



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Kognitív Tudományi Tanszék - Pszichológia Doktori Iskola

Berencsi Andrea

FINOMMOZGÁSOK FEJLŐDÉSE ÉS TANULÁSA
TIPIKUS FEJLŐDÉS ESETÉN ÉS WILLIAMS SZINDRÓMÁBAN

PhD disszertáció

tézisfüzet

Budapest, 2017

Bevezetés és főbb célkitűzések

A kéz finommozgásai mindennapi életünk fontos részét képezik. Magukba foglalják a precíz erő kifejtést, a manipulációt, az ujjak oppozícióját, továbbá a haptikus észleléshez is elengedhetetlenek. Mindezekhez szükségünk van az ujj mozgások disszociációjára és ujj-mozgássorok létrehozására. A kéz finommozgásainak szabályozása nagymértékben függ a nagyagykérgi mozgatómezőktől, amelyek eközben együttműködnek más kérgi területekkel, valamint a kisaggyal és a törzsdúcokkal (Mima et al., 1999). A fejlődés során a muszkuloszkeletális rendszerben és az idegrendszerben lezajló változások a motoros viselkedésben is változáshoz vezetnek. A kézmozgások életkorfüggő változásai egyaránt függenek az agy, a kortikospinális pályarendszer (Bartzokis et al., 2010), a gerincvelői hálózatok (Lundy-Ekman, 2013), a perifériás idegrendszer (Lang et al., 1985), és a muszkuloszkeletális rendszer éréstől (Cech & Martin, 2012). Ezen struktúrák érése nem csak az életkortól, hanem a nemtől is függ. Ez előrevetíti annak lehetőségét, hogy a finommozgások fejlődése során mind életkori mind nemi eltéréseket is megjelenhetnek.

Finommozgások elsajátítása során, a tanulás több szakaszra bontható. A gyakorlás során bekövetkező teljesítményjavulást gyakorlásfüggő, másnéven online javulásnak; míg a gyakorlást követő szünetekben jelentkező, további gyakorlást nem igénylő teljesítményjavulást offline teljesítményjavulásnak nevezzük (Karni et al., 1998). Finommozgások tanulása esetén az offline teljesítményjavulás megjelenése függ az alvás/ébrenlét állapottól: a gyakorlást követő alvás elősegíti ennek megjelenését a mozgás sebességét és pontosságát tekintve egyaránt (Walker et al., 2003). Az alvás alatti agyi aktivitás, többek között pl. NREM alatti szigma frekvenciasávhoz köthető alvási orsók (13-15 Hz) és a finommotoros tanulás között összefüggés mutatható ki (Tamaki et al., 2013).

A finommozgások fejlődésének életkori és nemi változásait, valamint a mozgástanulás életkori változásait tekintve a mai napig nem található szisztematikus feltáró tanulmány, így a disszertáció első célja ezen jellemzők feltérképezése volt (I. és II. tézispont).

A Williams szindróma (WS) egy ritka genetikai eredetű fejlődési rendellenesség, amelyet a 7-es kromoszóma hosszú karján történt mikrodeléción okoz a q11.23 sávban. A WS-val született

személyeket többek között tanulásban való akadályozottság, a figyelem, és a téri-, vizuális készségek zavara jellemzi (Bellugi, Lichtenberger, Jones, Lai, & St George, 2000). A mozgásfejlődés elmarad a tipikus fejlődéshez (TD) képest, s a nagy-, valamint a finommozgások kivitelezése nehezített marad a felnőttkorban is (Carrasco, Castillo, Aravena, Rothhammer, & Aboitiz, 2005). A WS-t megváltozott alvás jellemzi (Gombos, Bodizs, & Kovacs, 2011). Az alvás makrostruktúrájának megváltozása mellett, NREM alatt a szigma frekvenciasávban a teljesítmény csökkent a 13 Hz-nél alacsonyabb tartományban, míg fokozott a 13 Hz-nél magasabb tartományban TD személyekhez viszonyítva (Bódizs, Gombos, & Kovács, 2012). Annak ellenére, hogy a finommotoros problémákat már évtizedekkel ezelőtt említik a szakirodalomban, napjainkig hiányzik a finommozgások fejlődésének és tanulásának a vizsgálata WS-ban. Ezért a disszertáció második célja, hogy a finommotoros készségeket és az ehhez kapcsolódó tanulási kapacitást feltérképezze WS-ban. További cél annak vizsgálata, hogy a motoros tanulási kapacitás mutat-e összefüggést a szindrómában jellemző változást mutató szigma frekvenciasávbeli teljesítménnyel (III. és IV. tézispont).

A finger tapping (FT) feladat egy finommozgásos feladat, amelyet hosszú ideje alkalmaznak a motoros rendszer plaszticitásának feltérképezésére (Karni et al., 1998). A feladatban az egyik kéz ujjait érintjük össze a lehető leggyorsabban és legpontosabban egy előre meghatározott sorrendben. A feladatnak két változatát mutattuk be a résztvevőknek: egy négy elemű szekvenciális feladatot, és egy egy elemű repetitív feladatot. A vizsgálatok során a mozgás sebességét és pontosságát monitoroztuk. A teljesítményt egy saját tervezésű adatkesztyűvel mértem, amely a technikai újdonság a területen, s alkalmas különböző életkorú és klinikai háttérű populációk vizsgálatára.

A tézispontok és a vizsgálatok összefoglalása

I. tézispont

A finommozgások fejlődésének életkori változásai és nemi különbségei a finger tapping feladat tükrében

Az értekezésben elsőként a finommozgások fejlődését tanulmányoztam tipikus fejlődésű személyek esetén. Feltételeztem, hogy az ujjmozgások pontossága és sebessége javul az életkor előrehaladtával mind a szekvenciális mind a repetitív FT feladatban. Feltételeztem továbbá, hogy a két nem között eltérés mutatkozhat a feladatok végrehajtása során (Study I., Study III., and Study V.).

A tanulmányban az egyszerű ismétlődő és szekvenciális ujjmozgások fejlődési görbéit vizsgáltam egy 58 fős mintán, 6 és 30 éves kor között (Study I.). Az eredmények azt mutatták, hogy a kiindulási teljesítmény mindkét mozgás esetén nőtt az életkor előrehaladtával, s egy elnyújtott fejlődési trend látható felnőttkorig (Study I.). Ezek az eredmények párhuzamba állíthatók a nagyagykéreg szürkeállományának fejlődés során bekövetkező változásaival (Giedd et al., 2006), a sebességben való elnyújtott javulás pedig további összefüggést mutat a kortikospinális pályarendszer elnyújtott éréseivel (Bartzokis et al., 2010).

Ugyanakkor a fejlődési görbe nem volt egyenletes, a serdülőkor környékén – bár nem ért el statisztikailag szignifikáns különbséget – több csúcst is találtunk a kiindulási teljesítményben. Ez felvetette a szükségességét az életkor és a nemi különbségek további vizsgálatának a serdülőkorra fókuszálva (Study III. and Study V.). 118 fő 10 és 20 év közötti jobbkezes férfi és nő vett részt a vizsgálatban. Feltételeztem, hogy a nők magasabb teljesítményt mutatnak mind a szekvenciális mind a repetitív feladatban a vizsgált életkori tartományban.

Az eredmények azt mutatták, hogy a viselkedéses eredmények a központi idegrendszer éréseinek nemi különbségeivel együtt járnak számos ponton: serdülőkorig a nők teljesítménye két évvel megelőzte a férfiakét a szeriális feladatban, majd 14 éves kor után nem javult tovább. Ebben az életkorban a muszkuloszkeletális rendszer fejlődése lassan lezárul, a nagyagy szürke és fehérállományának

serdülőkori érése is hamarosan befejeződik a nők esetén (Wierenga et al., 2014). 14 éves kor után a fejlődési görbék eltérő mintázatot mutattak a két nemből. A férfiak az egyszerű, ismétlődő feladatban magasabb teljesítményt mutattak, amely a serdülőkor után tovább fokozódott (Study V.). Míg a nőket illetően korábban nem történt meg a serdülőkori változások feltérképezése, a férfiakra vonatkozó eredményeink alátámasztják Bartzokis et al. (2010) eredményeit, akik 18 és 38 év között a sebesség növekedését mutatták meg repetitív FT feladatban. Ez utóbbi eredmény feltehetően a magasabb tesztoszteron szinttel járó fokozott myelinizációhoz köthető (Raznahan et al., 2010) a kortikospinális pályarendszerben (Bartzokis et al., 2010). A kortikospinális pályarendszer myelinizációjával járó sebességbeli különbségeket korrigálva, ugyanakkor, a nők kb. két évvel korábbi érése változatlanul megtalálható a teljesítményben (Study III., Study V.). Mivel a motoros kéreg alapvető fontosságú a szeriális mozgások szabályozásában, a korrigált eredményben már megjelennek a nagyagykérgi motoros területek érésében bekövetkező nemi különbségek.

II. tézispont

A finommozgások tanulásának fejlődési sajátosságai

A motoros plaszticitás fejlődését illetően feltételeztem, hogy a tanulási képesség egészen a felnőttkorig megtartott.

A vizsgálat fókuszában gyermekkortól felnőttkorig terjedő életkori sáv (6-30 év) állt (Study I. and Study II.). Az eredmények alátámasztották a hipotézist, mivel a vizsgált életkori tartományban a tanulási képesség megtartott volt egy 5 napos során (Study I.). A teljesítményt a kortikospinális pályarendszer érésével korreláló maximális motoros sebességgel korrigálva azt találtam, hogy a kiindulási teljesítmény és a tanulási kapacitás erős negatív korrelációt mutat. Azaz, az alacsony kiindulási teljesítményt mutatók esetén található magasabb tanulási hatás (Study II.). A tanulás mértékét ezen felül az életkor is befolyásolta: a tanulás korai szakaszában és korai életkorban nagyobb mértékű teljesítménynövekedés volt tapasztalható (Study I.). Ezen eredmények párhuzamban állhatnak

a kérgi mozgatómezők éréseivel, melynek során a szinapszisok szelektív eliminációja kb. 12 éves kor körül zajlik le (Huttenlocher, 2002). A kérgi plaszticitás szempontjából jelentős GABAerg rendszer érése, szintén a felnőttkorig elnyújtott (Ziemann, Muellbacher, Hallett, & Cohen, 2001). E kérgi területek horizontális kapcsolatai alapvető fontosságúak a motoros reprezentációk kiválasztásában és koordinálásában (Donoghue, Leiboivic, & Sanes, 1992). A felnőttkori plaszticitás feltehetően az élethosszan tartó folyamatos adaptációt szolgálja, s nem csak a kérgi szürkeállomány változásaihoz, hanem a fehérállomány érésehez is köthető a myelinizáció által (McKenzie et al., 2014).

III. tézispont

Finommotoros készségek Williams szindrómában

Feltételeztem, hogy a Williams szindrómával születettek esetén a teljesítmény elmarad a tipikus fejlődéshez képest mind a szekvenciális mind a repetitív feladatban. E feltételezés azon alapult, hogy WS esetén a finommozgások végrehajtása felnőttkorban is nehézséget okoz, valamint alvászavar is jelen van. Feltételeztem, hogy a tanulás során várható teljesítménynövekedés elmarad mind sebesség mind pontosság tekintetében.

WS-ban (n=11) mind a kiindulási teljesítmény, mind a tanulási teljesítmény elmaradt a tipikus fejlődésüekéhez képest (Study II.). A kiindulási teljesítmény elmaradt mind pontosságát mind a sebességét tekintve, valamint nagyfokú egyéni variabilitás volt jellemző. Az első napi gyakorlás során a WS-val születettek online teljesítménye nem maradt el a TD-hez képest, az alvás alatti konszolidáció azonban elmaradt a teljesítmény egészét tekintve (Study II., IV.). Öt napos gyakorlást követően szignifikáns javulás jelentkezett a teljesítményben WS-ban. A tanulás specifikusságát mérő transzfer tesztekben a WS és TD csoportban hasonló mintázat volt látható, WS-ben alacsonyabb teljesítmény értékekkel. A feladat specifikus tanulást az elsőről ötödik napra jelentkező szignifikáns teljesítményjavulás, valamint transzfer tesztekben mért értékekhez képest magasabb az ötödik napi teljesítmény jelezte. Ez megfelel az irodalomban TD-ben leírt eredményeknek (Fischer et al., 2002; Karni et al., 1998; Walker et al., 2003). Ugyanakkor a teljesítményjavulás szétvált a pontosság és a

sebesség tekintetében. Míg a pontosságban javulás volt látható, a sebességben plafon hatás mutatkozott (Study II.). Alacsony motoros sebesség korábban más típusú feladatok végrehajtása során is jellemző volt WS-ban (Elliott et al., 2006, Hocking et al., 2010, Hocking et al., 2009, Hocking et al., 2011b). A maximális motoros sebességmérése után azonban feltételezhető, hogy e plafon hatás hátterében nem a kortikospinális pályarendszer érintettsége áll, mivel a tipikus fejlődési sávban teljeitő WS-val született résztvevők teljesítménye szintén elmaradt a szekvenciális feladatban (max. 1,3 leütés/s). A fentihez hasonló mintázat a motoros viselkedésben jellemző pl. a törzsdúcok sérülése után. Tipikus fejlődés esetén a teljesítmény emelkedik ind a szekvenciális mind a repetitív feladatban az életkor előrehaladtával, WS-ben ugyanakkor a szekvenciális feladat végrehajtás limitálja teljesítményt.

IV. tézispont

Alvásfüggő mozgástanulás Williams szindrómában

Feltételeztem, hogy a WS-ban korábban leírt, megváltozott alvásjellemzők (Bodizs et al., 2012) és a motoros tanulás során talált elmaradás között összefüggés van.

A vizsgálat célja az volt, hogy feltárjuk: van-e összefüggés a csökkent tanulási képesség és a WS-ben leírt, szigma frekvenciasávban (8-16 Hz) jellemző változások között (Study IV.). A mozgás pontosságát és sebességét külön vettük figyelembe ebben a vizsgálatban, hiszen ezek disszociációját találtuk a korábban az 5 napos szekvenciális FT feladat tanulása során (Study II.). A kiindulási teljesítmény, a gyakorlás alatti (online) és a gyakorlást követő (offline) teljesítményváltozást vetettük össze a szigma frekvenciasávbeli EEG teljesítménnyel (z-normalized) NREM-ben. A pontosságban való nagyobb mértékű offline teljesítményjavulás a 11-13.5 Hz frekvenciatartománybeli magasabb teljesítménnyel járt együtt. Emellett a parietális területen mért, magasabb szigma tartománybeli csúcsfrekvenciák (mint jellemző WS-beli tulajdonság) csökkent offline tanulási teljesítménnyel jártak együtt WS-val születetteknel. Tehát, a tanulási teljesítmény azokban az esetekben volt a legmagasabb, amelyekben a szigma frekvenciasáv jellemzői a tipikus fejlődésükéhez a leginkább közelítettek. A sebesség gyakorlás alatti javulása szintén pozitív együttjárást mutatott az alacsony szigma

frekvenciasávbeli EEG teljesítménnyel NREM-ben. Ezek az eredmények alátámasztják azokat a korábbi tanulmányokat, amelyekben a NREM szigma frekvenciasávbeli teljesítményhez kapcsolódó agyi aktivitás szerepét mutatták meg motoros tanulás során. Továbbá további bizonyítékot szolgáltatnak, hogy NREM szigma frekvenciasávhoz köthető agyi aktivitás megváltozása a TD-hez képest, megváltozott tanulási képességgel járhat együtt.

A tézispontokhoz kapcsolódó publikációk

- I. Gerván, P., Berencsi, A. & Kovács, I. Vision first? The development of primary visual cortical networks is more rapid than the development of primary motor networks in humans. *PloS one* 6, e25572, doi:10.1371/journal.pone.0025572 (2011).
- II. Berencsi, A., Gombos, F. & Kovács, I. Capacity to improve fine motor skills in Williams syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* 60, 956-968, doi:10.1111/jir.12317 (2016).
- III. Gerván, P., Filep, O., Soltész, P., Berencsi, A. & Kovács, I. Posterior–Anterior Brain Maturation Reflected in Perceptual, Motor and Cognitive Performance. *Frontiers in Psychology* 8:674. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00674 (2017).
- IV. Berencsi, A., Gombos, F., László, S., Bódizs, R. & Kovács, I. Sigma frequency dependent motor learning in Williams syndrome. *Accepted for publication in Scientific Reports*.
- V. Berencsi, A., Gerván, P., Filep, O. & Kovács, I. Gender differences in the pubertal trajectory of fine motor development. Progress in Motor Control X. Conference: Program and Abstracts *Hungarian Sport Science Booklets*; XII. (2015).

Hivatkozások

- Bartzokis, G., Lu, P. H., Tingus, K., Mendez, M. F., Richard, A., Peters, D. G., . . . Mintz, J. (2010). Lifespan trajectory of myelin integrity and maximum motor speed. *Neurobiol Aging*, *31*(9), 1554-1562. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.015
- Bellugi, U., Lichtenberger, L., Jones, W., Lai, Z., & St George, M. (2000). I. The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J Cogn Neurosci*, *12 Suppl 1*, 7-29. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953231>
- Bodizs, R., Gombos, F., & Kovacs, I. (2012). Sleep EEG fingerprints reveal accelerated thalamocortical oscillatory dynamics in Williams syndrome. *Res Dev Disabil*, *33*(1), 153-164. doi:10.1016/j.ridd.2011.09.004
- Carrasco, X., Castillo, S., Aravena, T., Rothhammer, P., & Aboitiz, F. (2005). Williams syndrome: pediatric, neurologic, and cognitive development. *Pediatr Neurol*, *32*(3), 166-172. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.013
- Cech, D., & Martin, S. (2012). Skeletal System Changes. In D. Cech & S. Martin (Eds.), *Functional movement development across the life span* (3rd ed., pp. 105-128). St. Louis, Mo.: Elsevier.
- Donoghue, J. P., Leibovic, S., & Sanes, J. N. (1992). Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles. *Exp Brain Res*, *89*(1), 1-19. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601087>
- Gombos, F., Bodizs, R., & Kovacs, I. (2011). Atypical sleep architecture and altered EEG spectra in Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res*, *55*(3), 255-262. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01354.x
- Huttenlocher, P. R. (2002). *Neural plasticity : the effects of environment on the development of the cerebral cortex*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(3), 861-868. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9448252>
- Lang, H. A., Puusa, A., Hynninen, P., Kuusela, V., Jantti, V., & Sillanpaa, M. (1985). Evolution of nerve conduction velocity in later childhood and adolescence. *Muscle Nerve*, *8*(1), 38-43. doi:10.1002/mus.880080108
- Lundy-Ekman, L. (2013). The motor system: Motor neurons. In L. Lundy-Ekman (Ed.), *Neuroscience : fundamentals for rehabilitation* (4th ed., pp. 183-232). St. Louis, Mo.: Elsevier.
- McKenzie, I. A., Ohayon, D., Li, H., de Faria, J. P., Emery, B., Tohyama, K., & Richardson, W. D. (2014). Motor skill learning requires active central myelination. *Science*, *346*(6207), 318-322. doi:10.1126/science.1254960
- Mima, T., Sadato, N., Yazawa, S., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Yonekura, Y., & Shibasaki, H. (1999). Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain*, *122* (Pt 10), 1989-1997. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506099>
- Tamaki, M., Huang, T. R., Yotsumoto, Y., Hamalainen, M., Lin, F. H., Nanez, J. E., Sr., . . . Sasaki, Y. (2013). Enhanced spontaneous oscillations in the supplementary motor area are associated with sleep-dependent offline learning of finger-tapping motor-sequence task. *J Neurosci*, *33*(34), 13894-13902. doi:10.1523/JNEUROSCI.1198-13.2013
- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem*, *10*(4), 275-284. doi:10.1101/lm.58503
- Wierenga, L., Langen, M., Ambrosino, S., van Dijk, S., Oranje, B., & Durston, S. (2014). Typical development of basal ganglia, hippocampus, amygdala and cerebellum from age 7 to 24. *Neuroimage*, *96*, 67-72. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.03.072
- Ziemann, U., Muellbacher, W., Hallett, M., & Cohen, L. G. (2001). Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*, *124*(Pt 6), 1171-1181. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353733>