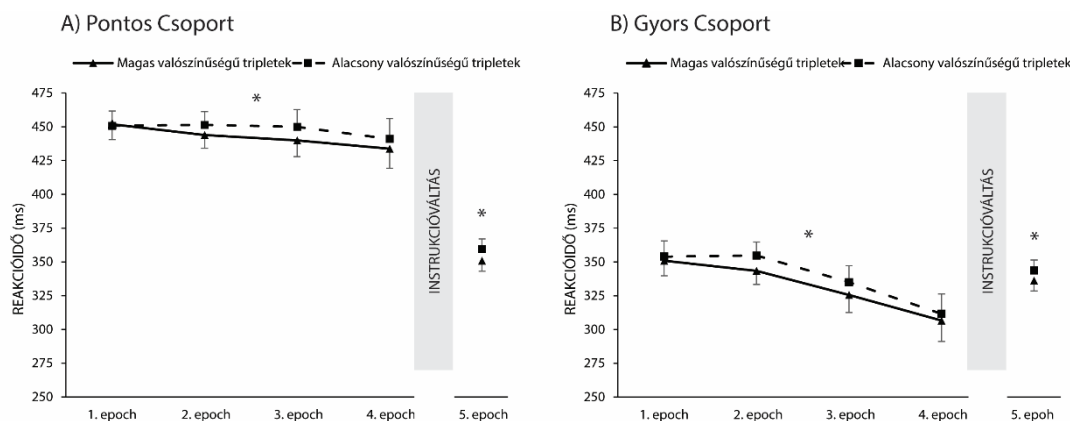
Miként befolyásolják az instrukciók az implicit probabilisztikus tanulást és előhívást, azaz mennyire törékenyek a statisztikai reprezentációk?

Hatvanhat fiatal felnőtt vett részt a vizsgálatban. A végső elemzéseket 61 fő részvételével végeztük el, 5 résztvevőt kizártunk az instrukciók félreértése miatt (40 nő, $M_{\text{életkor}} = 21.18 \pm 2.13$ SD év). A vizsgálat két fő részből állt: az Eltérő Instrukciós Szakaszban a résztvevők 20 blokk ASRT-t teljesítettek (az ASRT paraméterei ugyanazok voltak, mint a **II. vizsgálatban**, 5. ábra). A Pontos Csoport ($n = 31$) azt az instrukciót kapta, hogy legyen minél pontosabb a feladatvégzés során, míg a Gyors Csoport ($n = 30$) azt, hogy legyen minél gyorsabb. Az Azonos Instrukciós Szakaszban a résztvevők további egy epoch (5 blokk) ASRT-t teljesítettek, de ezúttal mindkét csoport azt az instrukciót kapta, hogy legyen minél gyorsabb és pontosabb a feladatvégzés során (7. ábra).



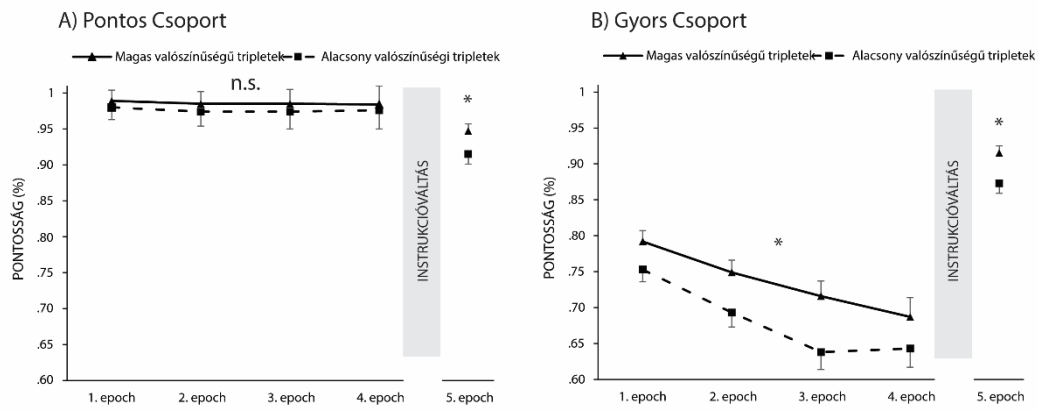
7. ábra. A III. vizsgálat elrendezése. Először három blokk gyakorlást teljesítettek a résztvevők. Ezt követően az Eltérő Instrukciós Szakasz következett, ahol a Pontos Csoport azt az instrukciót kapta, hogy legyen minél pontosabb, míg a Gyors Csoport azt, hogy legyen minél gyorsabb a feladatvégzés során. Ezt követően egy 10 perces szünet következett, majd egy újabb epochot teljesítettek a résztvevők, ám ezúttal mindkét csoportot egyaránt instruáltuk pontosságra és gyorsaságra. Vékony et al. (2020) 1. ábra módosított változata, lásd Ph.D. tézis III. melléklete.

Reakcióidők esetében azonos mértékű implicit probabilisztikus tanulást találtunk mindkét csoportban mind az Eltérő Instrukciós, mindpedig az Azonos Instrukciós Szakaszban (8. és 10. ábra).

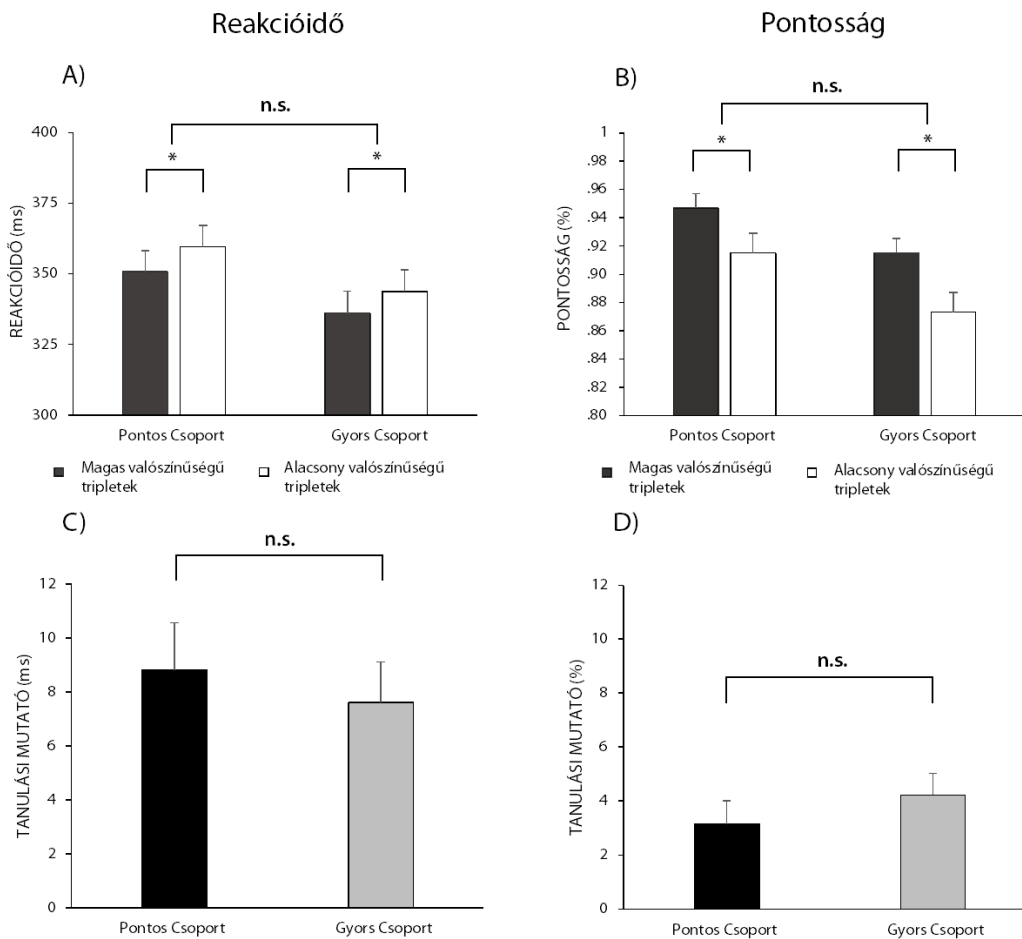


8. ábra. A teljesítmény a (A) Pontos Csoportban és (B) Gyors Csoportban, reakcióidők tekintetében. A vízszintes tengely a feladat öt epochját jelöli (1-4. epoch: Eltérő Instrukciós Szakasz; 5. epoch: Azonos Instrukciós Szakasz), míg a függőleges tengely a reakcióidőket ms-ban. A folytonos vonal a magas valószínűségű tripleteket jelöli, míg a szaggatott vonal az alacsony valószínűségű tripleteket. Az implicit probabilisztikus tanulást a két görbe közti különbség mutatja. Mindkét csoportban kimutatható volt tanulás, ami ugyanolyan mértékű volt, és az instrukcióváltást követően is fennmaradt. * $p < .05$. Vékony et al. (2020) 3. ábrája, lásd a Ph.D. tézis III. mellékletét.

Pontosság tekintetében nem mutattunk ki tanulást a Pontos Csoportban az Eltérő Instrukciós Szakaszban (9. ábra). Azonban azonos mértékű probabilisztikus tudást mértünk az instrukcióváltást követően (10. ábra).



9. ábra. A teljesítmény a (A) Pontos Csoportban és (B) Gyors Csoportban, pontosság tekintetében. A vízszintes tengely a feladat öt epochját jelöli (1-4. epoch: Eltérő Instrukciós Szakasz; 5. epoch: Azonos Instrukciós Szakasz), míg a függőleges tengely a pontosságot százalékban. A folytonos vonal a magas valószínűségű tripleteket jelöli, míg a szaggatott vonal az alacsony valószínűségű tripleteket. Az implicit probabilisztikus tanulást a két görbe közti különbség mutatja. Mindkét csoportban kimutatható volt tanulás, ami ugyanolyan mértékű volt, és az instrukcióváltást követően is fennmaradt. * $p < .05$; ns: $p > .05$ Vékony et al. (2020) 4. ábrája, lásd a Ph.D. tézis III. mellékletét.



10. ábra. A magas és alacsony valószínűségű tripletek (A és B) és a tanulási mutatók összehasonlítása az Azonos Instrukciós Szakaszban (C és D). A függőleges tengely a reakcióidőt (A), a pontosságot (B) vagy a tanulási mutatót (C és D) jelöli. A vízszintes tengely a két csoportot jelöli. Bár mindkét csoportban volt tanulás, a tanulási mutatókban nem mutatkozott különbség. *: $p < .05$; ns: $p > .05$. Vékony et al. (2020) 5. ábrája, lásd a Ph.D. tézis III. mellékletét.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálataink során a TMS DLPFC (Brodmann 9/46) feletti hatását vizsgáltuk a MM-ra és az implicit probabilsztikus (statisztikai) tanulásra, továbbá egy potenciális metodológiai problémát a tanulás és emlékezetkutatásban. Az **I. vizsgálatban** megmutattuk, hogy a cTBS (mind a jobb és a bal DLPFC felett) gátolja a gyakorlási hatás megjelenését, ezáltal csökkenti a MM teljesítményt. Ezen eredményt nagy hatásnagyság mellett mutattuk ki. Ez az eredmény összhangban van korábbi kutatások eredményeivel (Lee & D’Esposito, 2012; Schickel et al., 2015); azonban meglepő, hogy az iTBS-nek nem mutattuk ki hatását a MM-ra. Eddigi eredmények alapján azonban az iTBS többnyire megváltozott MM-val összefüggő oszcillációs aktivitást és eseményfüggő potenciálokat eredményez, mintsem erőteljes viselkedési utóhatásokat (Chung, Rogasch, Hoy, & Fitzgerald, 2018; Chung et al., 2017; Hoy et al., 2016). Egy másik lehetséges magyarázat az iTBS hatásának hiányára, hogy a cTBS stabilabb kognitív utóhatással bír, mint az iTBS (Lowe, Manocchio, Safati, & Hall, 2018). Vizsgálatunkban a jobb és baloldali stimuláció ugyanolyan hatást eredményezett, amely alátámasztja, hogy a TBS egyformán képes modulálni a MM teljesítményt mindkét félteke felett.

A **II. vizsgálatban** kimutattuk, hogy a DLPFC gátló stimulációja jobb probabilsztikus tudáshoz vezet 24 órával az ingerlést követően. Az eredmény közepes hatásnagysággal társult. Ez az eredmény összhangban van korábbi eredményekkel, amelyek determinisztikus szekvenciatanulás esetében javulást találtak a gátló, és romlást a facilitáló ingerlést követően (Galea et al., 2010; Pascual-Leone et al., 1996; Smalle et al., 2017). Vizsgálatunkban egy lépéssel továbbmentünk azáltal, hogy kimutattuk, hogy a DLPFC stimulációja probabilsztikus szekvenciákra is hasonló hatást eredményez, illetve megvizsgáltuk a TMS hatását a tanulás teljes folyamata alatt. Egy további újdonsága a vizsgálatunknak, hogy kimutattuk a bilaterális DLPFC stimuláció hatékonyságát a tanulási folyamatok modulálására. Reméljük, hogy a jövőbeli kutatások profitálni fognak az egyoldali és bilaterális stimulációs elrendezések használatából, hogy teljes képet kapjanak a különböző agyterületek és agyi hálózatok szerepéről a különféle kognitív folyamatokban.

Az **I. és II. vizsgálat** eredményeit összefoglalva elmondhatjuk, hogy a DLPFC gátló stimulációja képes rontani a MM teljesítményt, és javítani az implicit probabilsztikus tanulást. Ezek az eredmények alátámasztják a versengő neurokognitív folyamatok létezését a szokásjellegű, véletlenszerű és a jobban kontrollált tanulási formák között (pl., Daw et al., 2005; Hardwick, Forrence, Krakauer, & Haith, 2019; Smittenaar, FitzGerald, Romei, Wright, &

Dolan, 2013; Yin & Knowlton, 2006). A prefrontális kérgi területeknek, specifikusabban a DLPFC-nek egyfajta mediáló hatását feltételezték ezen versengő folyamatok között (pl., Smittenaar et al., 2013). A DLPFC meghatározó szerepet játszhat az olyan kontrollált emlékezeti folyamatokban, mint a hosszútávú emlékezeti reprezentációk elérése vagy az őket támogató magasabb rendű folyamatokban, mint a MM működése. Ezek a folyamatok hátrányosak lehetnek az olyan véletlenszerű tanulási mechanizmusokban, mint az új mintázatok vagy statisztikák elsajátítása. Amennyiben csak korlátozott a hozzáférésünk ezekhez a kontrollált folyamatokhoz, a mérleg a véletlenszerű tanulási formák javára fog billenni; emiatt pedig a probabilisztikus szabályosságok elsajátítása javul. Véleményünk szerint a DLPFC a prefrontális-hippokampális körök modulálásán keresztül valósíthatja meg ezt a folyamatot azáltal, hogy a versenyt a véletlenszerű tanulási formák javára billenti.

Az **I. vizsgálat** eredménye a következőképpen is értelmezhető: habár az eredményeket úgy is értelmezhetjük, hogy a MM-ban magában történt változás, észre kell vennünk, hogy a változás nem a *MM teljesítményben* volt, hanem a *MM feladaton megjelenő javulásban*. Ez teret enged a spekulációknak, miszerint a cTBS gátló hatása a feladatspecifikus tudás rövidtávú konszolidációjába avatkozott bele, azaz mindabba a tudásba, amit a feladat teljesítésével kapcsolatban az egyén felhalmozott. Ezen gondolatmenet mentén a kognitív feladatokon megjelenő gyakorlási hatás úgy is értelmezhető, mint a feladatspecifikus tudás megnyilvánulása, amely segíti az egyént a feladaton nyújtott teljesítmény javításában. Ezt az interpretációt erősíti, hogy a gyakorlási hatás sérült lehet olyan neurokognitív kórképekben, ahol az emlékezeti konszolidáció és az új információk elsajátításának készsége érintett (Duff et al., 2007; Ivnik et al., 2000; Pace-Schott & Spencer, 2015; Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012). Elképzelhető, hogy ezen konszolidációs folyamatokat befolyásolta a DLPFC gátlása, hasonlóképpen ahhoz, ahogy a probabilisztikus szabályosságok konszolidációját erősítette a **II. vizsgálatban**.

Végül, a **III. vizsgálat** megmutatta, hogy bár az instrukciók magas hatásnagysággal befolyásolják az általános sebességet és gyorsaságot, a probabilisztikus tudás szintjét nem befolyásolják, amennyiben azt reakcióidővel mérjük. Az elsajátított tudás mértékét viszont sem reakcióidővel, sem pontossággal mérve nem befolyásolták az instrukciók. Elméleti megközelítésből ezek az eredmények aláhúzzák a probabilisztikus tanulás robosztusságát, és hogy az ezáltal kialakult reprezentációk stabilak maradnak (Kóbor et al., 2017; Vékony et al., 2019). Módszertani megközelítésből a reakcióidő és pontosság mérések közötti különbséget kell hangsúlyoznunk; ez figyelmeztet minket arra, hogy a pillanatnyi (mért) teljesítmény és a

valódi kompetencia eltérhet egymástól. További kutatások feladata lesz eldönteni, hogy a reakcióidő és pontossági adatok miként térnek el, amikor különféle tanulási stratégiákat alkalmazunk kognitív feladatok során, ugyanis általános gyorsulás és pontossági változások tipikusan megjelennek olyan feladatokban, ahol folyamatos gyors döntéshozásra van szükség. Mivel a többszörös tesztelés szükségesnek tűnik ahhoz, hogy feltárjuk a teljes tanulási folyamatot, javasoljuk, hogy kísérletek tervezésekor vegyünk figyelembe a pillanatnyi teljesítmény és a valós kompetencia közötti esetleges eltéréseket, főleg, ha pontossági adatokkal dolgozunk.

KONKLÚZIÓK

- I.** A sham stimulációhoz képest a bal és a jobb DLPFC feletti cTBS meggátolja a javulást egy MM feladaton.
- II.** A bilaterális DLPFC felett alkalmazott gátló rTMS javult probabilisztikus tanulási teljesítményt eredményez 24 órával a stimulációt követően.
- III.** A gyorsasági és pontossági instrukciók mellett történő probabilisztikus tanulás is stabil statisztikai reprezentációkat eredményez.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is szeretném megköszönni Dr. Must Anitának a támogatását a Ph.D. tanulmányaim alatt. Rendkívül hálás vagyok Vécsei László Professor Úrnak, a Neurológiai Klinika volt igazgatójának, hogy lehetőséget biztosított a klinikán való munkára, illetve hogy az elmúlt évek során a kutatómunkám folyamatos támogatásáról biztosított. Köszönettel tartozom Klivényi Péter Professor Úrnak, a Neurológiai Klinika igazgatójának a lehetőségért, hogy a klinikán dolgozhattam.

Hálás vagyok további Kincses Zsigmond Tamás Professor Úrnak, illetve a Neuroimaging Kutatócsoport valamennyi tagjának a lehetőségért, hogy a Neurofiziológiai Laborban dolgozhattam, és a segítségükért a Ph.D. tanulmányaim alatt.

Szeretném megköszönni Németh Dezső Professor Úrnak és az Eötvös Loránd Tudományegyetem Brain, Memory and Language Kutatócsoportjának a kollaborációkat, illetve a rengeteg segítséget és tudást amit kaptam tőlük.

Továbbá köszönettel tartozom az összes társszerzőmnek a közös munkáért, és mindazért a tudásért, amit megosztottak velem.

Szeretném továbbá megragadni az alkalmat, hogy köszönetet mondjak egyetemi témavezetőimnek, Dr. Csifcsák Gábornak és Dr. Szegedi-Hallgató Emesének mindazért, amit a tudományról tanultam tőlük, és hogy bátorítottak arra, hogy tudományos karrierbe kezdjek.

Végül, de nem utolsósorban köszönettel tartozom a családomnak a türelmükért és a folyamatos támogatásukért.

- Barbey, A. K., Colom, R., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human intelligence. *Neuropsychologia*, 51(7), 1361–1369.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.017>
- Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2011). White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 32(12), 2317.e1-2317.e12.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.017>
- Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., & Fitzgerald, P. B. (2018). The effect of single and repeated prefrontal intermittent theta burst stimulation on cortical reactivity and working memory. *Brain Stimulation*, 11(3), 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.01.002>
- Chung, S. W., Rogasch, N. C., Hoy, K. E., Sullivan, C. M., Cash, R. F. H., & Fitzgerald, P. B. (2017). Impact of different intensities of intermittent theta burst stimulation on the cortical properties during TMS-EEG and working memory performance. *Human Brain Mapping*, (1072057), 157917. <https://doi.org/10.1002/hbm.23882>
- Daw, N. D., Niv, Y., & Dayan, P. (2005). Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature Neuroscience*, 8(12), 1704–1711. <https://doi.org/10.1038/nn1560>
- Deng, Z. De, Lisanby, S. H., & Peterchev, A. V. (2013). Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, 6(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.005>
- Duff, K., Beglinger, L. J., Schultz, S. K., Moser, D. J., McCaffrey, R. J., Haase, R. F., ... Paulsen, J. S. (2007). Practice effects in the prediction of long-term cognitive outcome in three patient samples: A novel prognostic index. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(1), 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.08.013>
- Galea, J. M., Albert, N. B., Ditye, T., & Miall, R. C. (2010). Disruption of the dorsolateral prefrontal cortex facilitates the consolidation of procedural skills. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1158–1164. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21259>

- Gheysen, F., Van Opstal, F., Roggeman, C., Van Waelvelde, H., & Fias, W. (2011). The neural basis of implicit perceptual sequence learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00137>
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147–150. <https://doi.org/10.1038/35018000>
- Hardwick, R. M., Forrence, A. D., Krakauer, J. W., & Haith, A. M. (2019). Time-dependent competition between goal-directed and habitual response preparation. *Nature Human Behaviour*, 3(12), 1252–1262. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0725-0>
- Heekeren, H. R., Marrett, S., Ruff, D. A., Bandettini, P. A., & Ungerleider, L. G. (2006). Involvement of human left dorsolateral prefrontal cortex in perceptual decision making is independent of response modality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(26), 10023–10028. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603949103>
- Heideman, S. G., van Ede, F., & Nobre, A. C. (2018). Temporal alignment of anticipatory motor cortical beta lateralisation in hidden visual-motor sequences. *European Journal of Neuroscience*, 48(8), 2684–2695. <https://doi.org/10.1111/ejn.13700>
- Howard, D. V., Howard, J. H., Japikse, K., DiYanni, C., Thompson, A., & Somberg, R. (2004). Implicit sequence learning: Effects of level of structure, adult age, and extended practice. *Psychology and Aging*, 19(1), 79–92. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.1.79>
- Hoy, K. E., Bailey, N., Michael, M., Fitzgibbon, B., Rogasch, N. C., Saeki, T., & Fitzgerald, P. B. (2016). Enhancement of working memory and task-related oscillatory activity following intermittent theta burst stimulation in healthy controls. *Cerebral Cortex*, 1–11. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv193>
- Huang, Y.-Z. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Ivnik, R. J., Smith, G. E., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (2000). Diagnostic accuracy of four approaches to interpreting neuropsychological test

- data. *Neuropsychology*, 14(2), 163–177. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.14.2.163>
- Janacsek, K., Shattuck, K. F., Tagarelli, K. M., Lum, J. A. G., Turkeltaub, P. E., & Ullman, M. T. (2020). Sequence learning in the human brain: A functional neuroanatomical meta-analysis of serial reaction time studies. *NeuroImage*, 207, 116387. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116387>
- Kaller, C. P., Rahm, B., Spreer, J., Weiller, C., & Unterrainer, J. M. (2011). Dissociable contributions of left and right dorsolateral prefrontal cortex in planning. *Cerebral Cortex*, 21(2), 307–317. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq096>
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Kóbor, A., Janacsek, K., Takács, A., Nemeth, D., Kobor, A., Janacsek, K., ... Nemeth, D. (2017). Statistical learning leads to persistent memory: Evidence for one-year consolidation. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00807-3>
- Lee, T. G., & D’Esposito, M. (2012). The dynamic nature of top-down signals originating from prefrontal cortex: a combined fMRI-TMS study. *Journal of Neuroscience*, 32(44), 15458–15466. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0627-12.2012>
- Lisman, J. (2010). Working memory: The importance of theta and gamma oscillations. *Current Biology*, 20(11), R490–R492. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.04.011>
- Lowe, C. J., Manocchio, F., Safati, A. B., & Hall, P. A. (2018). The effects of theta burst stimulation (TBS) targeting the prefrontal cortex on executive functioning: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, 111, 344–359. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.004>
- MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472), 1835–1838. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1835>
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working

- memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46–59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. C. (2015). Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 25, 307–330. https://doi.org/10.1007/7854_2014_300
- Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., Grafman, J., & Hallett, M. (1996). The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Experimental Brain Research*, 107(3), 479–485. <https://doi.org/10.1007/BF00230427>
- Poldrack, R. A., & Packard, M. G. (2003). Competition among multiple memory systems: Converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*, 41(3), 245–251. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00157-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00157-4)
- Remillard, G. (2008). Implicit learning of second-, third-, and fourth-order adjacent and nonadjacent sequential dependencies. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61(3), 400–424. <https://doi.org/10.1080/17470210701210999>
- Rieckmann, A., Fischer, H., & Bäckman, L. (2010). Activation in striatum and medial temporal lobe during sequence learning in younger and older adults: Relations to performance. *NeuroImage*, 50(3), 1303–1312. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.015>
- Riley, J. D., Moore, S., Cramer, S. C., & Lin, J. J. (2011). Caudate atrophy and impaired frontostriatal connections are linked to executive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 21(1), 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.013>
- Rose, M., Haider, H., Salari, N., & Buchel, C. (2011). Functional dissociation of hippocampal mechanism during implicit learning based on the domain of associations. *Journal of Neuroscience*, 31(39), 13739–13745. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3020-11.2011>
- Schicktz, N., Fastenrath, M., Milnik, A., Spalek, K., Auschra, B., Nyffeler, T., ... Schwegler, K. (2015). Continuous theta burst stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex decreases medium load working memory performance in healthy humans. *PLoS ONE*, 10(3), e0120640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120640>

- Simon, J. R., Vaidya, C. J., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2012). The effects of aging on the neural basis of implicit associative learning in a probabilistic triplets learning task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(2), 451–463.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_00116
- Smalle, E. H. M., Panouilleres, M., Szmalec, A., & Möttönen, R. (2017). Language learning in the adult brain: Disrupting the dorsolateral prefrontal cortex facilitates word-form learning. *Scientific Reports*, 7(1), 13966. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14547-x>
- Smittenaar, P., FitzGerald, T. H. B., Romei, V., Wright, N. D., & Dolan, R. J. (2013). Disruption of dorsolateral prefrontal cortex decreases model-based in favor of model-free control in humans. *Neuron*, 80(4), 914–919.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.08.009>
- Soderstrom, N. C., & Bjork, R. A. (2015). Learning versus performance: An integrative review. *Perspectives on Psychological Science*, 10(2), 176–199.
<https://doi.org/10.1177/1745691615569000>
- Song, S., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2007). Sleep does not benefit probabilistic motor sequence learning. *Journal of Neuroscience*, 27(46), 12475–12483.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2062-07.2007>
- Stillman, C. M., Gordon, E. M., Simon, J. R., Vaidya, C. J., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2013). Caudate resting connectivity predicts implicit probabilistic sequence learning. *Brain Connectivity*, 3(6), 601–610. <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0169>
- Thomas, K. M., Hunt, R. H., Vizueta, N., Sommer, T., Durston, S., Yang, Y., & Worden, M. S. (2004). Evidence of developmental differences in implicit sequence learning: An fMRI study of children and adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(8), 1339–1351. <https://doi.org/10.1162/0898929042304688>
- Turk-Browne, N. B., Scholl, B. J., Johnson, M. K., & Chun, M. M. (2010). Implicit perceptual anticipation triggered by statistical learning. *Journal of Neuroscience*, 30(33), 11177–11187. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0858-10.2010>
- Vékony, T., Török, L., Pedraza, F., Schipper, K., Plèche, C., Tóth, L., ... Nemeth, D. (2019). Retrieval of a well-established skill is resistant to distraction: evidence from an implicit

probabilistic sequence learning task. *BioRxiv*, 849729. <https://doi.org/10.1101/849729>

Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a006171. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>

Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(6), 464–476. <https://doi.org/10.1038/nrn1919>