KATARZYNA JUREWICZ

*Pracownia Neurobiologii Emocji
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa
E-mail: k.jurewicz@nencki.edu.pl*

SIECI SPOCZYNKOWE I ICH ROLA W ZROZUMIENIU ORGANIZACJI FUNKCJONALNEJ MÓZGU*

WSTĘP

Badanie aktywności spoczynkowej mózgu ma historię niewiele krótszą niż sama metoda funkcjonalnego obrazowania rezonansem magnetycznym (ang. functional magnetic resonance imaging, fMRI), której zaczęto używać w 1990 r. (OGAWA 1990). Funkcjonalny rezonans magnetyczny rejestruje zmiany natlenowania krwi, spowodowane zużyciem tlenu przez pobudzone komórki nerwowe, czyli sygnał BOLD (ang. blood-oxygenation level dependent). Metoda ta po raz pierwszy umożliwiła obserwowanie z dużą precyzją i w sposób całkowicie bezinwazyjny, jakie obszary mózgu angażują się w trakcie dowolnych czynności poznawczych. Na początku lat 90. ubiegłego wieku na stanowisko doktoranta w Medical College of Wisconsin przyjęto Bharata Biswala, który miał badać własności sygnału BOLD. W szczególności, Biswal starał się opisać zależność między sygnałem BOLD z kory ruchowej a poziomem aktywności neuronalnej. Aby to zrobić, musiał na początku poznać własności szumu obecnego w tym sygnale. Żeby uchwycić przewidywane, cykliczne źródła szumu, czyli aktywność związaną z pracą serca, pulsem i oddychaniem, Biswal wykonał analizę częstotliwościową sygnału BOLD zarejestrowanego podczas spontanicznej aktywności mózgu w obszarze kory ruchowej (BISWAL i współaut. 1995). Okazało się, że poza oscylacjami związanymi z biciem serca (0,6–2 Hz) czy oddychaniem (0,2–0,3 Hz), istotną

część sygnału stanowiły fluktuacje znacznie (o rząd wielkości) od nich wolniejsze (< 0,08 Hz). Choć analizy częstotliwościowe wykonywane były na sygnale spoczynkowym, nagrywanym, gdy osoba leżąca w skanerze MRI nie była zajęta żadnym zadaniem, podobne, tj. zsynchronizowane, wolne fluktuacje występowały w dokładnie tych fragmentach kory czuciowo-ruchowej, które aktywowane były również przy wykonywaniu prostego zadania ruchowego (naprzemiennego poruszania palcami). Co było jeszcze bardziej zaskakujące, zsynchronizowana aktywność obejmowała nie tylko przylegające do siebie obszary w jednej półkuli mózgu, ale również analogiczne obszary półkuli przeciwstronnej. Okazało się więc, że określone obwody neuronalne wykazują zintegrowaną aktywność nawet wtedy, gdy nie są jawnie zaangażowane w procesy myślowe czy behawioralne. Wolne fluktuacje ujawniły ich spójność funkcjonalną, czyli wysoki poziom wewnętrznych powiązań, przewyższający synchronizację z innymi częściami mózgu. Obszary charakteryzujące się synchronicznymi, powolnymi zmianami aktywności nazwano więc sieciami spoczynkowymi (ang. resting state networks), samą zaś synchroniczną aktywność różnych, często odległych, regionów mózgu – połączeniem funkcjonalnym (ang. functional connectivity, FC).

Odkrycie Biswala przyniosło ze sobą ogromną liczbę pytań: czy poznano właśnie nowy system komunikacji w mózgu? Czy inne obszary wykazują podobne relacje, a je-

Słowa kluczowe: fMRI, organizacja kory mózgu, połączenia funkcjonalne, sieci funkcjonalne, sieci połączeń wewnętrznych

*Praca powstała w wyniku realizacji projektów badawczych, finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (granty 2015/19/N/HS6/02364 i 2016/20/W/N24/00354).

śli tak, to które? Jakie może być funkcjonalne znaczenie tego zjawiska? A może jednak jest to jakiegoś rodzaju artefakt? Jak ma się aktywność spoczynkowa do dynamicznie zachodzących procesów poznawczych?

Autorzy doniesienia o wolnych fluktuacjach w korze ruchowej przeprowadzili jeszcze szereg badań, by udowodnić, że zaobserwowane synchronizacje nie są „echem” po krótkotrwałej aktywności wywołanej działaniem, ani skutkiem pracy wyobraźni (np. wyobrażania sobie ruchów). Zmieniano parametry pomiaru i wstępnej rekonstrukcji sygnału fMRI, modyfikowano też szczegóły przebiegu badania, np. odtwarzając badanym muzykę, by przez zwrócenie uwagi na analizę bodźców słuchowych zmniejszyć prawdopodobieństwo aktywacji procesów w korze ruchowej (BISWAL 2012). Konkluzja pozostawała jedna taka sama: w różnych konfiguracjach badań i analiz nadal można było obserwować aktywność spoczynkową odkrytej sieci.

Te początkowe ustalenia dały początek olbrzymiej gałęzi współczesnej neuronauki. Zajęła się ona nie tylko aktywnością spoczynkową, lecz ogólniej, próbą opisu architektury funkcjonalnej mózgu w terminach sieci połączeń. Obecnie, równie często jak o sieciach spoczynkowych, mówi się o sieciach połączeń wewnętrznych (ang. intrinsic connectivity networks, ICN), czy po prostu o sieciach funkcjonalnych, by objąć jednocześnie różne aspekty aktywności sieciowej mózgu. Współcześnie wiadomo bowiem, że wspólny „szkielet” funkcjonalny leży u podłoża wszystkich stanów kognitywnych (przejawów aktywności mózgu), a wolne fluktuacje towarzyszą dynamicznym zmianom aktywności neuronalnej (por. rozdz. „Sieci spoczynkowe a ukierunkowana aktywność poznawcza”). W niniejszym artykule będę używała pierwotnej nazwy („sieci spoczynkowe”) zamiennie ze współczesnym, ogólniejszym określeniem („sieci funkcjonalne”).

Duży wpływ na szybki rozwój badań dotyczących architektury funkcjonalnej mózgu miały rosnące możliwości naukowców w dziedzinie formalnego opisu własności sieci. Lata 90. to nie tylko czas ważnych odkryć w badaniach mózgu. W tej dekadzie rozpoczął się również prężny rozwój transdyscyplinarnej nauki o sieciach (ang. network science), na gruncie której wykazano, że bardzo wiele rzeczywistych systemów w różnych dziedzinach życia¹ przejawia te same nadrzędne zasady organizacji. Postęp w dziedzinie analizy sieci złożonych, wyrosłej na gruncie ma-

tematycznej teorii grafów, wyposażył badaczy w język i narzędzia do opisu i interpretacji własności sieci. W ramach tego podejścia sieci definiuje się jako układ węzłów (podstawowych obiektów włączonych do analizy, np. niewielkich obszarów mózgu) i krawędzi (relacji między węzłami). Analizując topologiczne własności tak przedstawionych sieci uzyskuje się m.in. miary segregacji, służące określeniu, w jakim stopniu węzły skupiają się w relatywnie odrębne, gęsto wewnętrznie skomunikowane grupy (moduły); miary integracji, służące określeniu, z jaką łatwością sieć zdolna jest do przekazywania informacji pomiędzy różnymi węzłami i modułami oraz miary centralności, służące identyfikowaniu kluczowych węzłów sieci (ang. hubs), które dzięki swoim połączeniom mają największe znaczenie dla przepływu informacji. Analiza ta pozwoliła opisać połączenia funkcjonalne mózgu przy pomocy niedużej liczby wskaźników posiadających biologiczną interpretację (przystępne wprowadzenie i opis poszczególnych miar można znaleźć w RUBINOV i SPORNS 2009).

W dalszej części tego szkicu przedstawiam najważniejsze badania dotyczące organizacji sieciowej mózgu. W ostatnich dwóch dekadach liczba prac poświęconych tej tematyce rosła tak szybko, że kwestia integracji rozbieżnych niekiedy wyników (uzyskiwanych przy użyciu różnorodnych metod) pozostawała często w tyle. Stąd łatwo napotkać różne definicje poszczególnych sieci i odmienne ich nazewnictwo. Na początku postaram się więc uporządkować najważniejsze doniesienia dotyczące sieci i opisać najczęściej wyodrębniane jednostki funkcjonalne mózgu. Następnie przejdę do prób odpowiedzi na pytania o neuronalne podstawy połączeń funkcjonalnych obserwowanych w sygnale BOLD oraz zasady ich organizacji. Przytoczone badania pozwolą lepiej zrozumieć ewolucyjne pochodzenie organizacji sieciowej i jej znaczenie dla kształtowania się możliwości poznawczych człowieka.

SIECI WYODREBNIONE W SPONTANICZNEJ AKTYWNOŚCI MÓZGU

Metoda, która leży u podstaw wnioskowania o sieciach funkcjonalnych w mózgu, polega na korelacji przebiegu sygnału BOLD z pewnego małego obszaru mózgu z sygnałem z wszystkich pozostałych miejsc w mózgu (tzw. metoda korelacji z wokselem źródłowym; ang. seed-voxel correlations). Jako „mały obszar” źródłowy rozumie się tutaj pojedynczy woksel (trójwymiarowy wycinek obrazu rejestrowanego w MRI, o wielkości wyznaczonej przez rozdzielczość skanu) lub większą liczbę przyległych wokseli de-

¹Przykładami systemów, które z powodzeniem bada się w terminach sieci są m.in. relacje społeczne, połączenia komunikacyjne i transportowe, wyrażenia językowe czy Internet.

Ryc. 1. Sieci funkcjonalne mózgu człowieka.

A. Podział mózgu na sieci funkcjonalne, dokonany przez YEO i współaut. (2011) za pomocą analizy skupień na danych zebranych od 1000 osób, uwzględniający siedem najbardziej stabilnych sieci B. Podział na sieci dokonany w oparciu o metody grafowe przez POWER i współaut. (2011), na danych zebranych od 100 osób, uwzględniający największą liczbę wyodrębnianych sieci.

finiowanych na podstawie anatomii lub innych badań funkcjonalnych. Korelacje te można przedstawić na powierzchni mózgu, tworząc mapę siły połączeń. Mapę korelacji można też ograniczyć do wartości istotnych statystycznie, wskazujących obszary o najsilniejszych połączeniach. W ten właśnie sposób pokazano, które obszary tworzą sieć spoczynkową ruchu, a następnie, że podobne, wewnętrzne połączenia funkcjonalne w zakresie wolnych oscylacji zachodzą również w korze słuchowej i wzrokowej (LOWE i współaut. 1998, CORDES i współaut. 2000). Przy użyciu tej metody zostały opisane również inne sieci, spoza obszarów zmysłowych i ruchowych, np. grzbietowa i brzuszna sieć uwagowa (FOX i współaut. 2006). Obszary (woksele) źródłowe w tych analizach ustalano na podstawie wyników badań wykorzystujących różne zadania poznawcze. Wyznaczanie sieci na podstawie tak zdefiniowanych obszarów miało swoje ograniczenia: na przykład nie było jasne, czy wyodrębniano w ten sposób wszystkie sieci występujące w korze. Metoda ta nie pozwalała również stwierdzić, czy obszary źródłowe wybierano w sposób optymalny, to znaczy, czy były one jednorodne pod względem połączeń funkcjonalnych. Dlatego duże znaczenie dla dziedziny badań sieciowych miało zastosowanie analiz, które objęły jednocześnie cały mózg

i minimalizowały arbitralność wyboru źródeł (ang. data driven). Te nowe analizy bazowały najczęściej na metodzie korelacji z wokselem źródłowym, aplikowanej jednocześnie do wszystkich miejsc mózgu. Użycie wszystkich wokseli jako wokseli źródłowych, czyli porównanie połączeń funkcjonalnych na zasadzie „każdy z każdym” pozwalało stworzyć macierz korelacji, czyli tzw. konektom funkcjonalny. Na podstawie takiej macierzy, poszczególne obszary mózgu były następnie grupowane w sieci przy użyciu różnych metod matematycznych.

Największe znaczenie miały dotychczas dwa podziały, które stały się podstawą popularnych atlasów sieci². Jeden z nich (YEO i współaut. 2011) (Ryc. 1A) wykorzystuje analizę skupień do wyodrębnienia obszarów charakteryzujących się największym podobieństwem połączeń funkcjonalnych. Drugi (POWER i współaut. 2011) (Ryc. 1B) używa w

²Inną metodą parcelacji, która była również szeroko stosowana, jest analiza składowych niezależnych (ICA, ang. independent component analysis) (Beckmann i współaut. 2005). Nie doprowadziła ona jednak do powstania jednoznacznych podziałów kory w postaci atlasu. Z jej użyciem wiąże się również konieczność subiektywnej oceny, np. przy tym samym rzędzie analizy można w wyniku otrzymać różne komponenty; badacz musi zdecydować, czy dany komponent zakwalifikować jako sygnał neuronalnego czy pozaneuronalnego pochodzenia (szum).

tym celu wspomnianych wyżej metod analizy wywodzących się z teorii grafów.

Obydwa te podejścia pokazały, że na podstawie aktywności spoczynkowej można podzielić korę mózgu w sposób bardziej lub mniej szczegółowy, uzyskując różną liczbę sieci (od kilku do kilkunastu). Każdy z tych stopni podziału cechuje się relatywną stabilnością (stąd też wybór określonego podziału do dalszych celów pozostaje nadal w rękach badacza). Przejawia się w ten sposób hierarchiczny charakter architektury sieciowej: duże zespoły o podobnej aktywności mogą zawierać mniejsze podjednostki. Pomimo wyraźnych podobieństw, niektóre sieci funkcjonalne uzyskane przy pomocy odrębnych metod różnią się nieco pod względem przestrzennym (nawet po uwzględnieniu możliwego zawierania się jednych sieci w innych; Ryc. 1). Zagadnienie optymalnego sposobu podziału („ostatecznej” klasyfikacji) oraz znaczenia różnic uzyskiwanych przy użyciu odmiennych metod obliczeniowych pozostaje otwarte. Atlas YEO i współaut. (2011) wyodrębnił siedem nadrzędnych jednostek funkcjonalnych (tzw. sieć aktywności spoczynkowej, grzbietową sieć uwagową, brzuską sieć uwagową, sieć czołowo-ciemieniową, sieć wzrokową, sieć czuciowo-ruchowo-słuchową oraz sieć limbiczną) i te właśnie sieci najczęściej identyfikowane są również w innych pracach. Inne jednostki funkcjonalne, które bardzo często przywoływane są w literaturze, to m.in. sieć obręczowo-wieczkowa czy sieć istotności. Omówię tutaj wszystkie te sieci [z pominięciem obszarów układu limbicznego³, który tworzony jest w dużym stopniu przez struktury podkorowe nieujęte w analizie sieciowej oraz obszarów zmysłowo-ruchowych, które doczekały się już obszernych omówień poza kontekstem sieci (KANDEL i współaut. 2013; rozdz. 27-28, 37-39)], uwzględniając czasem niespójne ich definicje (odmienne granice) i proponowane podziały.

SIEĆ AKTYWNOŚCI SPOCZYNKOWEJ

Sieć aktywności spoczynkowej (ang. default mode network, DMN) była pierwszą zidentyfikowaną długozasięgową (rozległą) siecią mózgu (po omawianych wcześniej i bardziej lokalnych sieciach ruchowych i zmysłowych), rozpoznana już na podstawie badań tomografii pozytronowej (PET) (SHULMAN i współaut. 1997, RAICHLE i współaut. 2001). W jej skład wchodzi m.in. przyśrodkowo: tylne części zakrętu obręczy, przedkli-

nek i część kory przedczołowej; grzbietowo-bocznie: fragmenty płacika ciemieniowego w okolicy zakrętu kąowego oraz fragmenty płatów skroniowych. Zauważono, że aktywność wszystkich tych obszarów wzrastała w okresach kontrolnych eksperymentów, w czasie aktywności spoczynkowej (MAZOYER i współaut. 2001), a obniżała się, gdy osoby badane rozwiązywały zadania przygotowane przez eksperymentatorów (GREICIUS i współaut. 2003). W związku z tym podejrzewano, że aktywność DMN związana jest z procesami zachodzącymi pod nieobecność dobrze określonych zadań poznawczych, np. z wewnętrznym, swobodnym strumieniem myśli, który pojawia się w stanie zrelaksowania. Tej intuicji sieć zawdzięcza swą nazwę – angielska „default mode network” oznacza stan podstawowy, wyjściowy, niezmodyfikowany. W istocie, w niektórych badaniach większa aktywność DMN korelowała ze zwiększoną tendencją do „błądzenia myślami” podczas zadania i z gorszym wynikiem podczas zadań wymagających skupienia (np. WEISSMAN i współaut. 2006, ESTERMAN i współaut. 2013), co sugerowało, że aktywność w obrębie DMN zakłóca ukierunkowane procesy poznawcze. Późniejsze badania wykazały jednak, że DMN może być zaangażowana w rozwiązywanie nawet dobrze ustrukturyzowanych zadań, jeśli wymagają one odnoszenia się do własnej osoby, myślenia o przeszłości czy wyobrażanie sobie przyszłości (SPRENG i współaut. 2010). Podczas gdy przedmiotem większości zadań eksperymentalnych było myślenie „skierowane na zewnątrz”, tj. manipulowanie docierającymi informacjami i dokonywanie przekształceń wzrokowo-przestrzennych, zaangażowanie DMN ujawnia się w myśleniu „skierowanym do wewnątrz”, bazującym na zasobach pamięci.

Dalsze badania nad architekturą funkcjonalną tej sieci sugerują, że można wyróżnić trzy podsieci w obrębie DMN (ANDREWS-HANNA i współaut. 2010, DIXON i współaut. 2017). Podsieć „osiowa” DMN (ang. DN-core), na którą składają się głównie obszary przyśrodkowe, jest najbardziej związana z myśleniem odnoszącym się do własnej osoby, z narracją na temat „ja”, osobowych cech, preferencji i autobiograficznych szczegółów. Druga z podsieci, „grzbietowo-przyśrodkowo czołowa” podsieć DMN (ang. dorsomedial prefrontal subsystem, DN-DMPFC) obejmuje rozproszone obszary grzbietowo-boczne w korze ciemieniowej i grzbietowo-przyśrodkowe w korze przedczołowej oraz obszary bocznej kory skroniowej. Jest ona zaangażowana w przetwarzanie informacji o charakterze semantycznym (w tym we wnioskowanie o stanach mentalnych, np. o przekonaniach innych osób). Podsieć „przy-

³Obszary znajdujące się w podstawnej części kory czołowej i skroniowej tworzące sieć limbiczną w podziale Yeo i współaut. (2011) cechują się niskim stosunkiem sygnału do szumu; w związku z tym, wg. autorów podziału, ich charakterystyka funkcjonalna wymaga jeszcze dodatkowej weryfikacji.

środkowo-skroniowa” DMN (ang. medial temporal subsystem, DN-MTL), obejmująca m.in. część przysrodkową płata skroniowego, jest najsilniej związana z wyobrażaniem sobie przyszłości i ogólniej, z tworzeniem wyobrażeń i wiązaniem różnych elementów w oparciu o pamięć epizodyczną. W badaniach wykazano ścisły funkcjonalny związek (wysoką korelację aktywności) węzłów osiowych DMN (DN-core) z dwoma pozostałymi podsieciami. Pozostałe dwie podsieci (DN-DMPFC oraz DN-MTL) są znacznie mniej zależne od siebie i aktywują się rozłącznie w niektórych zadaniach eksperymentalnych.

GRZBIETOWA SIEĆ UWAGOWA

Grzbietowa sieć uwagowa (ang. dorsal attention network, DAN) została zidentyfikowana jako sieć spoczynkowa w badaniach spontanicznej aktywności mózgu (CORBETTA i współaut. 2008, Fox i współaut. 2006), choć już wcześniej tzw. grzbietowy system czołowo-ciemieniowy opisywany był w licznych badaniach poświęconych kierowaniu uwagi oraz przygotowywaniu reakcji ruchowych (wzrokowych, manualnych) ku obiektom w przestrzeni. DAN obejmuje obszar bruzd śródciemieniowych (ang. intraparietal sulci, IPS) w płacie ciemieniowym, fragment środkowego zakrętu skroniowego (ang. middle temporal, MT) w płacie potylicznym i przednie pola wzrokowe (ang. frontal eye fields, FEF) w płacie czołowym. Sieć ta bierze udział w koordynowaniu działania oraz przetwarzaniu informacji na temat przestrzennych relacji obiektów i ciała. Aktywność tych obszarów towarzyszy również wzmożonemu skupianiu uwagi, zarówno jeśli chodzi o ukierunkowywanie uwagi w określone miejsce, jak i na określone własności bodźców (takie jak np. kierunek ruchu, orientacja). Obszary DAN biorą udział w generowaniu i podtrzymywaniu sygnałów mobilizujących inne ośrodki, które bezpośrednio odpowiadają za wykonywanie bieżącego zadania. Postuluje się, że obszary grzbietowe odpowiadają za „odgórną” (ang. top-down) modulację aktywnych w danym momencie analizatorów (ośrodków przetwarzających informacje zmysłową), ośrodków wykonawczych (potrzebnych do wykonania reakcji ruchowej) oraz ośrodków przechowujących reprezentację reguł bieżącego zadania (a więc łączących treści i sposoby reagowania). W obrębie DAN zachodzą procesy ważenia informacji o cechach fizycznych środowiska i aktualnych celach behawioralnych, których wynikiem jest wyznaczanie kolejnych celów uwagi (BISLEY i GOLDBERG 2010). Znajdujące się w obrębie DAN zespoły komórkowe, które kodują informacje o „ważności”

miejszc i obiektów zyskały miano tzw. map istotności (ang. priority maps), określających, gdzie aktualnie powinna zostać skierowana uwaga.

BRZUSZNA SIEĆ UWAGOWA I SIEĆ OBREĆCZOWO-WIECZKOWA

Brzuszna sieć uwagowa (ang. ventral attention network, VAN) została opisana wraz z siecią grzbietową (CORBETTA i współaut. 2008, Fox i współaut. 2006) jako sieć aktywująca się w reakcji na istotne bodźce środowiskowe, pozostające poza aktualnym centrum uwagi. Na zbiór obszarów należący do brzusznej sieci uwagowej składają się części środkowego i dolnego zakrętu czołowego (ang. ventral frontal cortex, VFC) oraz styk skroniowo-ciemieniowy (ang. temporoparietal junction, TPJ) w bocznej części płata ciemieniowego, obejmujący fragment zakrętu kąтового (ang. angular gyrus, AG), zakrętu nadbrzeżnego (ang. supramarginal gyrus, SMG) i górnego zakrętu skroniowego (ang. superior temporal gyrus, STG) (zakresy brzusznej sieci uwagowej, przedstawione na Ryc. 1, nie odpowiadają dokładnie przytoczonej, pierwotnej definicji). Nazwa brzusznej sieci uwagowej odnosi się więc do położenia względem sieci grzbietowej, a nie do położenia na brzusznej powierzchni mózgu. Co ciekawe, w przypadku tej sieci podkreśla się jej prawostronną lateralizację, a więc obejmuje ona w większym stopniu obszary prawej półkuli mózgu. Liczne badania wykazały, że aktywność tych obszarów ujawnia się, gdy bodziec docelowy pojawia się w innym miejscu niż to, na które skierowana jest uwaga (CORBETTA i SHULMAN 2002). Pierwotna hipoteza ujmuje rolę brzusznej sieci uwagowej mówiąc, że obszary te pełnią funkcję „zwrotnicy”, ośrodka, który pod wpływem nowych, wyrazistych sygnałów ze środowiska przekierowuje czynności obszarów grzbietowych na przetwarzanie związane z nowymi bodźcami. Teoria ta spotkała się jednak z krytyką (GENG i VOSSEL 2013, MACALUSO i DORICCHI 2013), m.in. w związku z faktem, że sygnały rejestrowane w okolicy styku skroniowo-ciemieniowego pojawiają się zbyt późno, by inicjować zmiany zachodzące w DAN. Choć wielu badaczy uznaje, że aktywność VAN dotyczy także bodźców, które nie powodują przekierowania uwagi w przestrzeni, ale ze względu na swój niespodziewany charakter wymagają aktualizacji uwagi w bardziej abstrakcyjnym wymiarze, w ostatnich latach hipoteza ta była również podważana (IGELSTRÖM i GRAZIANO 2017, JURWICZ 2019). Tak więc, funkcja brzusznej sieci uwagowej oczekuje jeszcze na ostateczną weryfikację.

Brzuszną siecią uwagową został nazwany również jeden z zespołów funkcjonalnych wyodrębnionych przez YEO i współaut. (2011) (Ryc. 1A), chociaż nie jest on tożsamy z siecią zdefiniowaną przez CORBETTE i współaut. (2008). Obszary zajmowane przez VAN w podziale YEO i współaut. (2011) są znacznie bardziej rozległe i obejmują obustronnie obszary styku skroniowo-ciemiennowego, wyspy i dolnego zakrętu czołowego oraz fragmenty dodatkowej kory ruchowej i grzbietowej części przedniego zakrętu obręczy. Prawdopodobnie pierwotnie opisywana brzuszna sieć uwagowa (CORBETTA i współaut. 2008) stanowi tylko część (podsieć) brzusznej sieci uwagowej wyznaczonej przez grupę Yeo. Obszary tej podsieci w większym stopniu pokrywają się z siecią obręczowo-wieczkową (ang. cingulo-opercular network, CON) opisaną najpierw w pracach DOSENBACHA i współaut. (2006) i widoczną również w podziałach POWERA i współaut. (2011). Wykazano, że aktywność w obrębie CON wzrasta fazowo w momencie inicjowania oraz kończenia określonej czynności, utrzymuje się także na podwyższonym poziomie przez cały czas jej trwania. Sugeruje to, że CON ma ważny wkład we wdrażanie i utrzymywanie określonej zasady działania oraz w przełączanie się pomiędzy zadaniami. Najprawdopodobniej to właśnie reakcja w obrębie CON była obserwowana w okolicy styku skroniowo-ciemiennowego w następstwie pojawiania się rzadkich bodźców w zadaniach typu „oddball”, które nie wymagają przekierowywania uwagi w przestrzeni (IGELSTRÖM i GRAZIANO 2017). Najprawdopodobniej VAN zidentyfikowana w pracach CORBETTY i współaut. (2008) oraz CON wspólnie tworzą VAN wg. szerokiego podziału YEO i współaut. (2011). Możliwe, że właśnie z powodu bliskości przestrzennej tych sieci i ich utożsamienia, w niektórych badaniach pojawia się brak spójności w doniesieniach na temat roli brzusznej sieci uwagowej w przekierowywaniu uwagi.

SIEĆ CZOŁOWO-CIEMIENIOWA I SIEĆ ISTOTNOŚCI

Sieć czołowo-ciemiennowa (ang. fronto-parietal network, FPN), określana w literaturze również jako sieć kontrolna czołowo-ciemiennowa (ang. fronto-parietal control network, FCN), sieć wykonawcza (ang. central executive network, CEN) lub sieć kontroli poznawczej (ang. cognitive control network, CCN), jako ostatnia doczekała się opisu w kategoriach sieciowych (COLE i SCHNEIDER 2007, VINCENT i współaut. 2008). Przyczynić się do tego mógł zróżnicowany stopień aktywacji poszczególnych węzłów tej sieci w odmiennych zadaniach poznawczych oraz

ich udział w różnych kontekstach funkcjonalnych. Sieć ta obejmuje rozległe obszary grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (ang. dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) oraz dolnego płacika ciemiennowego (ang. inferior parietal lobule, IPL), fragmenty przedniej wyspy (ang. anterior insula, AI), a przyśrodkowo fragment dodatkowej kory ruchowej (ang. pre-supplementary motor area, pre-SMA) i przedniej części zakrętu obręczy (ang. anterior cingulate cortex, ACC).

Ze względu na lokalizację obszarów FPN pomiędzy obszarami DAN i DMN przypuszczano, że sieć czołowo-ciemiennowa ma za zadanie integrację informacji przetwarzanych w obu tych sieciach lub (ze względu na postrzeganie DAN i DMN jako pozostających w opozycji, por. poniżej) regulację ich wzajemnej aktywności. W najnowszych analizach, w obrębie FPN wyodrębniono dwie podsieci (DIXON i współaut. 2018). Ich anatomiczne rozdzielenie nie jest łatwe, ponieważ niemal każdy z przestrzennie odrębnych regionów FPN obejmuje elementy obydwu podsieci. Klarowny jest za to ich podział funkcjonalny: jedna część jest bliżej funkcjonalnie związana z siecią DMN, a druga z siecią DAN. Regiony należące do tych dwu części FPN charakteryzuje istotnie wyższa korelacja z obszarami albo DMN albo DAN, ale najlepiej korelują one pomiędzy sobą, potwierdzając w ten sposób odrębność funkcjonalną całego FPN. Aktywność sieci czołowo-ciemiennowej obserwuje się często w zadaniach obciążających tzw. pamięć roboczą, a więc w zadaniach, które wymagają zapamiętania określonego zbioru elementów i dokonywania przekształceń „w pamięci” (KROGER i współaut. 2002, EGLI i współaut. 2018).

FPN w swoim „maksymalnym” zakresie, wyznaczonym przez podział YEO i współaut. (2011), prawdopodobnie obejmuje również tzw. sieć istotności (ang. salience network, SN), wyróżnioną pierwotnie przez SEELEYA i współaut. (2007) i obecną również w podziałach POWERA i współaut. (2011). Do sieci istotności zalicza się obszary grzbietowe przedniej części zakrętu obręczy i obszary w przedniej części wyspy (obustronnie). Nie jest do końca jasne, jakie są unikatowe funkcje sieci istotności. Postuluje się, że rolą tej sieci jest wzbudzanie i koordynowanie reakcji na wyraziste bodźce. Wiązano ją również z procesami wymagającymi wysiłku i kontroli poznawczej, np. przy rozwiązywaniu skomplikowanych zadań, w sytuacji konfliktu reakcji czy konieczności powstrzymania się od działania [(DUNCAN i OWEN 2000); nieco inne wyjaśnienie zaproponowali YARKONI i współaut. (2009)]. O zaangażowaniu sieci

istotności wnioskowano najczęściej w oparciu o obserwacje dotyczące grzbietowych fragmentów przedniej części zakrętu obręczy. Niestety, na podstawie samej tylko lokalizacji anatomicznej, trudno rozróżnić zaangażowanie sieci istotności i sieci obręczowo-wieczkowej, których fragmenty znajdują się blisko siebie w centralnych obszarach przyśrodkowej powierzchni mózgu.

Wczesne prace dotyczące sieci spoczynkowych wyróżniały również sieć „aktywującą się w zadaniach” (ang. task-positive network) i sieć „dezaktywującą się w zadaniach” (ang. task-negative network) (FOX i współaut. 2005). Pierwsza z nich obejmowała obszary grzbietowej sieci uwagi, w jej skład wchodziły również obszary sieci obręczowo-wieczkowej. Sieć „dezaktywująca się w zadaniach” była tożsama z siecią aktywności spoczynkowej. Określenie tych systemów jako przeciwnych miało za przesłankę fakt, że sygnał spoczynkowy obydwu tych sieci przejawiał wysoką ujemną korelację w czasie. Wzrost sygnału w sieci „aktywującej się w zadaniach” oznaczał więc spadek sygnału w sieci „dezaktywującej się w zadaniach” i na odwrót. Niedawne badania wykazały jednak, że postrzeganie tych obszarów jako pozostających we wzajemnej opozycji jest nieuprawnione – ujemny znak tej korelacji okazał się być skutkiem ubocznym stosowanego powszechnie sposobu przetwarzania danych, który obejmuje usunięcie średniej wartości sygnału (metoda regresji, ang. global mean regression). DAN i DMN pozostają raczej niezależne wobec siebie niż ujemnie skorelowane, a słaba, odwrotna zależność względem DAN dotyczy jedynie osiowych obszarów DMN (DIXON i współaut. 2017). Wyróżnienie dwóch nadrzędnych systemów jest jednak o tyle ważne, że przejawia się w nim wspomniana wcześniej hierarchiczność podziału wzorców aktywności sieci, tj. grupowanie się sieci w większe systemy. Dychotomiczny podział aktywności spoczynkowej grupuje ze sobą DAN i obszary funkcjonalnie bliższe tej sieci: korę czuciowo-ruchową, korę wzorkową, brzuszną sieć uwagi/ sieć obręczowo-wieczkową, z drugiej strony łącząc ze sobą DMN i obszary, które wykazują pozytywne związki z tą siecią, należące do sieci czołowo-ciemiennowej (DOUCET i współaut. 2011). Obecnie więc, zamiast o aktywacji i dezaktywacji tych sieci podczas wykonywania zadań, mówi się raczej o systemach przetwarzania „zewnętrznego” (ang. intrinsic) i „wewnętrznego” (ang. extrinsic), które różnią się stopniem, w jakim integrują informacje pochodzące ze środowiska zewnętrznego.

SIECI SPOCZYNKOWE A UKIERUNKOWANA AKTYWNOŚĆ POZNAWCZA

Zawarte w poprzednim rozdziale omówienie sieci spoczynkowych pokazuje, że aktywność spoczynkowa grupuje obszary spójne pod względem pełnionych funkcji. Jaki jest więc związek między aktywnością mózgu w stanie spoczynku i podczas działania? Wykonywanie określonych zadań poznawczych powoduje wzrost aktywności poszczególnych, czasem bardzo niewielkich obszarów kory, w wielu odmiennych konfiguracjach, specyficznych dla danego zadania. Współczesne badania metaanalityczne wykazały jednak, że miejsca aktywacji charakterystyczne dla różnych funkcji (takich jak uwaga, rozumowanie, pamięć, słyszenie, emocje itd.), zagregowane na przestrzeni setek lub tysięcy badań, odtwarzają układ przestrzenny głównych sieci rozpoznanych w badaniach aktywności spoczynkowej (SMITH i współaut. 2009, YARKONI i współaut. 2011). W jaki sposób należy więc rozumieć to, że sieci aktywują się w „całości” w stanie spoczynkowym i „w części” w poszczególnych zadaniach (a przynajmniej tak się na pierwszy rzut oka wydaje)? W jaki sposób wiedzę o funkcjonalnie zintegrowanych sieciach spoczynkowych można połączyć z przekonaniem, że to właśnie różnorodność konfiguracji połączeń funkcjonalnych pozwala nam doświadczać tak wielu odmiennych procesów poznawczych?

Po pierwsze, należy zauważyć, że większość badań neuroobrazowych opiera się na porównywaniu aktywności mózgu pomiędzy sytuacją, w której dany proces poznawczy zachodzi, a taką, w której on nie występuje. Tego rodzaju badania skoncentrowane są na „wierzchołku góry lodowej” – drobnych zmian aktywności wywołanych określonym procesem. Tymczasem to, co jest wspólne w porównywanych ze sobą sytuacjach, pozostaje zwykle poza polem widzenia badaczy. Aby odpowiedzieć na zadane wyżej pytania, należy zaś porównać całą aktywność mózgu. W jednej z takich analiz COLE i współaut. (2014) wykorzystali zbiór danych obejmujący kilkadziesiąt różnych zadań wykonywanych w skanerze fMRI i rejestrację spontanicznej aktywności mózgu (sygnał $<0,08$ Hz) do sprawdzenia, w jakim stopniu aktywność mózgu w czasie określonych czynności różni się od aktywności spoczynkowej. Porównując macierze korelacji sygnału BOLD pokazali oni, że średni wzorzec połączeń funkcjonalnych w całym mózgu podczas wykonywania zadań jest

w ok. 80% taki sam ($r = 0,9$), jak wzorec połączeń w stanie spoczynku (a przy porównaniu kolejno pojedynczych badań podobieństwo wynosiło średnio ok. 70%, $r=0,84$). Podobne badania wykonane przez KRIENEN i współaut. (2014) pokazały, że sieci, wyodrębnione w kilkunastu różnych zadaniach (przy użyciu tych samych metod, których wcześniej użyto do dzielenia aktywności spoczynkowej) są bardzo do siebie podobne. Wśród zastosowanych zadań znajdowało się również zadanie biernego patrzenia na punkt fiksacji, czyli po prostu stan spoczynkowy. Porównanie parami (łącznie aż 91) wszystkich tych czynności pokazało, że korelacja wzorców sieci mieści się w dość wąskim zakresie [$z(r) = 0,69-0,82$] i jest nieco większa dla zadań należących do wspólnej kategorii (np. zadania z i bez stymulacji zmysłowej, zadania oparte o materiał słowny itp.), a mniejsze pomiędzy nimi. Co więcej, w innych badaniach pokazano też, że różnice międzypersonalne w układzie i funkcjonowaniu sieci przewyższają różnice wynikające z wykonywania określonych czynności i czynników sytuacyjnych (GRATTON i współaut. 2018); układ sieci stanowi więc relatywnie stałą charakterystykę każdej osoby.

Oznacza to, że połączenia funkcjonalne w mózgu są w każdym momencie raczej stałe, ale właśnie ten drobny procent zmienności stanowi o zróżnicowanych czynnościach umysłowych i behawioralnych. Choć połączeń funkcjonalnych nie da się w prosty sposób wyznaczyć poprzez rekonstrukcję połączeń strukturalnych⁴, architektura funkcjonalna kształtowana jest przez jej strukturalne podłoże. Ograniczenia strukturalne można postrzegać jako „dyspozycje”, które wyznaczają możliwe stany sieci w różnych kontekstach. Co ważne, zakres zmienności połączeń funkcjonalnych między zadaniami nie jest jednorodny dla wszystkich części kory. Połączenia funkcjonalne niektórych obszarów mózgu, np. kory czuciowo-ruchowej, fragmentów dolnego płacika ciemieniowego czy tylnej części wyspy, pozostają dość podobne w różnych zadaniach. Połączenia funkcjonalne innych obszarów, np. kory przedczołowej, fragmentów płacika ciemieniowego górnego czy przedniej wyspy, wykazują znacznie większy zakres zmienności pomiędzy różnymi zadaniami. Zostanie to jeszcze

szerzej omówione w rozdziale poświęconym organizacji mózgowej sieci funkcjonalnych.

Przywołane badania pokazały, że żadne z zadań nie może odgrywać roli wzorca, wyróżnionego stanu, od którego pozostałe tylko się „odchylają”. Oznacza to, że również stan spoczynkowy nie jest uprzywilejowany względem innych stanów umysłu⁵, choć właśnie w ten sposób zwykło się o nim myśleć. Na gruncie porównań statystycznych połączenia funkcjonalne wyznaczone w określonym zadaniu (np. w zadaniu klasyfikacji słów pod względem semantycznym) będą (średnio) równie dobrze przewidywały połączenia funkcjonalne w innych zadaniach, co stan spoczynkowy. Podsumowując, aktywność w zadaniach to nie tyle zaangażowanie części sieci „dodane” do podstawowej „masy” aktywności spoczynkowej, co modulacja aktywności wokół wspólnego wzorca, który stanowi stabilną charakterystykę danego mózgu, zakorzenioną w jego strukturze anatomicznej (również w przypadku stanu spoczynkowego).

AKTYWNOŚĆ NEURONALNA STOJĄCA ZA SPONTANICZNYMI ZMIANAMI BOLD

Fakt, że synchroniczne, wolne fluktuacje sygnału BOLD występują w obrębie obszarów o podobnej roli funkcjonalnej jest sam w sobie źródłem silnej intuicji, że obserwowane korelacje mają źródło w aktywności układu nerwowego. Jednak sygnał BOLD, mierzony w skanerze MR, jest tylko pośrednim wskaźnikiem aktywności neuronalnej. Dostępność utlenowanej krwi w różnych obszarach mózgu zależy od zmian objętości naczyń (wazodylatacji), a te mogą być zakorzenione w autoregulacji samego tylko układu krwionośnego lub w oddziaływaniu innych, pozaneuronalnych czynników. Wolne oscylacje wyznaczające wzorce sieci zidentyfikowano dopiero w sygnale BOLD, a nie

⁴Obszary wykazujące połączenie funkcjonalne mogą nie mieć ze sobą (bezpośrednich) połączeń neuronalnych; synchroniczna aktywność dwóch anatomicznie odrębnych ośrodków może być indukowana poprzez sygnał z innego, wspólnego źródła i/lub połączenia wielosynaptyczne (przez struktury pośrednie).

⁵Stan spoczynkowy jest uprzywilejowany na gruncie badań neuroobrazowych w innym, praktycznym sensie. Po pierwsze, istnieje już znacznie więcej badań na temat połączeń funkcjonalnych mózgu opartych o stan spoczynkowy. Po drugie, różnym grupom badaczy łatwiej jest wzajemnie porównać swoje wyniki, jeśli zostaną one uzyskane w ramach tego samego stanu mentalnego/behawioralnego: stan spoczynkowy idealnie nadaje się jako takie powszechne „zadanie” aplikowane osobom badanym w skanerze MRI. W tym celu należałoby jednak jeszcze lepiej sprecyzować definicję stanu spoczynkowego. Nawet na gruncie badań „spoczynkowych” opisano już występowanie różnic pomiędzy wzorcami przestrzennymi sieci, jeśli pomiary różniły się dokładną treścią instrukcji zalecającej stan spoczynkowy (np. „postaraj się nie myśleć o niczym” versus „pozwól swojemu myślowi błądzić”, Kawagoe i współaut. 2018). Podobnie znaczenie ma to, czy badani mieli oczy zamknięte czy otwarte oraz czy fiksowali wzrok na określonym punkcie (Patriat i współaut. 2013).

były wcześniej opisywane w pomiarach elektrofizjologicznych, co pokazuje, że ich mechanizm nie był łatwy do uchwycenia.

Najbardziej podstawowe kwestie, dotyczące źródeł i znaczenia oscylacji spoczynkowych powracają najczęściej w postaci dwóch rodzajów pytań. Po pierwsze, czy zmiany spoczynkowe odzwierciedlają faktycznie aktywność neuronalną? Po drugie, jeśli źródłem tych zmian jest aktywność neuronów, to jaki jest jej mechanizm? Mimo że fluktuacje spoczynkowe są obecnie przedmiotem tak wielu badań, kwestie te nie doczekały się jeszcze jednoznacznego rozstrzygnięcia i przez cały czas pozostają przedmiotem ożywionej dyskusji.

Wśród wczesnych badań prowadzonych przez BISWALA i współaut. (1997) znalazły się testy, w których manipulowano związkiem między metabolizmem komórkowym a natlenowaniem krwi (m.in. poprzez hiperkapnię, czyli zwiększenie stężenia CO₂ we krwi, które zwiększa przepływ krwi w naczyniach). Zwiększenie przepływu krwi bez towarzyszących zmian metabolizmu w komórkach nerwowych osłabiało połączenia funkcjonalne, co sugerowało, że zmiany hemodynamiczne w oderwaniu od procesów nerwowych nie mogą wyjaśnić obserwowanych fluktuacji w sygnale. Inni badacze podkreślali również, że obszary skorelowanej aktywności są na tyle odległe przestrzennie, że nie obejmują ich te same odgałęzienia naczyń krwionośnych (np. naczynia odpowiedzialne za ukrwienie kory czuciowo-ruchowej obydwu półkul mają połączenie dopiero na poziomie koła tętniczego Willisa) (SHMUEL i LEOPOLD 2008). Jednak najczęściej o neuronalnych źródłach aktywności spoczynkowej wnioskuje się na podstawie badań elektrofizjologicznych, głównie w oparciu o inwazyjne metody rejestracji wewnątrzczaszkowej w badaniach na zwierzętach, a także u osób oczekujących na zabiegi neurochirurgiczne⁶. W badaniach tych rejestruje się przede wszystkim potencjały polowe, czyli zbiorcze pole elektryczne wytwarzane przez populację komórek. Mogą być one lokalne (ang. local field potentials, LFP) w przypadku elektrod umiejscowionych wewnątrztkankowo i na powierzchni mózgu (w elektrokortykografii, ECoG) lub obejmować duże części kory w przypadku elektrod umiejscowionych na powierzchni skóry czaszki (w elektroencefalografii, EEG). Ba-

dania na myszach i małpach pokazały, że lokalne potencjały polowe w częstotliwości pasma gamma (ok. 60-130 Hz) wykazują podobne zmiany w funkcjonalnie połączonych obszarach (np. w symetrycznych obszarach kory zmysłowej) (SHMUEL i LEOPOLD 2008, SCHÖLVINCK i współaut. 2010). Skorelowane zmiany wysokoczęstotliwościowego LFP w obrębie różnych sieci funkcjonalnych wykazano również w badaniach z udziałem ludzi, w oparciu o pomiar ECoG (HACKER i współaut. 2017, KUCYI i współaut. 2018). Synchroniczna aktywność obszarów w sieci opiera się nie tyle na bezpośredniej (fazowej) synchronizacji oscylacji gamma, co na powolnych, synchronicznych zmianach mocy tego pasma. Podobieństwo zmian lokalnych potencjałów polowych obserwuje się więc po wyfiltrowaniu sygnałów w paśmie częstotliwości gamma i analizie ich obwiedni (ang. band-limited power, BLP).

Niedawne badania pacjentów z epilepsją, porównujące przestrzenne wzorce aktywności elektrofizjologicznej i hemodynamicznej pokazują też, że wolne zmiany mocy sygnału dotyczą nie tylko pasma gamma, ale też wolniejszych częstotliwości, w szczególności pasma theta (4-8 Hz) i alfa (8-12 Hz). W badaniach HACKERA i współaut. (2017) elektrody położone na powierzchni mózgu pacjentów (umieszczone w wybranych miejscach ze względów medycznych) pokrywały fragmenty sieci DMN, FPN, DAN i SMN. Korelacje zmian mocy sygnału w zakresie pasma theta i towarzyszące im zmiany pasma gamma zaobserwowano w obrębie DMN i FPN. Korelacje w zakresie pasma alfa wraz z towarzyszącymi zmianami pasma gamma dotyczyły obszarów DAN i SMN. Wyniki te przekładały się więc na rozróżnienie dotyczące przynależności sieci do systemów „wewnętrznego” i „zewnętrznego”. Autorzy pracy sugerują, że jednocześnie zmiany mocy w obrębie pasm theta i alfa oraz gamma stanowią przykład sprzężenia pomiędzy fazą i amplitudą (odpowiednio: niższych i wyższych częstości, ang. phase-amplitude coupling), obecnego nawet w wolnych fluktuacjach spoczynkowych. Spojrzenie przez pryzmat tej organizacji na wiele wcześniejszych doniesień badawczych daje mocne empiryczne wsparcie hipotezie o specyficznych częstotliwościach charakteryzujących nadrzędne systemy funkcjonalne. Zmiany aktywności w paśmie theta opisuje się w badaniach nawigacji przestrzennej, pamięci epizodycznej, języka, pamięci roboczej i sytuacji konfliktu między bodźcami i/lub reakcjami. Funkcje te łączą się ze wzmożoną aktywnością zakrętów przyhipokampalnych, skroniowych, przśrodkowych w okolicy przedklinka i przedniej części kory obręczy, zawierających się w obrębie DMN i FPN, a

⁶Próbuje się również rozpoznać aktywność sieci spoczynkowych u ludzi metodami nieinwazyjnymi, tj. za pomocą EEG i MEG, choć otrzymywane wyniki cechują się znacznie niższą precyzją ze względu na „mieszanie się” sygnałów pochodzących z różnych źródeł na powierzchni czaszki. Ustalenie tzw. map spektralnych jako identyfikatorów sieci (ang. spectral fingerprints) stanowi jedno z wyzwań współczesnej neuronauki (por. Mantini i współaut. 2007, Keitel i Gross 2016, Komorowski i współaut. 2018).

więc w sieciach systemu „wewnętrznego”. Spadek aktywności w paśmie alfa towarzyszy przetwarzaniu informacji wzrokowej, słuchowej, czynnościom ruchowym i skupianiu uwagi. Reagowanie na bodźce pojawiające się w środowisku angażuje, poza obszarami zmysłowymi i czuciowo-ruchowymi, sieć DAN, należącą do systemu „zewnętrznego”.

Podczas gdy LFP w większym stopniu reprezentuje sygnały przychodzące do danego obszaru mózgu (potencjał ten odzwierciedla sumę potencjałów postsynaptycznych w miejscu rejestracji), aktywność czynnościowa (ang. multiunit activity, MUA), która ma swoje źródło w komórkach badanego obszaru, obrazuje informację wyjściową. Spontaniczne zmiany w liczbie potencjałów czynnościowych również korelują z wolnymi zmianami sygnału BOLD. MA i współaut. (2016) mierzyli jednocześnie aktywność neuronalną i hemodynamiczną (metodami obrazowania optycznego, czyli rejestrując sygnały świetlne związane z aktywnością elektryczną oraz przepływ krwi w badanym fragmencie mózgu odpowiednio genetycznie modyfikowanej myszy). Wykazali oni ścisły związek między liczbą potencjałów czynnościowych powstających spontanicznie w populacji neuronów pobudzeniowych kory czuciowo-ruchowej a aktywnością hemodynamiczną w tym samym obszarze. Fluktuacje hemodynamiczne związane z aktywnością czynnościową wyznaczały rozległe przestrzennie, symetryczne obszary synchronizacji⁷.

Mimo że wiele różnych badań potwierdziło związek pomiędzy wolnymi fluktuacjami BOLD a aktywnością komórek nerwowych, otrzymane wyniki różnią się znacznie wykazywanym stopniem korelacji między obydwoma sygnałami. W badaniach, w których uzyskano największe korelacje sygnał elektryczny wyjaśniał nawet 50-65% wolnych fluktuacji sygnału BOLD ($r=0,7-0,8$) (MA i współaut. 2016, MATEO i współaut. 2017). Tymczasem w innych badaniach aktywność neuronalna miała tylko drobny udział w całkowitej zmienności amplitudy BOLD (ok. 10%, $r=0,25-0,37$) (WINDER i współaut. 2017). Dla porównania, w przypadku odpowiedzi neuronalnych wywołanych bodźcem, aktywność elektryczna odpowiada nawet za 90% zmienności sygnału BOLD ($r=0,88-0,95$) (LOGOTHETIS i współaut. 2001, WINDER i współaut. 2017). Tak niewielki wkład sygnału pochodzenia neuronalnego sugeruje, że obserwowane

wolne zmiany hemodynamiczne mogą mieć również inne źródło.

W tym kontekście istotne są doniesienia o fluktuacjach w poziomie ciśnienia krwi, które można zaobserwować w całym układzie krwionośnym, nawet w jego peryferycznych częściach (na przykład w opuszkach palców). Źródła tych fluktuacji, nazywanych również falami Mayera, pozostają jak dotąd nieznane. Fluktuacje te mają podobną częstotliwość, co spoczynkowe wolne zmiany sygnału BOLD (TONG i współaut. 2015, LACHERT i współaut. 2019). Niektórzy badacze sugerują, że skorelowana aktywność różnych obszarów mózgu może być wynikiem tych ogólnoustrojowych fluktuacji (TONG i współaut. 2010, 2015, 2019, DREW 2019) oraz drobnych opóźnień przepływu krwi, wynikających z właściwości układu naczyniowego w różnych obszarach mózgu. Badacze sceptyczni wobec „neurocentrycznego” postrzegania wolnych fluktuacji sygnału BOLD podkreślają różnice pomiędzy sygnałem „wywołanym” warunkami zadania, a wolnymi, spontanicznymi fluktuacjami i sugerują, że związek pomiędzy poziomem sygnału BOLD a aktywnością neuronów może dotyczyć tylko pobudzeń związanych z jawnym zachowaniem/stymulacją. W badaniu WINDERA i współaut. (2017) na korze czuciowej (baryłkowej) myszy pokazano, że najniższy związek spontanicznych aktywności: neuronalnej i hemodynamicznej, charakteryzuje „czysty stan spoczynkowy”, w którym nie obserwowano żadnej aktywności ruchowej wąsów (wibrysów) zwierzęcia. W przeciwieństwie do tego stanu okresy spoczynkowe zawierające krótkie, sporadyczne poruszenia wibrysów wykazywały już znacznie wyższą korelację sygnałów neuronalnych i hemodynamicznych. Na tej podstawie autorzy sugerują, że dotychczasowe badania stanu spoczynkowego mogły niedostatecznie uwzględniać tego rodzaju drobne przejawy aktywności ruchowej i przez to uznawać za „spontaniczne” wzbudzenia związane z występującą okazjonalnie aktywnością zwierzęcia. Większość badań, zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach, rzeczywiście poprzestaje na ogólnym unieruchomieniu, nie monitorując drobnych, spontanicznych skurczów mięśni, poruszeń palców itp. Z drugiej strony, tego rodzaju samoczynne zachowania, niewywołane zewnętrzną potrzebą, mogą stanowić odbicie spontanicznych wyładowań neuronalnych (to samo dotyczy „czynności” umysłowych nieodzwierciedlonych w zachowaniu, takich jak skupianie się czy przypominanie sobie) (por. GELBARD-SAGIV i współaut. 2008)⁸.

⁷Dyskusja na temat wkładu LFP i MUA w aktywność obserwowaną w badaniach fMRI dotyczy sygnału BOLD w ogólności, nie tylko w kontekście wolnych fluktuacji spoczynkowych (Burns i współaut. 2010).

⁸Pełny przegląd doniesień poddających w wątpliwość neu-

Ryc. 2. Zależność między segregacją funkcjonalną i strukturalną obszarów mózgu oraz organizacją przestrzenną sieci.

A. Wartości gradientu 1. przedstawione na powierzchni bocznej i przyśrodkowej lewej półkuli. Najwyższe wartości, reprezentowane kolorem czerwonym, odtwarzają rozkład przestrzenny DMN. B. Odległość geodezyjna przedstawiona na wyglądzanej powierzchni lewej półkuli mózgu (powierzchnia została „napompowana” w celu ukazania obszarów leżących wewnątrz bruzd kory). Jasnoszare linie wskazują miejsca w równej odległości od centrów DMN (dystans zaznaczony strzałkami). Przerywanymi żółtymi liniami zaznaczono bruzdę centralną, szczelinę boczną i bruzdę ostrogową, czyli najważniejsze linie podziału morfologicznego mózgu. Bruzdy te są równo i maksymalnie odsunięte od centrów DMN. C. Wykres obrazujący rozkład wartości gradientu 1. względem odległości geodezyjnej od punktów o najwyższej wartości gradientu 1. D. Wykres przedstawiający wartości gradientu w obrębie siedmiu sieci wyróżnionych przez YEO i współaut. (2011). E. Układ przestrzenny sieci na przykładzie czterech prostokątnych wycinków, wybranych na odcinkach charakteryzujących się stopniowym spadkiem gradientu 1 (zgodnie z szarymi strzałkami zaznaczonymi w B). Układ sieci można podsumować poprzez przedstawienie go na dwuwymiarowym wykresie, uwzględniając miejsce na osi gradientu 1. i 2. Części A-E zostały zaadaptowane z pracy MARGULIESA i współaut. (2016). Oznaczenia regionów anatomicznych: A1 – pierwszorzędowa kora słuchowa (primary auditory cortex), ag – zakręt kątowy (ang. angular gyrus), cals – bruzda ostrogowa (ang. calcarine sulcus), cing – zakręt obręczy (ang. cingulate), cs – bruzda środkowa (ang. central sulcus), ifg – dolny zakręt czołowy (ang. inferior frontal gyrus), ifns – dolna bruzda czołowa (ang. intermediate frontal sulcus), M1 – pierwszorzędowa kora ruchowa (ang. primary motor cortex), mfg – środkowy zakręt czołowy (ang. middle frontal gyrus), mtc – środkowa część płata skroniowego (ang. middle temporal cortex), phf – formacja hipokampalna (ang. parahippocampal formation), pmc – kora tylnoprzyśrodkowa (ang. posteromedial cortex), S1 – pierwszorzędowa kora czuciowa (ang. primary sensory cortex), tt – zakręt skroniowy przedni poprzeczny (ang. transverse temporal gyrus), V1 – pierwszorzędowa kora wzrokowa (primary visual cortex), vmprc – brzusznoprzyśrodkowa część kory przedczołowej (ventromedial prefrontal cortex); sieci w podziale Yeo i współaut. (2011) na siedem części: DAN – grzbietowa sieć uwagowa, DMN – sieć aktywności spoczynkowej, FPN – sieć czołowo-ciemieniowa, LIM – sieć limbiczna, SMT – sieć czuciowo-ruchowa, VAN – brzuszna sieć uwagowa.

Próby wyjaśnienia dynamiki (a zarazem funkcji) wolnych oscylacji odbywają się obecnie głównie poprzez tworzenie modeli matematycznych aktywności neuronalnej (DECO i współaut. 2013). Jedno z najpopularniejszych wyjaśnień mechanizmu wolnych fluktuacji spoczynkowych zakłada, że są one skutkiem utrzymywania się sieci blisko progu wzbudzenia, który to stan zapewnia optymalną dynamikę reakcji wewnątrz sieci. Bardziej skromne wyjaśnienia mówią o tym, że wolne fluktuacje to prosty mechanizm impulsów „odświeżających” połączenia nerwowe, służący podtrzymywaniu aktywności neuronów i połączeń synaptycznych przy życiu. Związki neuronalnych i pozaneuronalnych źródeł oscylacji z pewnością wymagają jeszcze dalszego badania.

ORGANIZACJA MÓZGOWA SIECI FUNKCJONALNYCH

Rozkład przestrzenny poszczególnych elementów omawianych sieci sprawia raczej chaotyczne wrażenie. Dlaczego niektóre zespoły funkcjonalne, rozproszone po różnych płatach mózgu, tworzą tzw. sieci rozległe (lub inaczej długozasięgowe, ang. large-scale networks)? Mogłoby się wydawać, że największa synchronizacja aktywności powinna zachodzić w przyległych do siebie obszarach kory (jak w przypadku zintegrowanej funkcjonalnie i przestrzennie kory wzorkowej). Pytanie o przestrzenne związki między sieciami wydaje się kluczowe w próbie zrozumienia ram organizacji funkcjonalnej mózgu.

Zasada, która porządkuje ukształtowanie kory i zależną od niej organizację sieci, została odkryta w badaniach MARGULIESA i współaut. (2016). Badacze ci skoncentrowali

ronalne źródła wolnych fluktuacji można znaleźć w publikacjach Drew (2018) oraz Lu i współaut. (2019).

się na wyróżnieniu w aktywności spoczynkowej mózgu (metoda analiz czynnikowych) pewnych jej ogólnych wymiarów.

Tego rodzaju wymiary organizacji połączeń były od lat używane w opisie funkcjonalnym niektórych części mózgu: przykładem może być obserwowana w obszarach wzrokowych systematyczna organizacja gradientów odległości radialnej i horyzontalnej od środka pola widzenia, które łącznie opisują organizację pierwszorzędowej kory wzrokowej (tzw. retinotopię). Dostrzeżenie pewnego kontinuum funkcjonalnego jest również podstawą do wyróżnienia większych systemów organizacji mózgowej, np. drogi brzusznej przetwarzania informacji wzrokowej. Prowadzi ona od pierwszorzędowej kory wzrokowej, analizującej proste cechy fizyczne bodźców, przez podstawne rejony kory skroniowej, przetwarzające bardziej złożone cechy obiektów, po środkową i przednią część płata skroniowego, gdzie analizowane są reprezentacje semantyczne (niezależne od poszczególnych modalności zmysłowych).

W badaniu gradientów obejmujących całą powierzchnię kory mózgu, MARGULIESOWI i współaut. (2016) pomogła nowa metoda redukcji wymiarów sygnału, niskorzędnego osadzenia dyfuzji (ang. diffusion embedding), która okazała się bardziej efektywna niż wcześniej stosowane metody przekształceń liniowych. Okazało się, że główny wymiar, według którego można uporządkować wszystkie obszary kory mózgu, prowadzi od pól pierwszorzędowych (kory wzrokowej, czuciowo-ruchowej i słuchowej) na jednym końcu skali, do regionów kory nieprzetwarzających informacji zmysłowej (takich jak zakręt katowy, dziobowa część zakrętu obręczy, kora tylnoprzyśrodkowa, środkowy zakręt skroniowy oraz środkowy i górny zakręt czolowy) na drugim jej końcu (Ryc. 2A). Ten pierwszy gradient, wyjaśniający największą część zmienności sygnału, można określić jako gradient „zmysłowo-asocjacyjny”. Obszary, cechujące się jego najwyższymi wartościami po stronie „asocjacyjnej”, to po prostu obszary sieci DMN. Drugi w kolejności gradient, który nakładał się na pierwszy, różnicuje głównie obszary pierwszorzędowe, prowadząc od kory wzrokowej na jednym końcu skali, do kory czuciowo-ruchowej i słuchowej na drugim⁹. Można więc podsumować go jako gradient „percepcyjno-ruchowy”.

⁹Kora czuciowo-ruchowa i słuchowa bardzo często grupują się w jedną, nadrzędną sieć funkcjonalną. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że ośrodki ruchowe twarzy, zaangażowane w wytwarzanie mowy, są blisko funkcjonalnie związane zarówno z pozostałymi ośrodkami czuciowo-ruchowymi, jak i z modalnością słuchową.

Ujawnienie nadrzędnych wymiarów organizacji kory w oparciu o dane funkcjonalne pozwoliło na dalszy krok: próbę powiązania tej organizacji z anatomią kory mózgu. Miejsca o maksymalnej wartości gradientu pierwszego (punkty najbardziej „asocjacyjne”, wewnątrz odrębnych przestrzennie części DMN) uznano za centra, względem których wyliczono odległość wszystkich pozostałych punktów na powierzchni kory mózgu (Ryc. 2B). Zastosowano przy tym miarę minimalnej odległości geodezyjnej, czyli takiej, która uwzględnia pofałdowanie kory mózgu (odległość geodezyjna jest to dystans, który trzeba pokonać by przemieścić się między dwoma punktami po danej powierzchni). Okazało się, że centra DMN są maksymalnie i równomiernie oddalone od brzd ostrogowej i centralnej, które stanowią anatomiczne wyznaczniki (odpowiednio) kory wzrokowej i czuciowo-ruchowej. Odległość geodezyjna obszarów rosła więc wraz z ich odległością na skali pierwszego gradientu¹⁰.

Zasada, wedle której obszary DMN są zawsze możliwie maksymalnie oddalone od obszarów zmysłowych pozwala zrozumieć wzorzec przestrzenny ułożenia sieci (Ryc. 2C-E). Aby zauważyć regularny wzorec uporządkowania, należy przyjrzeć się fragmentom kory wyznaczonym z jednej strony przez obszar należący do DMN, a z drugiej, przez obszar pierwszorzędowy. Na takich odcinkach sieci układają się w poprzeczne pasy w kolejności 1-4: (1) DMN, (2) FPN, (3a) VAN(CON) lub (3b) DAN, (4a) SMN lub (4b) VIS. Rozwidlenia przestrzenne na dalszych etapach uporządkowania wynikają z „rozchodzenia się” gradientu pierwszego względem gradientu drugiego.

Fakt, że obszary sieci są odseparowane jednocześnie fizycznie i funkcjonalnie pozwala przyjąć ogólną hipotezę dotyczącą organizacji kory mózgu. Pojawia się ona w literaturze pod nazwą hipotezy o „uwiązaniu” (funkcji do struktury; ang. tethering hypothesis): kora asocjacyjna może pełnić swoją funkcję, tj. integrować informacje pochodzące z różnych modalności, dzięki swojemu fizycznemu oddaleniu od kory zmysłowej (BUCKNER i KRIENEN 2013). Kora mózgu człowieka jest nie tylko znacznie większa niż u innych naczelnych, ale też obszary asocja-

¹⁰Wartość gradientu zmienia się szczególnie szybko w odległości 2,5-4 cm od punktu maksymalnego (w DMN), po czym osiąga plateau rozciągające się aż do ok. 6 cm od tego punktu (Ryc. 2C). Zależność ta jest więc nieliniowa, choć da się ją również opisać liniowo na poziomie $r=0,74$. Szybka zmiana wartości gradientu w odległościach pośrednich może leżeć u podłoża grupowania się sieci w dwa nadrzędne systemy (system „wewnętrzny” w obszarach o wysokich i szybko spadających wartościach gradientu i system „zewewnętrzny” w obszarach o niskich wartościach gradientu; Ryc. 2D).

cyjne zajmują w niej nieproporcjonalnie dużo miejsca. W niskorzędowych obszarach kory zmysłowej i ruchowej dominuje przetwarzanie szeregowe, dobrze uporządkowane i hierarchiczne. Podejrzewa się, że szybkie zwiększenie objętości mózgu, które miało miejsce w ewolucji człowiekowatych, doprowadziło do uwolnienia dużych części kory od ograniczeń strukturalnych i kaskad aktywności tworzących hierarchie przetwarzania zmysłowego. W „uwolnionej” przestrzeni zachodzą procesy przetwarzania równoległego. Obszary te spajają pozostałe części kory charakteryzujące się ścisłą hierarchią strukturalną licznymi, luźniej uporządkowanymi połączeniami, które mają większy zasięg w przestrzeni mózgu i kształtują się później w toku dojrzewania organizmu. Obserwacje, że DMN leży u podłoża procesów, które są w najmniejszym stopniu związane są z przychodzącymi bodźcami (procesy planowania, wspomnienia, itp.) zgadzają się z nadrzędnym miejscem tej sieci w odkrytej hierarchii. Funkcje drugiej w hierarchii sieci FPN (manipulowanie informacjami pochodzenia wewnętrznego i zewnętrznego, tzw. pamięć robocza) również wymagają izolowania od nadchodzącej informacji zmysłowej.

Najnowsze badania porównujące połączenia funkcjonalne i strukturalne (wyznaczone w obrazowaniu rezonansem magnetycznym zależnym od dyfuzji ang. diffusion spectrum imaging, DSI) potwierdziły, że związek między nimi nie jest jednorodny w różnych częściach mózgu (VÁZQUEZ-RODRÍGUEZ i współaut. 2019). Organizacja strukturalna znacznie lepiej przewiduje związki funkcjonalne między obszarami w pierwszorzędowej korze zmysłowej i ruchowej, niż w korze asocjacyjnej, zgodnie z funkcjonalnymi hierarchiami. Przy pomocy podobnych, makroskopowych gradientów można opisać cytoarchitektonikę kory (FULCHER i współaut. 2019), jak również stopień mielinizacji, zróżnicowanie warstw kory i jej zmienną grubość (WAGSTYL i współaut. 2015, HUNTENBURG i współaut. 2017) oraz ekspresję genów (związanych z cytoarchitektoniką i fizjologią synaps) (BURT i współaut. 2018). Uwzględnienie makroskopowych gradientów znacznie poprawia efektywność stosowanych modeli biofizycznych, reprezentujących dynamikę mózgowych obwodów neuronalnych (DEMIRTAŞ i współaut. 2019).

OPISYWANIE AKTYWNOŚCI MÓZGU W KATEGORIACH SIECI

Metody analizy grupujące aktywność różnych obszarów mózgu przyczyniły się do podziału mózgu na sieci spoczynkowe (Ryc. 1B) (POWER i współaut. 2011) i rozwoju ba-

dań funkcjonalnych mózgu, ale równocześnie okazały się przydatne w badaniu procesów kognitywnych, a także dysfunkcji poznawczych i chorób. Szczegółowy przegląd wyników opartych o analizy dotyczące sieci w odniesieniu do różnych badanych populacji wykracza poza możliwości i cele niniejszego szkicu. Zaznaczę więc tylko najważniejsze obszary, w których nowe i tradycyjne metody analizy sieci znajdują intensywne zastosowanie.

Wyodrębnienie sieci funkcjonalnych znajduje zastosowanie np. w badaniach dotyczących cech osobowości (BEATY i współaut. 2015, KONG i współaut. 2018) czy inteligencji (DUBOIS i współaut. 2018). Pokazano np. że lepszymi możliwościami poznawczymi sprzyja obecność wysokiej segregacji obszarów funkcjonalnych w stanie spoczynku i niskiej segregacji przy wykonywaniu wymagających zadań umysłowych. Kluczowe znaczenie w adaptowaniu się do nowych zadań odgrywa sieć czołowo-ciemieniowa i jej stopień skomunikowania z pozostałymi sieciami (COLE i współaut. 2013).

Poznanie własności sieci pozwala również na opisywanie procesów towarzyszących rozwojowi i starzeniu się organizmu. Wykazano np. że wraz z wiekiem segregacja pomiędzy różnymi sieciami funkcjonalnymi zmniejsza się (są one bardziej jednorodnie powiązane między sobą). Mniejsza specjalizacja charakteryzuje również rozwijające się mózgi dzieci, choć mechanizmy stojące za mniejszą segregacją obszarów funkcjonalnych u osób starszych i dzieci są różne (WIG 2017). Młody mózg kształtowany jest przez czynniki środowiskowe i podlega uczeniu (specjalizacji) w oparciu o doświadczenie. Uczenie zachodzi również w późniejszym okresie życia, jednak towarzyszą mu wtedy zmiany neurodegeneracyjne. Mniejsza segregacja obszarów funkcjonalnych w starzejącym się mózgu może wiązać się z mechanizmami kompensacyjnymi, pozwalającymi na zachowanie ważnych funkcji poznawczych mimo kumulujących się uszkodzeń.

Badanie aktywności spoczynkowej mózgu pokazało, że wzorce sieci funkcjonalnych ujawniają zmiany związane z zaburzeniami psychicznymi. Porównanie charakterystycznych własności sieci funkcjonalnych dostarczyło nowych informacji o mózgowych korelatach schizofrenii, choroby Alzheimera, ADHD, autyzmu, zaburzeń afektywnych, chorób powodujących dysfunkcje ruchowe i wielu innych. Warto tu odnotować ogólny wniosek uzyskany w metaanalizie kilkunastu różnych chorób: obserwowane w nich uszkodzenia dotyczą najczęściej centralnych węzłów sieci (ang. hubs), charakteryzujących się największą liczbą połączeń

(CROSSLEY i współaut. 2014). Efekt ten jest najbardziej widoczny w chorobie Alzheimera i schizofrenii, które stanowią przykłady najcięższych zaburzeń psychicznych (choć dotyczył innych węzłów w przypadku obu tych dysfunkcji). Poznanie sieci funkcjonalnych i możliwość ich wyodrębnienia w sygnale spoczynkowym ma potencjalnie duże znaczenie w zastosowaniach klinicznych ze względu na łatwość badania stanu spoczynkowego. Analizy oparte o spontaniczną aktywność mózgu umożliwiają badanie pacjentów niezdolnych do wzięcia udziału w rozwiązywaniu bardziej skomplikowanych zadań (ze względu na deficyty uwagi, ograniczenia ruchowe czy zaburzenia świadomości). Ważnym osiągnięciem, wyrosłym z badania sieci funkcjonalnych, jest użycie spersonalizowanych modeli sieci do szacowania wyników interwencji chirurgicznej u osób z epilepsją. Osiągnęły one wysoką trafność w przewidywaniu ognisk padaczkowych (SINHA i współaut. 2017, BANSAL i współaut. 2018).

PODSUMOWANIE

Badania aktywności spoczynkowej mózgu doprowadziły do odkrycia jego „funkcjonalnego szkieletu”, sieci połączeń wewnętrznych, leżących u podłoża aktywności poznawczej człowieka. Ostatnie lata przyniosły wyjątkowy postęp w mapowaniu architektury funkcjonalnej mózgu i znacząco poszerzyły wiedzę o organizacji i roli poszczególnych sieci w kształtowaniu się możliwości poznawczych człowieka. Mimo że wiele pytań dotyczących wolnych fluktuacji spoczynkowych i ich neuronalnego podłoża oczekuje jeszcze na wyjaśnienie, dotychczasowe badania tworzą spójny obraz jednostek funkcjonalnych wyodrębnianych na podstawie sygnału BOLD, uporządkowanych w sposób hierarchiczny w nadrzędne systemy, odpowiedzialne za „niższe” i „wyższe” funkcje poznawcze. Wiele wskazuje na to, że przyszłe badania dotyczące organizacji funkcjonalnej mózgu będą zogniskowane na interakcjach między sieciami i modelach ujmujących jej całościową dynamikę (BASSETT i SPORNS 2017).

Streszczenie

Funkcjonalne obrazowanie rezonansem magnetycznym ujawniło wolne, spontaniczne fluktuacje sygnału BOLD, odzwierciedlające zsynchronizowaną aktywność różnych, często odległych obszarów mózgu. Na podstawie tych fluktuacji wyróżnione zostały tzw. sieci spoczynkowe (lub inaczej, sieci funkcjonalne), których wewnętrzna aktywność cechuje się wysoką spójnością niezależnie od tego, czy mierzy się ją w stanie spoczynku czy w trakcie zadań poznawczych lub behawioralnych. Niniejsza praca omawia najważniejsze sieci funkcjonalne wyróżniane w badaniach neuroobrazowych wraz z metodami służącymi do ich identyfikacji, neuronalne podłoże spontanicznych

fluktuacji oraz ogólne zasady organizacji sieci w korze mózgu. Przedstawiono również, jak wyodrębnienie systemów funkcjonalnych mózgu wpłynęło na opis procesów poznawczych w normie i w patologii.

LITERATURA

- ANDREWS-HANNA J. R., REIDLER J. S., SEPULCRE J., POULIN R., BUCKNER R. L., 2010. *Functional-anatomic fractionation of the brain's default network*. *Neuron* 65, 550-562.
- BANSAL K., NAKUCI J., MULDOON S. F., 2018. *Personalized brain network models for assessing structure-function relationships*. *Curr. Opin. Neurobiol.* 52, 42-47.
- BASSETT D. S., SPORNS O., 2017. *Network neuroscience*. *Nat. Neurosci.* 20, 353-364.
- BEATY R. E., KAUFMAN S. B., BENEDEK M., JUNG R. E., KENETT Y. N., JAUKE E., NEUBAUER A. C., SILVIA P. J., 2015. *Personality and complex brain networks: The role of openness to experience in default network efficiency*. *Hum. Brain Mapp.* 37, 773-779.
- BECKMANN C. F., DELUCA M., DEVLIN J. T., SMITH S. M., 2005. *Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis*. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 360, 1001-1013.
- BISLEY J. W., GOLDBERG M. E., 2010. *Attention, intention, and priority in the parietal lobe*. *Annu. Rev. Neurosci.* 33, 1-21.
- BISWAL B., 2012. *Resting state fMRI: A personal history*. *Neuroimage*. 62, 938-44.
- BISWAL B., YETKIN F. Z., HAUGHTON V. M., HYDE J. S., 1995. *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri*. *Magn. Reson. Med.* 34, 537-541.
- BISWAL B., HUDETZ A. G., YETKIN F. Z., HAUGHTON V. M., HYDE J. S., 1997. *Hypercapnia reversibly suppresses low-frequency fluctuations in the human motor cortex during rest using echo-planar MRI*. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 17, 301-308.
- BUCKNER R. L., KRIENEN F. M., 2013. *The evolution of distributed association networks in the human brain*. *Trends Cogn. Sci.* 17, 648-65.
- BURNS S. P., XING D., SHAPLEY R. M., 2010. *Comparisons of the dynamics of local field potential and multiunit activity signals in macaque visual cortex*. *J. Neurosci.* 30, 13739-13749.
- BURT J. B., DEMIRTAŞ M., ECKNER W. J., NAVEJAR N. M., JI J. L., MARTIN W. J., BERNACCHIA A., ANTICEVIC A., MURRAY J. D., 2018. *Hierarchy of transcriptomic specialization across human cortex captured by structural neuroimaging topography*. *Nat. Neurosci.* 21, 1251-1259.
- COLE M. W., SCHNEIDER W., 2007. *The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions*. *Neuroimage* 37, 343-360.
- COLE M. W., REYNOLDS J. R., POWER J. D., REPOVS G., ANTICEVIC A., BRAVER T. S., 2013. *Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control*. *Nat. Neurosci.* 16, 1348-1355.
- COLE M. W., BASSETT D. S., POWER J. D., BRAVER T. S., PETERSEN S. E., 2014. *Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain*. *Neuron* 83, 238-251.
- CORBETTA M., SHULMAN G. L., 2002. *Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain*. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201-215.
- CORBETTA M., PATEL G., SHULMAN G. L., 2008. *The reorienting system of the human brain:*

- from environment to theory of mind. *Neuron* 58, 306-324.
- CORDES D., HAUGHTON V. M., ARFANAKIS K., WENDT G. J., TURSKE P. A., MORITZ C. H., QUIGLEY M. A., MEYERAND M. E., 2000. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *Am. J. Neuro-radiol.* 21, 1636-1644.
- CROSSLEY N. A., MECHELLI A., SCOTT J., CARLETTI F., FOX P. T., MCGUIRE P., BULLMORE E. T., 2014. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain* 137, 2382-2395.
- DECO G., JIRSA V. K., MCINTOSH A. R., 2013. Resting brains never rest: Computational insights into potential cognitive architectures. *Trends Neurosci.* 36, 268-274.
- DEMIRTAŞ M., BURT J.B., HELMER M., JI J.L., ADKINSON B. D., GLASSER M. F., VAN ESSEN D. C., SOTIROPOULOS S. N., ANTICEVIC A., MURRAY J. D., 2019. Hierarchical heterogeneity across human cortex shapes large-scale neural dynamics. *Neuron* 101, 1181-1194.e13.
- DIXON M. L., ANDREWS-HANNA J. R., SPRENG R. N., IRVING Z. C., MILLS C., GIRN M., CHRISTOFF K., 2017. Interactions between the default network and dorsal attention network vary across default subsystems, time, and cognitive states. *Neuroimage* 147, 632-649.
- DIXON M. L., DE LA VEGA A., MILLS C., ANDREWS-HANNA J., SPRENG R. N., COLE M. W., CHRISTOFF K., 2018. Heterogeneity within the frontoparietal control network and its relationship to the default and dorsal attention networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, E1598-E1607.
- DOSENBAACH N. U. F., VISSCHER K. M., PALMER E. D., MIEZIN F. M., WENGER K. K., KANG H. C., BURGUND E. D., GRIMES A. L., SCHLAGGAR B. L., PETERSEN S. E., 2006. A core system for the implementation of task sets. *Neuron* 50, 799-812.
- DOUCET G., NAVEAU M., PETIT L., DELCROIX N., ZAGO L., CRIVELLO F., JOBARD G., TZOURIO-MAZOYER N., MAZOYER B., MELLET E., JOLIOT M., 2011. Brain activity at rest: A multiscale hierarchical functional organization. *J. Neurophysiol.* 105, 2753-2763.
- DREW P. J., 2019. Vascular and neural basis of the BOLD signal. *Curr. Opin. Neurobiol.* 58, 61-69.
- DUBOIS J., GALDI P., PAUL L. K., ADOLPHS R., 2018. A distributed brain network predicts general intelligence from resting-state human neuroimaging data. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 373, 20170284.
- DUNCAN J., OWEN A. M., 2000. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci.* 23, 475-483.
- EGLI T., COYNEL D., SPALEK K., FASTENRATH M., FREYTAG V., HECK A., LOOS E., AUSCHRA B., PAPASSOTIROPOULOS A., DE QUERVAIN D. J.-F., MILNIK A., 2018. Identification of two distinct working memory-related brain networks in healthy young adults. *eNeuro* 5, ENEURO.0222-17.2018.
- ESTERMAN M., NOONAN S.K., ROSENBERG M., DEGUTIS J., 2013. In the zone or zoning out? Tracking behavioral and neural fluctuations during sustained attention. *Cereb. Cortex* 23, 2712-2723.
- FOX M. D., SNYDER A. Z., VINCENT J. L., CORBETTA M., VAN ESSEN D. C., RAICHLE M. E., 2005. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 9673-9678.
- FOX M. D., CORBETTA M., SNYDER A. Z., VINCENT J. L., RAICHLE M. E., 2006. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 10046-10051.
- FULCHER B. D., MURRAY J. D., ZERBI V., WANG X. J., 2019. Multimodal gradients across mouse cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, 4689-4695.
- GELBARD-SAGIV H., MUKAMEL R., HAREL M., MALACH R., FRIED I., 2008. Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall. *Science* 322, 96-101.
- GENG J. J., VOSSEL S., 2013. Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: Contextual updating? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2608-2620.
- GRATTON C., LAUMANN T. O., NIELSEN A. N., GREENE D. J., GORDON E. M., GILMORE A. W., NELSON S. M., COALSON R. S., SNYDER A. Z., SCHLAGGAR B. L., DOSENBAACH N. U. F., PETERSEN S. E., 2018. Functional brain networks are dominated by stable group and individual factors, not cognitive or daily variation. *Neuron* 98, 439-452.e5.
- GREICIUS M. D., KRASNOW B., REISS A. L., MENON V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 253-258.
- HACKER C. D., SNYDER A. Z., PAHWA M., CORBETTA M., LEUTHARDT E. C., 2017. Frequency-specific electrophysiologic correlates of resting state fMRI networks. *Neuroimage* 149, 446-457.
- HUNTENBURG J. M., BAZIN P.-L., GOULAS A., TARDIF C. L., VILLRINGER A., MARGULIES D. S., 2017. A systematic relationship between functional connectivity and intracortical myelin in the human cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 27, 981-997.
- IGELSTRÖM K. M., GRAZIANO M. S. A., 2017. The inferior parietal lobule and temporoparietal junction: A network perspective. *Neuropsychologia* 105, 70-83.
- JUREWICZ K., 2019. Rola styku skroniowo-ciemiennowego w aktualizacji przedmiotu uwagi. Praca doktorska. Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN.
- KANDEL E. R., SCHWARTZ J.K., JESSELL T. M., SIEGELBAUM S. A., HUDSPETH A. J. 2013. *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. McGraw-Hill Education.
- KAWAGOE T., ONODA K., YAMAGUCHI S., 2018. Different pre-scanning instructions induce distinct psychological and resting brain states during functional magnetic resonance imaging. *Eur. J. Neurosci.* 47, 77-82.
- KEITEL A., GROSS J., 2016. Individual human brain areas can be identified from their characteristic spectral activation fingerprints. *PLoS Biol.* 14, e1002498.
- KOMOROWSKI M. K., AGHABEIG M., NIKADON J., PIOTROWSKI T., DRESZER J., BALAJ B., LEWANDOWSKA M., WOJCIECHOWSKI J., PAWLACZYK N., SZMYTKE M., CICHOCKI A., DUCH W., 2018. Multi-level explanations in neuroscience II: EEG spectral fingerprints and tensor decompositions for understanding brain activity - Initial results. *Acta Phys. Pol. B* 49, 2011-2028.
- KONG R., LI J., ORBAN C., SABUNCU M. R., LIU H., SCHAEFER A., SUN N., ZUO X.-N., HOLMES A. J., EICKHOFF S. B., YEO B. T. T., 2018. Spatial topography of individual-specific cortical

- networks predicts human cognition, personality, and emotion. *Cereb. Cortex.* 29, 2533-2551.
- KRIENEN F. M., YEO B. T., BUCKNER R. L., 2014. Reconfigurable task-dependent functional coupling modes cluster around a core functional architecture. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 369, 20130526.
- KROGER J. K., SABB F. W., FALES C. L., BOOKHEIMER S. Y., COHEN M. S., HOLYOAK K. J., 2002. Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cereb. Cortex* 12, 477-485.
- KUCYI A., SCHROUFF J., BICKEL S., FOSTER B. L., SHINE J. M., PARVIZI J., 2018. Intracranial electrophysiology reveals reproducible intrinsic functional connectivity within human brain networks. *J. Neurosci.* 38, 4230-4242.
- LACHERT P., ZYGIEREWICZ J., JANUSEK D., PULAWSKI P., SAWOSZ P., KACPRZAK M., LIEBERT A., BLINOWSKA K. J., 2019. Causal coupling between electrophysiological signals, cerebral hemodynamics and systemic blood supply oscillations in mayer wave frequency range. *Int. J. Neural Syst.* 29.
- LOGOTHETIS N. K., PAULS J., AUGATH M., TRINATH T., OELTERMANN A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150-157.
- LOWE M. J., MOCK B. J., SORENSON J. A., 1998. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage* 7, 119-132.
- LU H., JAIME S., YANG Y., 2019. Origins of the resting-state functional MRI signal: Potential limitations of the "neurocentric" model. *Front. Neurosci.* 13, 1136.
- MA Y., SHAIK M. A., KOZBERG M. G., KIM S. H., PORTES J. P., TIMERMAN D., HILLMAN E. M. C., 2016. Resting-state hemodynamics are spatiotemporally coupled to synchronized and symmetric neural activity in excitatory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, E8463-E8471.
- MACALUSO E., DORICCHI F., 2013. Attention and predictions: control of spatial attention beyond the endogenous-exogenous dichotomy. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 685.
- MANTINI D., PERRUCCI M. G., DEL GRATTA C., ROMANI G. L., CORBETTA M., 2007. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 13170-13175.
- MARGULIES D. S., GHOSH S. S., GOULAS A., FALKIEWICZ M., HUNTENBURG J. M., LANGS G., BEZGIN G., EICKHOFF S. B., CASTELLANOS F. X., PETRIDES M., JEFFERIES E., SMALLWOOD J., 2016. Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, 12574-12579.
- MATEO C., KNUTSEN P. M., TSAI P. S., SHIH A. Y., KLEINFELD D., 2017. Entrainment of arteriole vasomotor fluctuations by neural activity is a basis of blood-oxygenation-level-dependent "resting-state" connectivity. *Neuron* 96, 936-948. e3.
- MAZOYER B., ZAGO L., MELLET E., BRICOGNE S., ETARD O., HOUDÉ O., CRIVELLO F., JOLIOT M., PETIT L., TZOURIO-MAZOYER N., 2001. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.* 54, 287-298.
- OGAWA S., LEE T. M., KAY A. R., TANK D. W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 9868-9872.
- PATRIAT R., MOLLOY E. K., MEIER T. B., KIRK G. R., NAIR V. A., MEYERAND M. E., PRABHAKARAN V., BIRN R. M., 2013. The effect of resting condition on resting-state fMRI reliability and consistency: A comparison between resting with eyes open, closed, and fixated. *Neuroimage* 78, 463-73.
- POWER J. D., COHEN A. L., NELSON S. M., WIG G. S., BARNES K. A., CHURCH J. A., VOGEL A. C., LAUMANN T. O., MIEZIN F. M., SCHLAGGAR B. L., PETERSEN S. E., 2011. Functional network organization of the human brain. *Neuron* 72, 665-678.
- RAICHEL M. E., MACLEOD A. M., SNYDER A. Z., POWERS W. J., GUSNARD D. A., SHULMAN G. L., 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 676-682.
- RUBINOV M., SPORNS O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage* 52, 1059-1069.
- SCHÖLVINCK M. L., MAIER A., YE F. Q., DUYN J. H., LEOPOLD D. A., 2010. Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 10238-10243.
- SEELEY W. W., MENON V., SCHATZBERG A. F., KELLER J., GLOVER G. H., KENNA H., REISS A. L., GREICIUS M. D., 2007. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J. Neurosci.* 27, 2349-2356.
- SHMUEL A., LEOPOLD D. A., 2008. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. *Hum. Brain Mapp.* 29, 751-761.
- SHULMAN G. L., FIEZ J. A., CORBETTA M., BUCKNER R. L., MIEZIN F. M., RAICHEL M. E., PETERSEN S. E., 1997. Common blood flow changes across visual tasks. II. Decreases in cerebral cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 9, 648-663.
- SINHA N., DAUWELS J., KAISER M., CASH S. S., WESTOVER M. B., WANG Y., TAYLOR P. N., 2017. Predicting neurosurgical outcomes in focal epilepsy patients using computational modelling. *Brain* 140, 319-332.
- SMITH S. M., FOX P. T., MILLER K. L., GLAHN D. C., FOX P. M., MACKAY C. E., FILIPPINI N., WATKINS K. E., TORO R., LAIRD A. R., BECKMANN C. F., 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 13040-13045.
- SPRENG R. N., STEVENS W. D., CHAMBERLAIN J. P., GILMORE A. W., SCHACTER D. L., 2010. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *Neuroimage* 53, 303-317.
- TONG Y., FREDERICK B. DEB., 2010. Time lag dependent multimodal processing of concurrent fMRI and near-infrared spectroscopy (NIRS) data suggests a global circulatory origin for low-frequency oscillation signals in human brain. *Neuroimage* 53, 553-564.
- TONG Y., HOCHE L. M., FAN X., JANES A. C., FREDERICK B. DEB., 2015. Can apparent resting state connectivity arise from systemic fluctuations? *Front. Hum. Neurosci.* 9, 285.
- TONG Y., YAO J. F., CHEN J. J., FREDERICK B. D., 2019. The resting-state fMRI arterial signal predicts differential blood transit time through the brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 39, 1148-1160.
- VÁZQUEZ-RODRÍGUEZ B., SUÁREZ L. E., MARKELLO R. D., SHAFIEI G., PAQUOLA C., HAGMANN P.,

- VAN DEN HEUVEL M. P., BERNHARDT B. C., SPRENG R. N., MISIC B., 2019. *Gradients of structure-function tethering across neocortex*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 116, 21219-21227.
- VINCENT J. L., KAHN I., SNYDER A. Z., RAICHLE M. E., BUCKNER R. L., 2008. *Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity*. J. Neurophysiol. 100, 3328-3342.
- WAGSTYL K., RONAN L., GOODYER I. M., FLETCHER P. C., 2015. *Cortical thickness gradients in structural hierarchies*. Neuroimage 111, 241-250.
- WEISSMAN D. H., ROBERTS K. C., VISSCHER K. M., WOLDORFF M. G., 2006. *The neural bases of momentary lapses in attention*. Nat. Neurosci. 9, 971-978.
- WIG G. S., 2017. *Segregated systems of human brain networks*. Trends Cogn. Sci. 21, 981-996.
- WINDER A. T., ECHAGARRUGA C., ZHANG Q., DREW P. J., 2017. *Weak correlations between hemodynamic signals and ongoing neural activity during the resting state*. Nat. Neurosci. 20, 1761-1769.
- YARKONI T., BARCH D. M., GRAY J. R., CONTURO T. E., BRAVER T. S., 2009. *BOLD Correlates of trial-by-trial reaction time variability in gray and white matter: A multi-study fMRI analysis*. PLoS One 4, e4257.
- YARKONI T., POLDRACK R. A., NICHOLS T. E., VAN ESSEN D. C., WAGER T. D., 2011. *Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data*. Nat. Methods 8, 665-670.
- YEO B. T. T., KRIENEN F. M., SEPULCRE J., SABUNCU M. R., LASHKARI D., HOLLINSHEAD M., ROFFMAN J. L., SMOLLER J. W., ZÖLLEI L., POLIMENI J. R., FISCHL B., LIU H., BUCKNER R. L., 2011. *The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity*. J. Neurophysiol. 106, 1125-1165.

KOSMOS Vol. 69, 1, 105-121, 2020

KATARZYNA JUREWICZ

Laboratory of Emotions Neurobiology, Nencki Institute of Experimental Biology PAS, 3Pasteur St., 02-093 Warszawa

RESTING STATE NETWORKS AND THEIR ROLE IN FUNCTIONAL ORGANISATION OF THE BRAIN

Summary

Functional magnetic resonance imaging revealed slow, spontaneous fluctuations of BOLD (blood-oxygenation level dependent) signal, which were synchronized between various distant brain areas. These patterns of synchronization were used to attribute brain regions into "resting state networks" known as "intrinsic connectivity networks", which exhibited highly correlated activity independently from current, on-going tasks. The present review describes the most important functional networks invoked in neuroimaging studies together with methods for their identification, evidence for their neuronal underpinnings and the principles of their cortical organization. Finally, I discuss how the discovery of brain functional systems impacts neuroscientific studies of cognitive functions in health and disease.

Key words: cortical organisation, fMRI, functional connectivity, functional networks, intrinsic connectivity networks