

Emilia Kolada-Nowak

**Funkcjonalna organizacja ciała migdałowatego
podczas asocjacyjnego uczenia się u ludzi**

Praca doktorska
wykonana w Pracowni Neurobiologii Emocji
Instytutu Biologii Doświadczalnej
im. M. Nenckiego PAN

PROMOTOR:
dr hab. Iwona Szatkowska

Warszawa, 2024

Podziękowania

*W pierwszej kolejności pragnę serdecznie podziękować mojej promotor, **dr hab. Iwonie Szatkowskiej** za jej ogromne zaangażowanie, dobre rady, pomoc i opiekę na każdym etapie mojego doktoratu, a także za niegasnący optymizm, który dodawał mi otuchy i motywacji do dalszej pracy.*

*Szczególne podziękowania kieruję również do **Krzysia Bielskiego**, z którym przez kilka lat dzieliłam biurko. Dziękuję Ci za pomoc przy realizacji badań, porady, dużą dawkę dobrego humoru i wspianą atmosferę, jaką wprowadzałeś.*

*Dziękuję **Mateuszowi Wilkowi** za jego wkład i pracę nad komputerowym modelowaniem procesów uczenia się.*

*Chciałabym także podziękować **Oli Zasadzie** za jej wsparcie, życzliwość i ciągłą gotowość do pomocy.*

*Dziękuję **Koleżankom i Kolegom** z Pracowni Neurobiologii Emocji, Obrazowania Mózgu i byłej już Pracowni Psychofizjologii, w której miałam przyjemność rozpocząć moją pracę.*

*Na koniec, choć to może jedne z najważniejszych podziękowań, dziękuję mojej rodzinie: **Mamie, Tacie, Bratu i Mężowi**. Bez Waszej pomocy i wsparcia nigdy bym tej pracy nie rozpoczęła i pewnie nigdy bym jej nie ukończyła. Dziękuję!*

Badania, których wyniki zostały opisane w niniejszej rozprawie były
finansowane z projektu Narodowego Centrum Nauki:
OPUS 2014/15/B/HS6/03658 dla dr hab. Iwony Szatkowskiej



NARODOWE CENTRUM NAUKI

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	7
ABSTRACT	9
WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	11
1. WSTĘP TEORETYCZNY	13
1.1 Asocjacyjne uczenie się	13
1.2 Własności asocjacyjnego uczenia się	13
1.3 Rodzaje asocjacyjnego uczenia się	15
1.4 Błąd predykcji	18
1.5 Modele asocjacyjnego uczenia się	19
1.5.1 Model Rescorli-Wagnera.....	19
1.5.2 Model uczenia się różnic czasowych.....	20
1.5.3 Model hierarchicznego filtra Gaussa jako przedstawiciel podejścia bayesowskiego	21
1.6 Ciało migdałowe	22
1.6.1 Anatomia ciała migdałowego	22
1.6.2 Funkcje i czynniki modulujące aktywność ciała migdałowego	25
1.6.3 Ciało migdałowe a uczenie się sterowane błędami predykcji	28
1.7 Przegląd dostępnych metod parcelacji ciała migdałowego	32
1.7.1 Parcelacja ciała migdałowego na podstawie rekurencyjnej analizy ilościowej.....	33
1.8 Aktywność ciała migdałowego w kontekście różnic indywidualnych	34
1.8.1 Uczenie się asocjacyjne a neurotyczność	35
1.8.2 Uczenie się asocjacyjne a ekstrawersja	36
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	38
3. EKSPERYMENT PIERWSZY – UCZENIE SIĘ KLASYCZNE	40
3.1 Materiały i metody	40
3.1.1 Osoby badane	40
3.1.2 Przygotowanie do badania.....	40
3.1.3 Procedura eksperymentalna w paradygmacie uczenia się klasycznego	41
3.1.4 Bodźce	43
3.2 Analizy statystyczne danych behawioralnych	44
3.2.1 Analiza danych deklaratywnych.....	44
3.2.2 Rejestracja i analiza odpowiedzi osób badanych	44
3.2.3 Modelowanie procesu uczenia się	45
3.3 Rejestracja i analiza danych MRI	46

3.3.1 Rejestracja sygnału	46
3.3.2 Wstępna obróbka danych	47
3.3.3 Analiza danych	48
3.4 Wyniki	51
3.4.1 Wyniki oceny bodźców pokarmowych	51
3.4.2 Wyniki behawioralne.....	52
3.4.3 Wyniki fMRI	53
3.4.4 Wyniki korelacji aktywności ciała migdałowatego z indeksem BMI i cechami osobowości	57
4. EKSPERYMENT DRUGI – UCZENIE SIĘ INSTRUMENTALNE	58
4.1 Materiały i metody.....	58
4.1.1 Osoby badane	58
4.1.2 Przygotowanie do badania.....	58
4.1.3 Procedura eksperymentalna w paradygmacie uczenia się instrumentalnego	59
4.1.4 Bodźce	61
4.2 Analizy statystyczne danych behawioralnych.....	61
4.2.1 Analiza danych deklaracyjnych.....	61
4.2.2 Rejestracja i analiza odpowiedzi osób badanych	61
4.2.3 Modelowanie procesu uczenia się	62
4.3 Rejestracja i analiza danych MRI.....	62
4.3.1 Rejestracja sygnału	62
4.3.2 Wstępna obróbka danych	63
4.3.3 Analiza danych MRI.....	63
4.4 Wyniki	65
4.4.1 Wyniki oceny bodźców pokarmowych	65
4.4.2 Wyniki behawioralne.....	66
4.4.3 Wyniki fMRI	67
4.4.4 Wyniki korelacji aktywności ciała migdałowatego z indeksem BMI i cechami osobowości	70
5. DYSKUSJA	72
5.1 Uczenie się klasyczne	72
5.1.1 CMA w lewej i prawej półkuli: sygnalizowanie negatywnego błędu predykcji podczas apetytywnego uczenia się	73
5.1.2 CMA w lewej półkuli: sygnalizowanie negatywnego błędu predykcji podczas awersyjnego uczenia się	74
5.1.3 CMA w lewej półkuli: rola różnic indywidualnych	74
5.2 Uczenie się instrumentalne	76

5.2.1 CMA w lewej półkuli: sygnalizowanie negatywnego i pozytywnego błędu predykcji podczas apetytywnego uczenia się	76
5.2.2 BLA w lewej półkuli: sygnalizowanie pozytywnego błędu predykcji podczas apetytywnego uczenia się	77
5.2.3 Lateralizacja ciała migdałowatego: sygnalizowanie błędu predykcji podczas apetytywnego uczenia się	78
5.2.4 Ciało migdałowate: awersyjne uczenie się	79
5.2.5 CMA w lewej półkuli: rola różnic indywidualnych	80
5.3 Dyskusja ogólna	81
6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	85
7. OGRANICZENIA BADAŃ	87
8. BIBLIOGRAFIA	88
9. SPIS PUBLIKACJI	110

STRESZCZENIE

Asocjacyjne uczenie się jest procesem polegającym na wytwarzaniu skojarzeń między bodźcem neutralnym a wzmocnieniem (uczenie się klasyczne) lub między zachowaniem a wzmocnieniem, będącym skutkiem tego zachowania (uczenie się instrumentalne). Zgodnie ze współczesnymi teoriami, asocjacyjne uczenie się jest następstwem błędu predykcji (ang. *prediction error*, PE) rozumianego jako różnica pomiędzy wzmocnieniem otrzymanym a oczekiwanym. PE może być pozytywny, jeśli wzmocnienie otrzymane jest większe niż oczekiwane lub negatywny, jeśli wzmocnienie otrzymane jest mniejsze niż oczekiwane. Pozytywny PE zwiększa siłę asocjacji, a negatywny ją zmniejsza. Dodatkowo, PE może mieć charakter apetytywny lub awersyjny.

Ciało migdałowe odgrywa kluczową rolę w procesach asocjacyjnego uczenia się, w tym w sygnalizowaniu PE. Badania z udziałem zwierząt wykazały, że różne obszary ciała migdałowego, takie jak kompleks środkowo-przyśrodkowy (ang. *centromedial amygdala*, CMA) i podstawno-boczny (ang. *basolateral amygdala*, BLA), mogą pełnić różne funkcje w asocjacyjnym uczeniu się. Jednak u ludzi funkcjonalna organizacja ciała migdałowego w tym kontekście pozostaje słabo poznana. Z tego względu, celem niniejszej pracy było określenie roli kompleksów CMA i BLA w lewej i prawej półkuli mózgu podczas asocjacyjnego uczenia się u ludzi. W badaniach fMRI uwzględniono apetytywne i awersyjne uczenie się klasyczne (eksperyment I) oraz apetytywne i awersyjne uczenie się instrumentalne (eksperyment II). W obu eksperymentach zastosowano złożone wzmocnienia zawierające komponent smakowy (płyn słodki, słony i bez wyraźnego smaku) oraz społeczny (3-sekundowy film przedstawiający osobę pijącą napój smaczny, niesmaczny lub neutralny). W eksperymencie I zadaniem osób badanych (N = 37, 20 kobiet) było przewidywanie rodzaju wzmocnienia na podstawie pojawiającej się na ekranie wskazówki. W eksperymencie II osoby badane (N = 33, 16 kobiet) same musiały wybrać jedną z dwóch równocześnie pokazywanych wskazówek. Odpowiedzi osób badanych zostały wykorzystane do wyliczenia wielkości błędów predykcji zgodnie z zasadą uczenia się Rescorli-Wagnera, a te do parametrycznej modulacji sygnału BOLD.

Wyniki wykazały, że aktywność kompleksu CMA w lewej półkuli mózgu jest związana z sygnalizowaniem negatywnego PE podczas uczenia się klasycznego (apetytywnego i awersyjnego) oraz negatywnego i pozytywnego PE podczas uczenia się instrumentalnego (tylko apetytywnego). Co więcej, kompleks CMA w lewej półkuli był też częścią ciała

migdałowatego, której aktywność korelowała z cechami osobowości (nasileniem ekstrawersji i neurotyzmu) oraz wielkością wskaźnika BMI. Aktywność CMA w prawej półkuli obserwowano w przypadku sygnalizowania negatywnego PE podczas klasycznego, apetytywnego uczenia się, natomiast aktywność BLA w lewej półkuli stwierdzono w przypadku sygnalizowania pozytywnego PE podczas instrumentalnego, apetytywnego uczenia się.

Wyniki wskazują na zróżnicowany udział części CMA i BLA w lewej i prawej półkuli mózgu w asocjacyjnym uczeniu się opartym na wzmocnieniach o charakterze pokarmowo-społecznym. Wydaje się, że kompleks CMA w lewej półkuli pełni uniwersalną i jednocześnie kluczową rolę, która prawdopodobnie polega na aktualizowaniu siły asocjacji między wskazówką i wzmocnieniem lub zachowaniem i wzmocnieniem wtedy, gdy zmienia się wartość wzmocnienia. Funkcje prawego kompleksu CMA i lewego kompleksu BLA są bardziej specyficzne i wiążą się, odpowiednio, z kodowaniem negatywnego PE podczas awersyjnego uczenia się klasycznego oraz kodowaniem pozytywnego PE podczas apetytywnego uczenia się instrumentalnego. Uzyskane wyniki nie tylko pozwoliły na określenie funkcjonalnej organizacji ciała migdałowatego podczas sygnalizowania błędów predykcji u zdrowych osób, ale też mogą się przyczynić do poznania mózgowych mechanizmów zaburzeń, takich jak otyłość czy zaburzenia odżywiania, które przejawiają się deficytami w uczeniu się na podstawie błędów predykcji w kontekście pokarmowo-społecznym.

ABSTRACT

Associative learning involves forming associations between a neutral stimulus and a reinforcer (as in classical conditioning) or between a behavior and the outcome it produces (as in instrumental conditioning). Modern theories suggest that associative learning arises from a prediction error (PE) defined as a discrepancy between expected and actual reinforcement. A positive PE occurs when the actual reinforcement exceeds expectations, strengthening the association, whereas a negative PE happens when the reinforcement is less than anticipated, weakening the association. These prediction errors can further be categorized as either appetitive, relating to rewards, or aversive, associated with punishments.

The amygdala is critical for associative learning, particularly in signaling prediction errors. Research on animals indicates that different regions of the amygdala, like the centromedial amygdala (CMA) and basolateral amygdala (BLA), serve distinct functions in associative learning. However, the precise functional roles of these areas in humans remain largely unexplored. Therefore, this study aimed to investigate the specific contributions of the CMA and BLA in the left and right hemispheres of the human brain to the process of associative learning. The fMRI study included both classical learning (experiment I) and instrumental learning (experiment II) in the appetitive and aversive contexts. In both experiments compound reinforcers comprised a gustatory (sweet, salty or tasteless liquid) and a social component (a 3-second video of a person drinking a pleasant, unpleasant, or neutral beverage). In experiment I, the participants (N = 37, 20 females) were tasked with predicting the type of reinforcement based on the cue presented on the screen. In experiment II, the participants (N = 33, 16 females) were asked to independently choose one of two simultaneously presented cues. Their responses were used to compute prediction error values according to the Rescorla-Wagner learning model, and these prediction error values were then applied as a parametric modulator of the BOLD signal.

The findings revealed that the CMA in the left hemisphere is involved in signaling negative prediction errors during both appetitive and aversive classical learning, as well as negative and positive prediction errors during appetitive instrumental learning. Furthermore, the CMA in the left hemisphere was that amygdala region whose activity correlated with personality traits, such as extraversion and neuroticism, and with BMI. In the right hemisphere, CMA activity was observed in relation to negative prediction errors during

appetitive classical learning. Additionally, the BLA in the left hemisphere showed activity specifically linked to positive prediction errors during appetitive instrumental learning.

The findings suggest that the CMA and BLA regions in the left and right hemispheres of the brain are engaged differently in associative learning tasks involving gustatory-social reinforcements. The CMA in the left hemisphere appears to play a pivotal and universal role, likely related to adjusting the association strength between cues and reinforcers or between actions and reinforcers when the value of the reinforcement shifts. In contrast, the roles of the right CMA and the left BLA are more specific, with the right CMA primarily involved in processing negative prediction errors during aversive classical learning, and the left BLA being responsible for encoding positive prediction errors during appetitive instrumental learning. These findings not only shed light on the functional organization of the amygdala in processing prediction errors in healthy individuals but also provide valuable insights into the neural mechanisms underlying conditions like obesity and eating disorders, which are characterized by impaired learning from prediction errors in contexts involving food and social cues.

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AIC	<i>Akaike information criterion</i> , kryterium informacyjne Akaike
ART	<i>Artifact Detection Tools</i> , program do wykrywania artefaktów ruchowych
BLA	<i>basolateral amygdala</i> , część podstawno-boczna ciała migdałowatego
BOLD	<i>blood oxygen level dependent</i> , zależny od poziomu wysycenia krwi tlenem
CA	<i>central amygdala</i> , jądro środkowe ciała migdałowatego
CMA	<i>centromedial amygdala</i> , część środkowo-przyśrodkowa ciała migdałowatego
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i> , obrazowanie tensora dyfuzji
fMRI	<i>functional magnetic resonance imaging</i> , obrazowanie czynnościowe rezonansu magnetycznego
GLM	<i>general linear model</i> , uogólniony model liniowy
HGF	<i>hierarchical gaussian filter</i> , w odniesieniu do modelu hierarchicznego filtra Gaussa
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i> , Instytut Neurologii w Montrealu, w odniesieniu do układu współrzędnych obrazu mózgu zaproponowanego przez Instytut Neurologii w Montrealu
PE	<i>prediction error</i> , błąd predykcji
rs-fMRI	<i>resting-state functional magnetic resonance imaging</i> , obrazowanie czynnościowe rezonansu magnetycznego w stanie spoczynkowym
RW	<i>Rescorla-Wagner</i> , w odniesieniu do modelu uczenia się Rescorli-Wagnera

ROI	<i>region of interest</i> , obszar zainteresowania
RQA	<i>recurrence quantification analysis</i> , rekurencyjna analiza ilościowa
SVC	<i>small volume correction</i> , w odniesieniu do korekcji stosowanej ze względu na ograniczoną objętość analizowanego obszaru mózgu
TD	<i>temporal difference</i> , różnica czasowa, w odniesieniu do modelu uczenia się różnic czasowych

1. WSTĘP TEORETYCZNY

1.1 Asocjacyjne uczenie się

Układ nerwowy żywych organizmów posiada zdolność wytwarzania skojarzeń pomiędzy bodźcami neutralnymi (wskazówkami) i biologicznie ważnymi (wzmocnieniami) oraz pomiędzy własnym zachowaniem a zdarzeniem będącym jego następstwem. Proces ten, znany jako uczenie się asocjacyjne, został zaobserwowany u przedstawicieli bezkręgowców, takich jak muszka owocówka czy ślimak morski (Pribadi i Chalasani, 2022), oraz bardziej złożonych zwierząt, w tym ludzi. Obecność tego względnie prostego mechanizmu u tak różnych gatunków świadczy o jego niepodważalnym znaczeniu ewolucyjnym. W rzeczy samej, asocjacyjne uczenie się w sposób istotny wpływa na kształtowanie się zachowań zwierząt i ludzi. Na przykład, awersja pokarmowa jest powszechnie znanym zjawiskiem polegającym na wytworzeniu awersji wobec pokarmu, którego spożycie doprowadziło do choroby i złego samopoczucia organizmu. Innym przykładem jest reakcja zwierząt na ostry stres: dźwięk skojarzony ze zbliżającym się drapieżnikiem może wywołać u ofiary reakcję walki lub ucieczki. Uczenie się asocjacyjne pozwala więc na względnie szybką adaptację do zmieniających się warunków środowiskowych, a niekiedy również na podjęcie optymalnych dla przetrwania organizmu decyzji.

1.2 Własności asocjacyjnego uczenia się

Z perspektywy efektywności asocjacyjnego uczenia się warto wspomnieć o jego dwóch podstawowych charakterystykach: zbieżności bodźców lub zdarzeń w czasie i przestrzeni (ang. *contiguity*) i ich przewidywalności (ang. *contingency*).

Obserwacja, że bodźce lub zdarzenie i poprzedzające je zachowanie muszą zaistnieć w niewielkim odstępstwie czasu, aby wytworzyła się między nimi relacja przyczynowo-skutkowa, jest obecna od początku rozważań nad asocjacyjnym uczeniem się (Pavlov, 1927; Thorndike, 1911). Jedną z teorii wyjaśniających ten efekt odnosi się do rozpadu śladu pamięciowego, postulując, że jeśli odległość czasowa między bodźcami jest zbyt duża, to ślad pamięciowy pozostawiony przez wskazówkę może okazać się zbyt słaby, aby wytworzona została między nimi asocjacja. Wiele badań wskazywało na 45 sekund jako wartość graniczną, po przekroczeniu której wytworzenie asocjacji staje się niemożliwe, ale ostatecznie nie udało się odnaleźć maksymalnej długości interwału pomiędzy bodźcami. Alternatywne wyjaśnienie

miała stanowić teoria interferencji zgodnie z którą im większa przerwa między bodźcami czy zdarzeniami podlegającymi uczeniu się, tym większa możliwość zakłóceń ze strony innych elementów w środowisku (Boakes i Costa, 2014). I chociaż obie ze wspomnianych teorii zostały zakwestionowane, to w świetle powyższych rozważań w planowaniu eksperymentów kluczowym wydaje się skracanie odstępu między bodźcami do niezbędnego minimum oraz ograniczenie wpływu dodatkowych zmiennych w trakcie interwału między przedmiotami asocjacji.

Zbieżność w czasie i przestrzeni, chociaż jest warunkiem koniecznym do zajścia asocjacyjnego uczenia się (Boakes i Costa, 2014), nie jest sama w sobie wystarczająca. Liczne prace badawcze dowiodły, że para bodźców lub zachowanie i zdarzenie będące jego następstwem muszą pojawiać się w sposób powtarzalny i w pewnym stopniu przewidywalny. Murphy i Baker (2004) pokazali, że szczury istotnie częściej wchodziły na platformę, pod którą znajdowało się jedzenie w sytuacji, gdy wskazówka z dużym prawdopodobieństwem zapowiadała podanie jedzenia, w porównaniu do sytuacji, gdy jedzenie podawane było równie często w obecności wskazówki, co bez niej. Na skutek degradacji związku przyczynowo-skutkowego między zachowaniem a udzieloną w konsekwencji tego zachowania nagrodą zaobserwowano spadek poprawności wykonywanych zadań także u małp (Jackson i in., 2016) i ludzi (Morris i in., 2022). W świetle powyższych danych mogłoby zdawać się, że wzmocnienie, które będzie pojawiało się za każdym razem po wskazówce, będzie najskuteczniejsze, ponieważ z największym prawdopodobieństwem zapowiada otrzymanie nagrody. Co ciekawe, badania pokazują, że to jednak wzmocnienie częściowe a nie całkowite skutkuje ostatecznie silniejszą reakcją na wskazówkę (Anselme i in., 2013; Robinson, Anselme i in., 2014). Zjawisko to jest interpretowane w kontekście procesów motywacyjnych: niepewność, jaką wprowadza schemat wzmocnień częściowych, jest związana ze zwiększonym uwalnianiem dopaminy i dodatkowo intensyfikuje pożądanie wobec bodźca nagradzającego (Anselme, 2015).

Powstaje również pytanie o konieczność świadomej percepcji probabilistycznej relacji między bodźcami czy zdarzeniami. Fakt występowania uczenia się asocjacyjnego u niższych gatunków zwierząt może stanowić argument przemawiający za tym, że jest to proces zachodzący bez udziału świadomości. Co więcej, odpowiedź organizmu na bodziec biologicznie ważny (np. reakcja zamrożenia pojawiająca się wskutek odczuwania strachu), której celem jest zapewnienie przetrwania, ma często charakter automatyczny i zachodzi bez kontroli wolicjonalnej (LeDoux, 2014). Można więc założyć, że uczenie takich reakcji również

będzie przebiegało poza świadomością. Badania w paradygmacie warunkowania strachu nie dają jednak jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie. Mimo licznych dowodów na nieświadome nabywanie bezwarunkowej reakcji strachu (np. Schultz i Helmstetter, 2010; Raio i in., 2012), niedawno przeprowadzona metaanaliza nie znalazła dowodów potwierdzających tę tezę (Mertens i Engelhard, 2020). Natomiast coraz częściej w badaniach z udziałem ludzi podkreśla się rolę instrukcji informującej wprost o zależności między bodźcami lub zdarzeniami (Mertens i in., 2018). Weidemann i współpracownicy (2016) przeprowadzili eksperyment polegający na warunkowaniu odruchu mrugania. Osoby, które podczas eksperymentu nie zostały poinformowane o związku między obrazkiem przedstawiającym kształt geometryczny a nieprzyjemnym dmuchnięciem powietrzem w oko, nie wykształciły odruchu mrugania w odpowiedzi na samą wskazówkę. Co więcej, mierzona częstość mrugania w tej grupie nie różniła się istotnie od częstości mrugania w grupie, w której związek między wskazówką a wzmocnieniem nie istniał. Natomiast w grupach, które zostały poinformowane o istnieniu lub wręcz o właściwościach relacji między bodźcami, zauważono istotnie częstsze mruganie podczas prezentacji wskazówki zapowiadającej nieprzyjemne zdarzenie. Wpływ instrukcji na poziom wykonania zadania, a tym samym na efektywność uczenia się wykazano w licznych badaniach z wykorzystaniem bodźców awersyjnych (Büchel i in., 2019; Raes i in., 2009; Mertens i in., 2021). Natomiast wiedza na temat znaczenia instrukcji w uczeniu apetytywnym, gdzie wzmocnienie ma charakter nagradzający, jest nadal bardzo ograniczona. Na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że świadomość relacji między wskazówką a nagrodą jest ważnym wskaźnikiem udanego warunkowania (Hogarth i Duka, 2006; Klucken i in. 2009). Najlepsze efekty zapewniają instrukcje, które nie są w pełni jasne (tj. podkreślają, że wzmocnienie nie występuje po każdej prezentacji wskazówki) i poprzez niejednoznaczność angażują i ukierunkowują uwagę na tę właśnie wskazówkę (van den Akker i in., 2017).

1.3 Rodzaje asocjacyjnego uczenia się

Powyżej opisane zostały właściwości szeroko pojętego uczenia się asocjacyjnego. Jednak ze względu na rodzaj zdarzeń, między którymi dochodzi do wytworzenia asocjacji, zasadniczo wyróżnia się dwa podstawowe typy tego procesu: warunkowanie klasyczne (pawłowskie) i instrumentalne.

Mechanizm warunkowania klasycznego polega na tworzeniu predykcji dotyczących występowania zdarzeń, które są dla organizmu istotne z perspektywy przetrwania.

W szczególności, organizmy uczą się tego, które wskazówki płynące ze środowiska najczęściej takie zdarzenia poprzedzają. Zjawisko to zostało po raz pierwszy zauważone i opisane przez Iwana Pawłowa (1927), który przeprowadził serię eksperymentów badających przenoszenie odruchu bezwarunkowego jakim jest zwiększona sekrecja śliny. Pawłow zaobserwował, że zwierzęta zaczynają się ślinić na dźwięk metronomu, który zapowiadał podanie pożywienia. W tym kontekście pożywienie jest bodźcem bezwarunkowym (ang. *unconditioned stimulus*, US) lub wzmocnieniem, które wywołuje reakcję bezwarunkową (ang. *unconditioned response*, UR) polegającą na zwiększonej sekrecji śliny. Z kolei dźwięk metronomu, który jest bodźcem pierwotnie neutralnym, nie wystarczającym do wywołania reakcji bezwarunkowej, poprzez wielokrotną prezentację w bliskim sąsiedztwie wzmocnienia, nabywa zdolności do uruchomienia UR, stając się bodźcem warunkowym (ang. *conditioned stimulus*, CS) lub wskazówką.

Podczas gdy istotą warunkowania klasycznego jest wytworzenie asocjacji między dwoma niepowiązаныmi ze sobą bodźcami, w warunkowaniu instrumentalnym przedmiotem uczenia się jest związek pomiędzy bodźcem lub zachowaniem a zdarzeniem pojawiającym się jako jego następstwo. Za prekursora uczenia instrumentalnego uważa się Edwarda Thorndike'a, który sformułował "prawo efektu" (1911). Prawo to zakłada, że jeżeli zachowanie nastąpiło w obecności pewnego bodźca i doprowadziło do odczuwania przyjemnych doznań, to związek ten będzie wzmacniany. I odwrotnie: im większe jest odczucie nieprzyjemnych doznań na skutek określonego zachowania, które wystąpiło w obecności innego bodźca, tym silniejsze jest osłabienie tego związku. Zgodnie z tym, Miller i Konorski (1933) stworzyli koncepcję odruchu warunkowego II typu (w odróżnieniu od pawłowowskiego odruchu I typu), który to odruch o charakterze motorycznym (uniesienie łapy psa) uzależniony jest od otrzymania nagrody (pokarmu). Metodologię badania procesów związanych z warunkowaniem instrumentalnym rozwinął Skinner (1938). Dzięki wykorzystaniu specjalnie zaprojektowanych klatek i zastosowaniu rozkładów wzmocnień, badacz uczył zwierzęta prostych zachowań, których wykonanie skutkowało otrzymaniem nagrody. Bardziej współczesne teorie dotyczące uczenia się instrumentalnego postulują dualizm tego procesu, rozróżniając między uczeniem się nawykowym (ang. *habit learning*) a uczeniem się zorientowanym na cel (ang. *goal-directed learning*) (Dickinson, 1985; Daw i in., 2011; Perez i Dickinson, 2020; Yamada i Toda, 2023). I tak uczenie się w rozumieniu Thorndike'a czy Skinnera polegające na wzmacnianiu związku bodziec-zachowanie nosi znamiona uczenia się nawykowego. Natomiast uczenie się

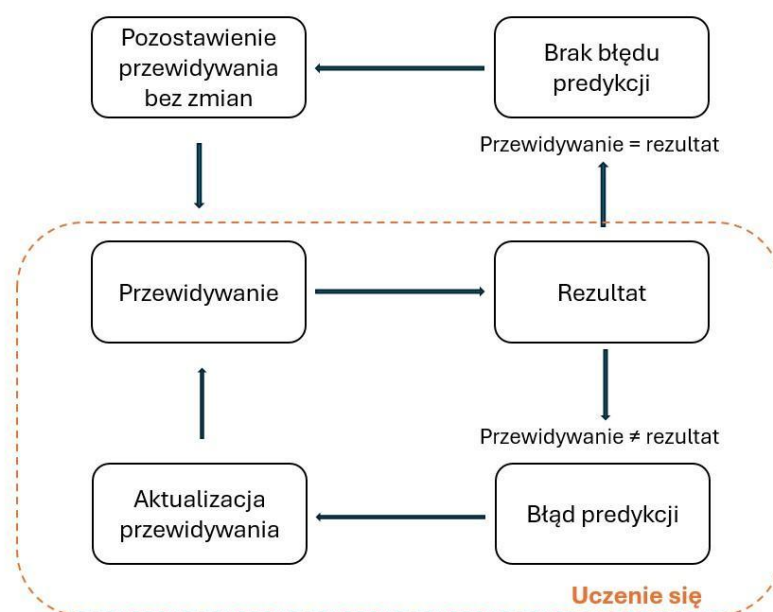
zorientowane na cel opiera się na probabilistycznej relacji zachowanie-konsekwencja oraz na ocenie stopnia, w jakim dana konsekwencja jest pożądana (Dickinson, 1985).

Warunkowanie klasyczne i instrumentalne są zazwyczaj rozpatrywane jako osobne systemy uczenia się, różniące się na poziomie psychologicznym, neuronalnym, a nawet obliczeniowym (Daw i O'Doherty, 2014). Eksperymenty na zwierzętach dowiodły, że uczenie się działań o charakterze instrumentalnym może być znacząco utrudnione przez odruchy bezwarunkowe. Na przykład, pawłowski odruch zamrożenia może przeszkadzać szczurom w wykształceniu nowego zachowania polegającego na przemieszczeniu się do innej części klatki celem uniknięcia nieprzyjemnego impulsu elektrycznego (Choi i in., 2010; Galatzer-Levy i in., 2014). Również w przypadku uczenia się w oparciu o nagrodę zwierzęta mają trudność w zahamowaniu reakcji zbliżania się do wskazówki, mimo iż reakcja ta jest negatywnie skorelowana z pojawieniem się wzmocnienia (Holland, 1979; Williams i Williams, 1969). Także u ludzi wykazano, że dominacja odruchów pawłowskich może zaburzać podejmowanie optymalnych decyzji (Algermissen i den Ouden, 2024; Degni i in., 2024). Co ciekawe, to czy w danej sytuacji zachowanie będzie pod kontrolą systemu pawłowskiego czy instrumentalnego wydaje się zależeć od kilku czynników, w tym cech indywidualnych (Galatzer-Levy i in., 2014), i stopnia w jakim organizm może sprawować kontrolę nad zmiennością środowiska i mieć realny wpływ na osiągnięcie celu (Dorfman i Gershman, 2019, Hartley i in. 2014).

Mimo, iż w efekcie warunkowania klasycznego i instrumentalnego generowane są zachowania mogące ze sobą bezpośrednio kolidować, w rzeczywistości często mamy do czynienia z sytuacjami, w których asocjacje typu pawłowskiego powstają w toku uczenia instrumentalnego. Dzieje się tak, kiedy wszystkie trzy elementy, tj. bodziec, zachowanie i konsekwencja występują ze sobą jednocześnie (Schindler i Goldberg, 2013). Na przykład, zapalenie papierosa (zachowanie) w sytuacji stresowej (bodziec) może prowadzić do redukcji stresu (wzmocnienie). Wskazówki zapowiadające nagrodę w procesie warunkowania klasycznego mogą więc wchodzić w interakcję z aktualnym stanem fizjologicznym organizmu zwiększając jego motywację do działania (Robinson i in., 2013). Proces ten leży także u podstaw licznych stanów patologicznych jak kompulsywne objadanie się (Moore i in., 2017, Robinson, Robinson i Berridge, 2014) czy uzależnienia (Berridge i Robinson, 2016). Obrazuje to sposób, w jaki wskazówki pawłowskie zwiększają motywację do działania, poprzez intensyfikowanie pożądania nagrody.

1.4 Błąd predykcji

Niezależnie od odpowiedzi na pytanie dotyczące odrębności dwóch systemów kierujących uczeniem się klasycznym i instrumentalnym, działanie obu tych procesów opiera się na tworzeniu predykcji i jest to mechanizm kluczowy dla uczenia się asocjacyjnego. W uczeniu się typu klasycznego wskazówka pierwotnie neutralna jest podstawą do antycypacji bodźca biologicznie istotnego, natomiast uczenie się typu instrumentalnego pozwala na przewidywanie określonego zdarzenia w efekcie własnego działania. Współczesne teorie psychologiczne, rozpatrując zachowanie żywych organizmów, w tym ludzi, coraz częściej podkreślają rolę zdolności mózgu do tworzenia predykcji. Przetwarzanie predykcyjne zakłada, że na podstawie przeszłych doświadczeń, w mózgu konstruowane są wewnętrzne modele, które są stale aktualizowane. Służy to lepszemu przewidywaniu i interpretowaniu nowych danych nieustannie napływających ze środowiska. Taka optyka kładzie nacisk na błąd predykcji – rozbieżności między oczekiwaniami mózgu a tym, co faktycznie się dzieje – jako kluczowy mechanizm uczenia się (Rycina 1).



Rycina 1. Schemat przedstawiający proces asocjacyjnego uczenia się wywołanego błędem predykcji. Obecność błędu predykcji powoduje konieczność aktualizacji przewidywań i ponownego porównania ich z informacją płynącą ze środowiska, czy to zewnętrznego czy wewnętrznego (rezultat). W przypadku, gdy błąd predykcji jest zerowy, uczenie się nie następuje.

Błędy predykcji możemy podzielić na błędy pozytywne i błędy negatywne. Błędy pozytywne to takie, które są popełniane, gdy wzmocnienie jest większe, niż te którego oczekiwano, a błędy negatywne odwrotnie – wzmocnienie jest słabsze niż to, którego oczekiwano. Tak zdefiniowane błędy predykcji służą ściśle określonym celom w procesie uczenia się. Mianowicie, pozytywne błędy predykcji wzmacniają siłę asocjacji między bodźcami, podczas gdy negatywne błędy predykcji tę siłę osłabiają. Idąc dalej, jeżeli rozpatrzemy dodatkowo kontekst uczenia się, możemy mówić o walencji błędów predykcji, czyli ich znaku emocji. Podczas uczenia się w oparciu o pozytywne, nagradzające wzmocnienia, mamy do czynienia z apetytywnym błędem predykcji, a podczas uczenia się przez wzmocnienia negatywne, o charakterze kary, mówimy o awersyjnym błędzie predykcji (Iordanova, 2021).

Zainteresowanie badaczy mechanizmem działania błędów predykcji stale rośnie. Jak dotąd dowiedziono, że błędy predykcji mogą ukierunkowywać uwagę na zdarzenia nieoczekiwane, a co za tym idzie potencjalnie mające większe znaczenie biologiczne (Bissonette i Roesch, 2016), uaktualniają wartość motywacyjną bodźców (den Ouden i in., 2012) i sprzyjają zmianom neuronalnym na poziomie synaptycznym, szczególnie w obrębie struktur układu dopaminergicznego i ciała migdałowatego (Saponati i Vinck, 2023).

1.5 Modele asocjacyjnego uczenia się

Dzięki rozwojowi inżynierii komputerowej i różnych teorii uczenia, predykcja stała się konceptem mierzalnym, a błąd predykcji znalazł się w centrum zainteresowania badaczy jako potencjalna siła napędzająca uczenie się.

1.5.1 Model Rescorli-Wagnera

Jednym z najbardziej wpływowych modeli uczenia się asocjacyjnego w historii psychologii jest model zaproponowany przez Roberta Rescorlę i Allana Wagnera (1972). Model uczenia się Rescorli-Wagnera (RW) stanowi matematyczną operacjonalizację procesów zachodzących podczas warunkowania klasycznego, a co za tym idzie wnosi znaczący wkład w wiedzę dotyczącą powstawania asocjacji.

Bodaj najważniejszym założeniem modelu RW jest przedstawienie uczenia się jako funkcji zaskoczenia. Oznacza to, że uczenie się jest uzależnione od wielkości tak zwanego błędu predykcji, czyli różnicy pomiędzy wzmocnieniem oczekiwanym a rzeczywistym.

Im większy jest błąd predykcji (zaskoczenie), tym większe tempo z jakim przebiega uczenie się. Konsekwencją uczenia się jest wzrost siły asocjacji między CS i US. Siła asocjacji rozumiana jest tu jako miara z jaką CS sygnalizuje pojawienie się US. A więc na początku uczenia CS ma niewielką lub żadną wartość predykcyjną. W wyniku powtarzanych prób zdolność CS do przewidywania US poprawia się, a błąd predykcji maleje. Ostatecznie zwierzę uczy się, że CS jest doskonałym predyktorem US, a dalsze uczenie się nie następuje.

Model Rescorli-Wagnera zyskał popularność, ponieważ w sposób jasny i ilościowy opisuje przebieg uczenia się w czasie. Wprowadzając koncepcję błędu predykcji, wyjaśnia proces uczenia się napędzany przez nieoczekiwane zdarzenia. Ponadto, model sformułowany przez Rescorlę i Wagnera dokładnie przewiduje różne zjawiska związane z uczeniem się, takie jak blokowanie (Kamin, 1969), zahamowanie tworzenia asocjacji między bodźcem neutralnym a wzmocnieniem w obecności innego bardziej wyraźnego bodźca neutralnego (ang. *overshadowing*) (Reynolds, 1961) czy wygaszanie (Rescorla i Wagner, 1972).

Warto też wspomnieć, że mimo nieocenionej wartości i aktualności, model ma pewne ograniczenia. Najczęstsza krytyka odnosi się do relacji czasowej pomiędzy CS i US. Dane eksperymentalne wskazują, że zwierzęta potrafią uczyć się odległości czasowej między bodźcami, co przejawia się występowaniem reakcji bezwarunkowej często w momencie, w którym spodziewane jest otrzymanie wzmocnienia (Delamater i Holland, 2008). Model RW nie uwzględnia jednak tej informacji.

1.5.2 Model uczenia się różnic czasowych

Odpowiedzią na powyższe trudności może być metoda różnic czasowych (ang. *temporal difference*, TD) (Sutton, 1988; Sutton i Barto, 2018), stanowiąca niejako rozwinięcie modelu Rescorli-Wagnera.

Podobnie jak w modelu RW, tak i w modelu uczenia się TD nabywanie asocjacji zachodzi poprzez interakcję ze środowiskiem i jest motywowane wielkością błędu predykcji, tu zwanego błędem różnicy czasowej. Jednak w odróżnieniu od modelu RW, który zakłada uczenie się z próby na próbę, tu predykcje są aktualizowane w sposób ciągły. Oznacza to, że pojedynczą próbę możemy przedstawić w formie szeregu czasowego, a dla każdego punktu czasowego w obrębie tej próby oszacować błąd różnicy czasowej i funkcję wartości, czyli sumę wszystkich przyszłych wzmocnień spodziewanych od momentu, dla którego wykonywane jest szacowanie do końca tej próby. Funkcja wartości jest ważona współczynnikiem dyskonta,

a więc im bliżej do spodziewanego wzmocnienia (w praktyce – im bliżej końca danej próby) tym większą wagę otrzymuje szacowana funkcja wartości. Różnica między modelem RW a modelem uczenia się TD dotyczy również sposobu wyliczania błędu predykcji. Podczas gdy błąd predykcji w rozumieniu modelu RW stanowi różnicę między oczekiwaniem wzmocnienia i stanem faktycznym, w metodzie TD jest to różnica między sumą otrzymanego i spodziewanego wzmocnienia w danym momencie a wzmocnieniem spodziewanym w kolejnym kroku czasowym.

Proces uczenia się ujęty w ten sposób pozwala organizmowi dostosowywać swoje oczekiwania nie tylko na podstawie informacji o wystąpieniu wzmocnienia, ale także informacji o czasie, w którym to wzmocnienie się pojawi. Dzięki takiemu zabiegowi predykcje są dokładniejsze, szczególnie gdy wzmocnienie następuje z opóźnieniem, a model może uwzględniać uczenie się w bardziej złożonych, ustrukturyzowanych czasowo środowiskach.

1.5.3 Model hierarchicznego filtra Gaussa jako przedstawiciel podejścia bayesowskiego

Odmienne spojrzenie na modelowanie procesów uczenia się asocjacyjnego oferuje podejście bayesowskie. Ujęcie bayesowskie wpisuje się w ramy paradygmatu uczenia się opartego na modelu (ang. *model-based learning*), w przeciwieństwie do dwóch powyżej opisanych modeli, które nie zakładają żadnej struktury środowiska *a priori* (ang. *model-free*), a uczenie się jest efektem kolejnych prób i błędów.

Hierarchiczny filtr Gaussa (ang. *Hierarchical Gaussian Filter*, HGF), zaproponowany przez Christopha Mathysa i współpracowników (2011, 2014), jest modelem bayesowskim, który wyjaśnia uczenie się w warunkach niepewności wykorzystując w tym celu zhierarchizowaną strukturę przetwarzania informacji. Model HGF może więc składać się z wielu poziomów, z których każdy modeluje konkretny aspekt niepewności w otoczeniu. Na przykład niższe poziomy mogą modelować szybko zmieniające się dane wejściowe o charakterze sensorycznym (np. zmieniający się sygnał), podczas gdy wyższe poziomy modelują wolniejsze, bardziej abstrakcyjne przekonania na temat zmienności lub niezawodności sygnału wejściowego. Na każdym poziomie stworzonej hierarchii stany ewoluują w czasie zgodnie z błędzeniem losowym o rozkładzie Gaussa, a aktualizacja stanów przebiega w oparciu o nowe dane sensoryczne i stan modelu wyższego poziomu. Agent, czyli podmiot, który uczy się asocjacji i podejmowania decyzji, stale udoskonala swoje przekonania

zarówno na temat środowiska, jak i tego, w jaki sposób te przekonania powinny zostać skorygowane w świetle nowych dowodów.

Mocną stroną modelu HGF jest jego elastyczność. HGF uwzględnia indywidualne różnice w uczeniu się, umożliwiając agentom łatwe dostosowywanie się do zmieniającego się środowiska. Na przykład w środowiskach, w których zachodzą gwałtowne zmiany agent może szybciej dopasowywać swoje przekonania, lub spowalniać je, gdy świat staje się bardziej przewidywalny. Hierarchiczna struktura systemu jaką proponuje model HGF pozwala więc uchwycić pewną dynamikę z jaką może przebiegać proces uczenia się i pozwala zrozumieć, w jaki sposób różne osoby mogą inaczej reagować na ten sam zestaw bodźców.

1.6 Ciało migdałowe

Ciało migdałowe jest strukturą położoną podkorowo w płatach skroniowych. Mimo niewielkich rozmiarów, nie jest ono jednorodną masą komórkową, ale składa się z kilkunastu jąder. Sposób organizacji komórek nerwowych wewnątrz ciała migdałowego, połączenia między poszczególnymi jądrami a resztą mózgu i ich funkcje są zachowane u różnych gatunków zwierząt (Janak i Tye, 2015), co każe sądzić, że te terytorialnie odrębne skupiska neuronów mają istotne znaczenie biologiczne.

1.6.1 Anatomia ciała migdałowego

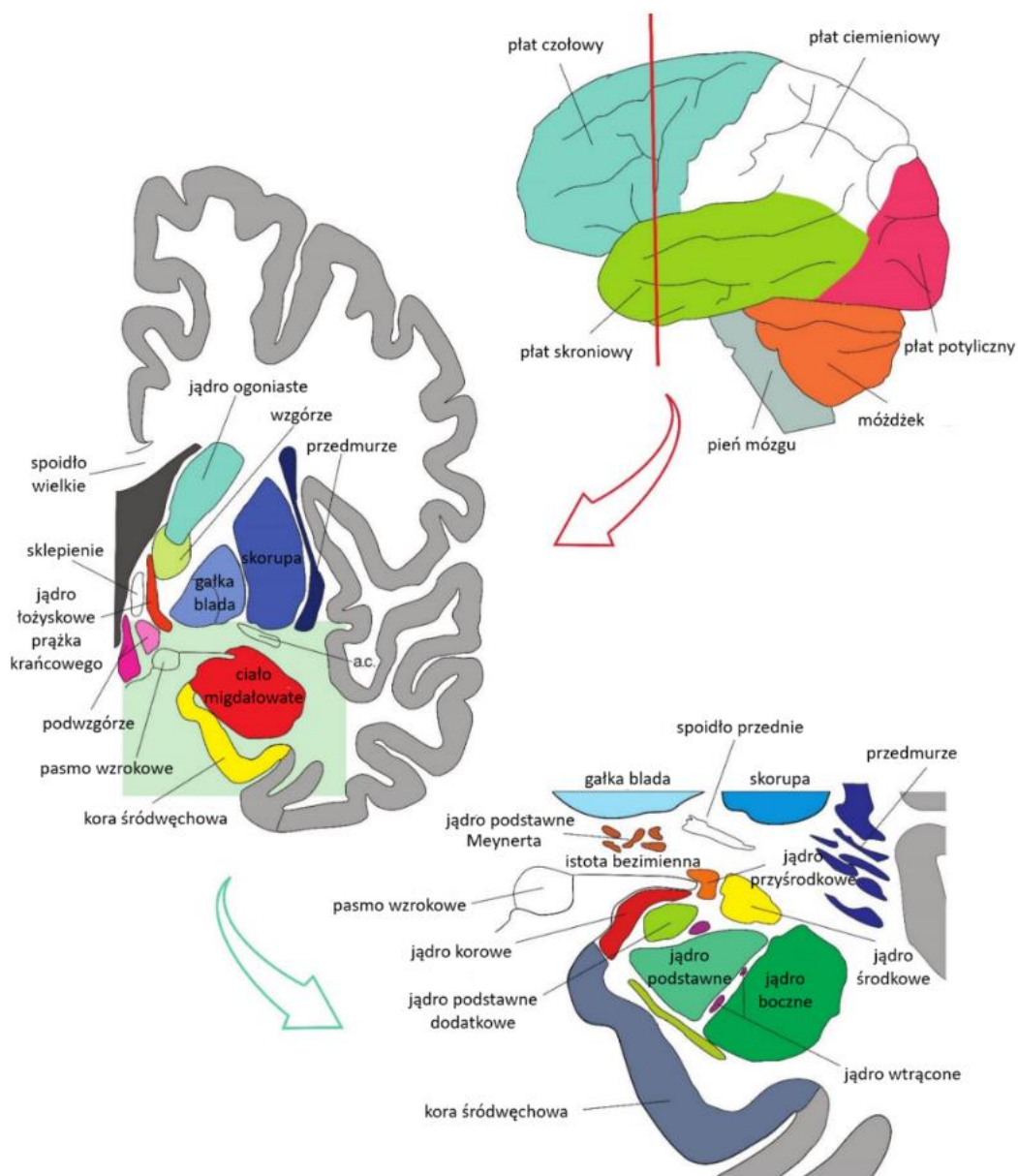
Ciało migdałowe współtworzy co najmniej 13 jąder, które na podstawie różnic w morfologii i fizjologii komórek nerwowych można dla uproszczenia podzielić na dwa kompleksy: podstawno-boczny (ang. *basolateral amygdala*, BLA) i środkowo-przyśrodkowy (ang. *centromedial amygdala*, CMA) (np. Brockett i in., 2021, LeDoux, 2007), choć w literaturze spotykane są także podziały na cztery (Sah i in., 2003) i pięć (np. Beyeler i Dabrowska, 2020) części (Rycina 2).

Kompleks podstawno-boczny składa się z jądra bocznego (ang. *lateral nucleus*), podstawnego (ang. *basal nucleus*) i dodatkowego podstawnego (ang. *accessory basal nucleus*). Każde z tych jąder może być dalej podzielone na mniejsze segmenty. Zgodnie ze zwyczajowym myśleniem o podziale ciała migdałowego, ten kompleks określa się jako ewolucyjnie młodszy. Ma to związek z morfologią komórek nerwowych BLA, która przypomina tę obserwowaną w komórkach nerwowych kory. Znakomita większość neuronów tworzących

BLA to neurony pobudzające należące do układu glutaminergicznego. Pozostała niewielka frakcja komórek nerwowych to hamujące interneurony GABA-ergiczne zaangażowane w lokalne sieci neuronalne służące komunikacji i przetwarzaniu informacji w obrębie ciała migdałowatego (Beyeler i Dabrowska, 2020). Kompleks BLA, a przede wszystkim jądro boczne, otrzymuje rozliczne połączenia z obszarów kory sensorycznej i wzgórza, które zapewniają dostęp do informacji słuchowej, wzrokowej, somatosensorycznej (w tym nocyceptywnej), smakowej i węchowej. Ponadto, informacje polimodalne są przesyłane do BLA z obszarów kory czołowej i asocjacyjnej, przy czym ich głównym odbiorcą jest jądro podstawne. Wreszcie, kompleks podstawno-boczny jest silnie połączony ze strukturami związanymi z zapamiętywaniem i przechowywaniem wspomnień, jak hipokamp i okolice okołowęchowe, a połączenia te biegną w obu kierunkach (LeDoux, 2007). Wśród ważnych połączeń wychodzących wymienia się jeszcze te biegnące do jądra półleżącego, stanowiącego część brzuszno-prążkowiego. Dodatkowo, jądro podstawne kompleksu BLA wysyła połączenia kory czołowej, choć połączenia w tym kierunku są mniej liczne niż w kierunku przeciwnym (Sah i in., 2003).

Grzbietowo-przyśrodkową część ciała migdałowatego zajmuje kompleks środkowo-przyśrodkowy. W jego skład wchodzi jądro środkowe (ang. *central nucleus*) i jądro przyśrodkowe (ang. *medial nucleus*), aczkolwiek niektórzy autorzy wymieniają tu także część jądra łożyskowego prążka krańcowego (ang. *bed nucleus of stria terminalis*) (Sah i in., 2003) czy jądro korowe (ang. *cortical nucleus*) (LeDoux, 2007). Jest to ewolucyjnie starsza część ciała migdałowatego, która może mieć pochodzenie prążkowiego, jako że podobnie do prążkowiego, główną grupę neuronów wychodzących stanowią tu komórki GABAergiczne (Swanson i Petrovich, 1998). Kompleks CMA także otrzymuje liczne połączenia z okolic sensorycznych (somatosensorycznych, w tym nocyceptywnych, węchowych i smakowych), przy czym informacje te płyną głównie z obszarów podkorowych w pniu mózgu. Docierają tu także połączenia z opuszki węchowej i kory czołowej (LeDoux, 2007). Tak, jak jądro boczne wydaje się pełnić funkcję “wrót” do ciała migdałowatego, tak o jądrze centralnym można myśleć w kategoriach miejsca ujścia informacji. Struktura ta wysyła połączenia do podwzgórza, jądra łożyskowego prążka krańcowego i wszystkich części pnia mózgu: śródmózgowia, mostu i rdzenia przedłużonego. Ważne projekcje skierowane są także do grup neuronów monoaminergicznych i cholinergicznych modulujących aktywność nawet odległych obszarów mózgu (LeDoux, 2007, Sah i in., 2003).

Należy także wspomnieć, że kompleksy BLA i CMA są również ze sobą ściśle połączone, co świadczy o intensywnym przetwarzaniu informacji zanim opuści ona ciało migdałowate (LeDoux, 2007, Sah i in., 2003).



Rycina 2. Położenie i budowa ludzkiego ciała migdałowatego. Źródło: „Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala”, G. Šimić i in., 2021, *Biomolecules*, 11(6), s. 15 (DOI: 10.3390/biom11060823). CC BY 4.0. Zaadaptowane za zgodą MDPI.

1.6.2 Funkcje i czynniki modulujące aktywność ciała migdałowatego

Ciało migdałowate pełni istotną rolę w regulowaniu zachowań, odpowiadając za różnorodne funkcje. Dotychczas zostało powiązane z rozpoznawaniem emocji i różnymi aspektami zachowań społecznych (Adolphs, 2010), uczeniem się przez asocjacje, zarówno w kontekście awersyjnym jak i apetytywnym (Janak i Tye, 2015; LeDoux, 2007, 2014; Murray, 2007), tworzeniem i modulacją śladów pamięciowych (Chau i Galvez, 2012; Janak i Tye, 2015), procesami związanymi z uwagą (Holland i Gallagher, 1999) czy podejmowaniem decyzji (Seymour i Dolan, 2008; Wassum, 2022). Dzięki połączeniom wchodzącym, które dostarczają informacji sensorycznych i połączeniom wychodzącym do struktur kierujących zachowaniem, a szczególnie reakcjami mimowolnymi, ciało migdałowate bierze także udział w generowaniu odpowiedzi emocjonalnej poprzez koordynację reakcji fizjologicznych (LeDoux, 2007). Choć, jak wynika z powyższej listy, ciało migdałowate pełni liczne i bardzo różne funkcje, to impulsem, który te procesy wyzwala jest najczęściej bodziec afektywny.

Historycznie, funkcje ciała migdałowatego były szczególnie mocno związane z emocjami negatywnymi, takimi jak strach. Źródłem tego silnie eksplorowanego kierunku badań mogą być obserwacje poczynione już w latach 30 ubiegłego wieku, kiedy to opisano zachowanie małp po uszkodzeniu przyśrodkowej części płata skroniowego, w tym ciała migdałowatego. Zachowanie tych zwierząt nacechowane było brakiem strachu wobec bodźców, które u zdrowych osobników taką reakcję wywołują, ograniczoną ekspresją mimiczną czy też otępieniem emocjonalnym (Klüver i Bucy, 1939). Podobne objawy opisano u osób z syndromem Urbach-Wiethe, którego przyczyną jest zwapnienie ciała migdałowatego (Koen i in., 2016). Te obserwacje stały się inspiracją do dalszych badań nad strachem i jego warunkowaniem. Rola ciała migdałowatego w nabywaniu asocjacji między bodźcami neutralnymi a bodźcami zagrażającymi została potwierdzona u wielu gatunków zwierząt w licznych badaniach (LeDoux, 2014). Co więcej, wykazano atypową aktywność tejże struktury w licznych stanach patologicznych związanych z przetwarzaniem negatywnych emocji. Wielu autorów wiąże hiperaktywność ciała migdałowatego z zaburzeniami takimi jak lęk społeczny (np. Straube i in., 2004, Evans i in., 2008), stres pourazowy (np. Bryant i in., 2008; Neumeister i in., 2018) czy depresja (np. Suslow i in., 2010; Klug i in., 2024).

Dziś wiemy, że funkcje ciała migdałowatego nie sprowadzają się tylko do przetwarzania emocji negatywnych, ale również związane są odczuwaniem przyjemności, wywołanym

na przykład nagrodą w formie pokarmu czy pobudzeniem seksualnym (Sescousse i in. 2013). Meta-analzy badań z udziałem ludzi wykazały wręcz porównywalną aktywność ciała migdałowatego w odpowiedzi na bodźce negatywne i pozytywne (Costafreda i in., 2008; Sergerie i in., 2008), chociaż porównania pomiędzy poszczególnymi emocjami dały już rozbieżne rezultaty. Costafreda i in. (2008) zauważyli, że prawdopodobieństwo aktywacji ciała migdałowatego przez strach i wstręt jest wyższe niż prawdopodobieństwo aktywacji tej struktury przez bodźce wywołujące szczęście. Natomiast według meta-analzy przeprowadzonej przez Sergerie i in. (2008) silniejsza aktywność ciała migdałowatego powodowana była odczuwaniem szczęścia w porównaniu do strachu czy wstrętu.

Wspomniane analizy wnoszą do naszej wiedzy o funkcjonowaniu ludzkiego ciała migdałowatego także ciekawe obserwacje dotyczące modalności bodźców. Jak może wynikać z opisanych powyżej połączeń, ciało migdałowate otrzymuje wszystkie informacje sensoryczne, niezależnie od tego, jakim kanałem są one przekazywane. A zatem, nie powinno ono reagować wybiórczo na bodźce o określonej modalności. Rzeczywiście, wnioski z analizy dotychczasowych badań potwierdzają, że struktura ta reaguje na wszystkie bodźce zewnętrzne (słuchowe, wzrokowe, audio-wizualne i węchowo-smakowe). Po drugie, bodźce zewnętrzne okazują się silniejszym predyktorem aktywności w ciele migdałowatym niż bodźce wewnętrzne, rozumiane jako stany emocjonalne wywołane wspomnieniami autobiograficznymi czy odtwarzanymi scenariuszami. Po trzecie, spośród wymienionych modalności, najsilniejszą odpowiedź zdają się wywoływać bodźce węchowo-smakowe (Costafreda i in. 2008). W innym badaniu, w którym do meta-analzy włączono tylko badania stosujące bodźce o modalności wzrokowej, wykazano, że to ludzkie twarze, w porównaniu do afektywnych obrazków czy słów, w największym stopniu stymulują ciało migdałowate (Sergerie i in., 2008). Idąc o krok dalej, Watanabe i in. (2013) udowodnili, że bodziec społeczny w postaci ekspresji mimicznej nie tylko aktywuje ciało migdałowate, ale może wręcz ułatwiać proces uczenia się. Duże znaczenie może mieć także czynnik dynamiczności bodźca. Badania nad tym zagadnieniem dostarczają dowodów na to, że obserwacja dynamicznych ekspresji twarzy, w porównaniu do ekspresji statycznych, może szczególnie aktywizować ciało migdałowate (LaBar i in., 2003; Rymarczyk i in., 2018, 2019, Sato i in., 2004).

Warto także zwrócić uwagę na problem lateralizacji obecny w badaniach z udziałem ludzi. Podczas gdy w eksperymentach przeprowadzanych na zwierzętach manipulacje aktywnością neuronalną są zazwyczaj wykonywane obustronnie, badania obrazowania mózgu

ludzkiego umożliwiają swobodną obserwację różnic w zakresie funkcjonowania struktur mózgowych położonych w lewej i prawej półkuli. Takie zróżnicowanie wyraźnie cechuje aktywność ludzkiego ciała migdałowatego. Meta-analiza badań fMRI i PET wykazała, że istotnie więcej eksperymentów donosi o aktywności lewego ciała migdałowatego (Baas i in., 2004). Wyniki uzyskane przez Wager i in. (2003) także dowodzą silniejszego zaangażowania lewego ciała migdałowatego w przetwarzanie bodźców emocjonalnych, szczególnie tych awersyjnych. Nie jest to spójne z hipotezą walencji, według której półkula lewa miałaby być aktywowana przez emocje pozytywne, a półkula prawa przez emocje negatywne (Ross, 2021). Rozbieżność ta może być przynajmniej częściowo wyjaśniona przez takie zmienne modulujące jak świadome vs. nieświadome przetwarzanie informacji (Morris i in., 1998), rodzaj bodźców (semantyczne vs. niesemantyczne) (Phelps i in., 2001), czy charakterystyka czasowa bodźca (Markowitsch, 1999).

Na koniec, warto rozpatrzyć kwestię wpływu samej procedury uczenia się na aktywność mózgu. Niewątpliwie uczenie się klasyczne i instrumentalne są w wielu aspektach do siebie podobne. Mimo to, z dotychczasowych badań wynika, że te dwa procesy mogą w dużym stopniu polegać na różnych strukturach mózgowych (Daw i O'Doherty, 2014). Dotyczy to także ciała migdałowatego. Aktywność tej struktury jest często obserwowana w badaniach opartych na warunkowaniu klasycznym, ale doniesienia płynące z badań wykorzystujących paradygmat uczenia się instrumentalnego są niespójne. Meta-analiza badań fMRI nad uczeniem się wzmacnianym bodźcami apetytywnymi z udziałem ludzi wykazała sygnał błędu predykcji we wzgórzu i ciele prążkowym, przy czym bezpośrednio porównanie badań w paradygmacie uczenia się klasycznego do badań w paradygmacie uczenia się instrumentalnego ujawniło dodatkowo obustronną aktywację w grzbietowej części ciała migdałowatego. Odwrotny kontrast (tj. uczenie się instrumentalne > uczenie się klasyczne) ujawnił aktywność jądra ogoniastego (Chase i in., 2015). Taki rezultat może oznaczać, że ciało migdałowe jest szczególnie ważne dla procesów zachodzących podczas nabywania asocjacji między dwoma bodźcami, ale już nie jest niezbędne dla uczenia się związku między zachowaniem a jego konsekwencją. Corlett i in. (2022) poszerzyli zakres meta-analzy o badania nad sygnałem błędu predykcji w kontekście awersyjnym. Wyniki, które uzyskali, były zgodne z poprzednią meta-analizą: odpowiedź ciała migdałowatego była powiązana z uczeniem się klasycznym, podczas gdy uczenie się typu instrumentalnego okazało się niezależne od aktywności w tej strukturze. Bezpośredni kontrast między obydwoimi typami uczenia się wskazał ciało migdałowe jako obszar różnicujący te dwa procesy. Dodatkowo, autorzy przeanalizowali

wpływ walencji błędu predykcji (apetytywny versus awersyjny) na aktywność mózgu, stwierdzając, że oba rodzaje uczenia się w jednakowym stopniu polegają na zaangażowaniu ciała migdałowatego. Natomiast problemem, jaki wyłania się z tych badań, jest dysproporcja procedur apetytywnych i awersyjnych stosowanych w paradygmatach uczenia się klasycznego i instrumentalnego. Mianowicie, badania w paradygmacie uczenia się klasycznego skupiają się przede wszystkim na uczeniu się awersyjnym (np. warunkowaniu strachu), a badania w paradygmacie uczenia się instrumentalnego na uczeniu się apetytywnym, co prowadzi do nadreprezentacji badań określonego typu i trudności z przeprowadzeniem rzetelnych porównań.

Zważywszy więc na wyżej wymienione ograniczenia, w ramach niniejszej pracy przeprowadzone zostały dwa osobne eksperymenty: jeden wykorzystujący procedurę uczenia się typu klasycznego i drugi - procedurę uczenia się typu instrumentalnego. Dodatkowo, w każdym z dwóch eksperymentów uwzględnione zostało zarówno uczenie się apetytywne, jak i awersyjne.

1.6.3 Ciało migdałowate a uczenie się sterowane błędami predykcji

Wprowadzenie teorii uczenia się do neuronauki i badań nad warunkowaniem stawia nowe pytania i cele. Jednym z istotniejszych wydaje się poznanie funkcjonalnej organizacji ciała migdałowatego w kontekście błędów predykcji będących “motorem” uczenia się przez asocjacje.

Asocjacyjne uczenie się przez wzmacnianie awersyjne

Ciało migdałowate jest niezwykle ważnym ośrodkiem dla prawidłowego przebiegu procesu asocjacyjnego uczenia się, choć wiedza na temat udziału tej struktury w sygnalizowaniu błędu predykcji jest wciąż niewielka i pochodzi głównie z badań nad warunkowaniem strachu. Badania prowadzone na gryzoniach wskazują na szczególnie ważny udział części podstawno-bocznej ciała migdałowatego w tym procesie (Jordanova i in., 2021; Sepahvand i in., 2023). Bezspornych dowodów na poparcie hipotezy o udziale kompleksu BLA w formowaniu awersyjnych asocjacji dostarczyli Johansen i in. (2010), którzy wykazali, że optyczna stymulacja neuronów układu glutaminergicznego części bocznej ciała migdałowatego jest wystarczająca do uwarunkowania reakcji zamierania u szczurów (ang. *freezing*).

Jako że jądra podstawne i boczne biorą czynny udział w uczeniu się wzmacnianym bodźcami awersyjnymi, a proces ten jest intensyfikowany za pośrednictwem błędów predykcji, kompleks BLA jest również strukturą potencjalnie zaangażowaną w sygnalizowanie błędów predykcji podczas nabywania asocjacji. Rzeczywiście, zgromadzona dotychczas wiedza płynąca z porównania odpowiedzi neuronalnej BLA na wzmocnienia oczekiwane i nieoczekiwane, zdaje się to potwierdzać. Okazuje się bowiem, że to właśnie wzmocnienia, które nie są w pełni spodziewane aktywują neurony kompleksu BLA w większym stopniu niż wzmocnienia, które następują po wskazówce w każdej próbie (Belova i in., 2007, Yau i in., 2021).

Badania nad udziałem części podstawno-bocznej ciała migdałowatego w sygnalizowaniu błędów predykcji dostarczają również dowodów na aktywność tego obszaru w odpowiedzi na nieoczekiwane pominięcie wzmocnienia awersyjnego. Przykładowo, McHugh i in. (2014) bezpośrednio wykazali, że pominięcie oczekiwanego bodźca awersyjnego, takiego jak nieprzyjemne drażnienie prądem, związane jest ze spadkiem aktywności neuronów zlokalizowanych w kompleksie BLA poniżej poziomu bazowego.

Według najnowszych doniesień naukowych, molekularny mechanizm działania błędu predykcji może być związany z aktywnością receptorów NMDA. Williams-Spooner i in. (2022) wykazali, że zablokowanie aktywności receptora NMDA w BLA zakłóca nabywanie warunkowej reakcji zamierania u gryzoni, ale tylko pod warunkiem, że awersyjny bodziec wzmacniający (w tym przypadku drażnienie prądem) jest nieoczekiwany.

Podsumowując, wydaje się, że zdolność BLA do kodowania zarówno pozytywnych, jak i negatywnych błędów predykcji podczas asocjacyjnego uczenia się przez wzmocnienia awersyjne pozwala mu odgrywać ważną rolę w aktualizowaniu siły asocjacji między wskazówką a nieprzyjemnym bodźcem wzmacniającym, gwarantując, że zachowanie pozostanie elastyczne i łatwo adaptowalne do zmian dynamicznie zachodzących w środowisku.

Asocjacyjne uczenie się przez wzmacnianie apetytywne

Zdecydowanie mniej uwagi poświęcono funkcjom ciała migdałowatego podczas uczenia się apetytywnego. Badania nad uczeniem się przez wzmocnienia pozytywne podkreślają rolę części środkowo-przyśrodkowej ciała migdałowatego w tym procesie. Parkinson i in. (2000) wykazali, że lezja jądra środkowego, ale nie kompleksu podstawno-boczno, upośledza nabywanie warunkowej reakcji zbliżenia do wskazówki skojarzonej

ze wzmocnieniem apetytywnym. O udziale jądra centralnego w apetytywnym uczeniu się świadczą również wyniki obrazowania molekularnego przeprowadzone po treningu preferencji miejsca w klatkach Intellicage. Mianowicie, u gryzoni, które wykształciły preferencję, wobec tego rogu klatki, w którym umieszczony był bodziec apetytywny (roztwór sacharozy), obserwowano zwiększoną ekspresję genu *c-Fos*, będącego markerem uczenia się i plastyczności synaptycznej (Knapska i in. 2006, 2007; Lebitko i in. 2020). Ponadto, zahamowanie aktywności enzymatycznej metaloproteinazy macierzy 9, której funkcje wiązane są z plastycznością synaptyczną, procesami uczenia się i zapamiętywania, skutkowało upośledzeniem uczenia się apetytywnego, ale nie awersyjnego (Knapska i in., 2013).

W świetle powyższych danych poszukiwania neuronalnych korelatów apetytywnego błędu predykcji także skupiły się wokół części środkowo-przyśrodkowej ciała migdałowatego. Holland i Gallagher (2006) w serii eksperymentów pokazali, że uszkodzenie jądra środkowego powoduje trudności szczurów w uczeniu się napędzanym przez zaskoczenie, ale pozostaje bez większego wpływu na nabywanie asocjacji, które jest dla zwierząt bardziej przewidywalne. Co więcej, dowiedziono, że połączenia z jądra centralnego do istoty czarnej są zaangażowane w sygnalizowanie błędów predykcji związanych z pominięciem oczekiwanej nagrody (Lee i in., 2010). Te obserwacje mogą świadczyć o znaczeniu kompleksu jąder środkowego i przyśrodkowego dla kodowania negatywnego błędu predykcji w apetytywnym uczeniu się.

Błąd predykcji a aktywność ciała migdałowatego w badaniach z udziałem ludzi

Zastosowanie metodologii obrazowania rezonansem magnetycznym dało nam możliwość obserwowania aktywności ciała migdałowatego podczas asocjacyjnego uczenia się ludzi. Systematyczny przegląd badań naukowych odpowiadających na pytanie o neuronalne korelaty warunkowania strachu u ludzi zdaje się potwierdzać udział ciała migdałowatego w tym procesie (Büchel i Dolan, 2000; Sehlmeier i in., 2009, ale patrz też: Fullana i in., 2016). Zgodne z literaturą zwierzęcą są również obserwacje dotyczące słabszej reakcji ciała migdałowatego na spodziewane versus niespodziewane bodźce awersyjne (Dunsmoor i in., 2008; Knight i in., 2010). Niestety, mimo niesłabnącego zainteresowania tym tematem, wiedza odnośnie funkcji poszczególnych części ciała migdałowatego jest wciąż mocno ograniczona. Kolejne badania ujawniają nowe informacje o przypuszczalnej roli BLA i CMA podczas asocjacyjnego uczenia się ludzi. Na przykład wykazano, że kompleks BLA jest wrażliwy na oczekiwanie bodźca awersyjnego w postaci drażnienia prądem, co przejawia się aktywnością tego obszaru podczas ekspozycji na wskazówkę skojarzoną ze wzmocnieniem awersyjnym, jak i słabszą

aktywnością w reakcji na pominięcie mniej spodziewanego, w porównaniu do bardziej spodziewanego, wzmocnienia awersyjnego (Michely i in., 2020). Z kolei Eipper i in. (2012), posługując się paradygmatem blokowania, dowiedli, że część boczna ciała migdałowego jest podatna na wartość predykcijną awersyjnych bodźców warunkowych. Wreszcie, Klumpers i in. (2015) wykazali upośledzoną zdolność wytwarzania warunkowego odruchu zaskoczenia u ludzi z ogniskową obustronną zmianą BLA.

Wychodząc poza paradygmat warunkowania strachu, wykazano również wrażliwość ciała migdałowego na awersyjne wzmocnienia pokarmowe. Co ciekawe stwierdzono, że sygnał BOLD koreluje pozytywnie z błędem predykcji podczas uczenia się asocjacji między bodźcem neutralnym a awersyjnym (niesmacznym płynem), ale w części przyśrodkowej ciała migdałowego, a nie podstawno-bocznej (Prevost i in. 2013, Pauli i in. 2015). Wyniki te wskazują więc na potencjalną rolę CMA również w uczeniu się awersyjnym.

Uczenie się wzmacniane bodźcami węchowymi i smakowymi, ale o pozytywnej walencji, również aktywuje kompleks jąder środkowego i przyśrodkowego. Na przykład, sygnał BOLD w CMA wzrastał w odpowiedzi na wskazówki, które były skojarzone z przyjemnym zapachem (Gottfried i in., 2002) i słodkim płynem (O'Doherty i in., 2002). Korelaty błędu predykcji podczas uczenia się skojarzeń między neutralnym, abstrakcyjnym bodźcem wzrokowym a bodźcem smakowym także zostały znalezione w kompleksie CMA (Prevost i in., 2013). Dodatkowo, obserwowano spadek aktywności CMA na skutek obniżania wartości przewidywanej nagrody (Gottfried i in., 2003). Należy jednak nadmienić, że są prace, które wiążą apetytywny błąd predykcji ze zwiększonym sygnałem BOLD w części podstawno-bocznej (Prévost i in., 2012), choć bodźce wzmacniające w tym badaniu miały charakter finansowy.

Jak wynika z przytoczonej literatury, liczba badań nad zaangażowaniem poszczególnych części ciała migdałowego w proces asocjacyjnego uczenia się u ludzi jest wciąż niewielka, a wyniki nie zawsze są spójne. Warto też podkreślić, że takie badania wiążą się licznymi wyzwaniem, z których być może jednym z najtrudniejszych jest wybór odpowiedniego podziału ciała migdałowego na obszary zainteresowania (Bielski i in. 2016; Kolada i in., 2017).

1.7 Przegląd dostępnych metod parcelacji ciała migdałowatego

Obrazowanie funkcjonalnym rezonansem magnetycznym wiele wniosło do naszej wiedzy na temat mechanizmów działania mózgu i jest niezwykle cennym narzędziem badawczym. Jednak, jak każda metoda, ma swoje ograniczenia. Mimo dość dobrej rozdzielczości przestrzennej, obraz funkcjonalny mózgu wykonany w skanerze o standardowej mocy 3 Tesli, nie pozwala na swobodną obserwację granic poszczególnych jąder wchodzących w skład tak niewielkiej struktury jak ciało migdałowate. W związku z tym, aby badać funkcje poszczególnych jąder czy ich kompleksów, badacze wykorzystują różne metody parcelacji tej struktury. Metody te można zaliczyć do jednej z dwóch grup: tych opartych na anatomicznych charakterystykach wybranych obszarów i tych opartych na ich funkcjonalnych właściwościach.

Metody anatomiczne mogą wykorzystywać fakt, że poszczególne obszary w obrębie danej struktury mózgowej różnią się w zakresie cytoarchitektoniki, topografii lub połączeń strukturalnych. Właściwości cytoarchitektoniczne, takie jak ilość, gęstość i położenie różnych rodzajów komórek nerwowych, wykorzystali Amunts i in. (2005), którzy przeprowadzili analizę *post mortem* wyodrębniając trzy strukturalnie różne obszary ciała migdałowatego: podstawno-boczne, środkowo-przyśrodkowe i korowe. Na podstawie tej analizy stworzone zostały mapy probabilistyczne ciała migdałowatego, określające, z jakim prawdopodobieństwem dany woksel należy do jednej z trzech wyodrębnionych części ciała migdałowatego. Krytycy tego podejścia zwracają jednak uwagę na zbyt duży rozmiar mapy ciała migdałowatego w stosunku do rzeczywistej wielkości tej struktury i mało reprezentatywną próbę użytą do analiz (10 osób o średniej wieku równej 64,9 \pm SD= 16,9). Właściwości cytoarchitektoniczne zostały wykorzystane także w jednym badaniu przyżyciowym. Solano-Castiella i in., (2011) wykonali obrazowanie MR w skanerze o mocy 7 Tesli, uzyskując tym sposobem wysoką rozdzielczość przestrzenną. Analiza skupień intensywności obrazów strukturalnych zarejestrowanych przy użyciu dwóch różnych sekwencji dała w rezultacie rozwiązanie wyodrębniające trzy segmenty. Inne podejście reprezentują metody topograficzne. Wykorzystują one położenie innych pobliskich struktur mózgowych, naczyń krwionośnych i komór płynu mózgowo-rdzeniowego, jako punktów orientacyjnych służących badaczowi, który odrębnie wyznacza granice poszczególnych części. Stosując tę metodę Entis i in. (2012) podzielili ciało migdałowate na cztery części, a Tyszka i Pauli (2016) zdołali wyodrębnić ich aż dziesięć. Należy jednak zaznaczyć, że metody oparte na cechach topograficznych są bardzo podatne na doświadczenie badacza, w efekcie czego rezultaty takiej parcelacji mogą być trudne

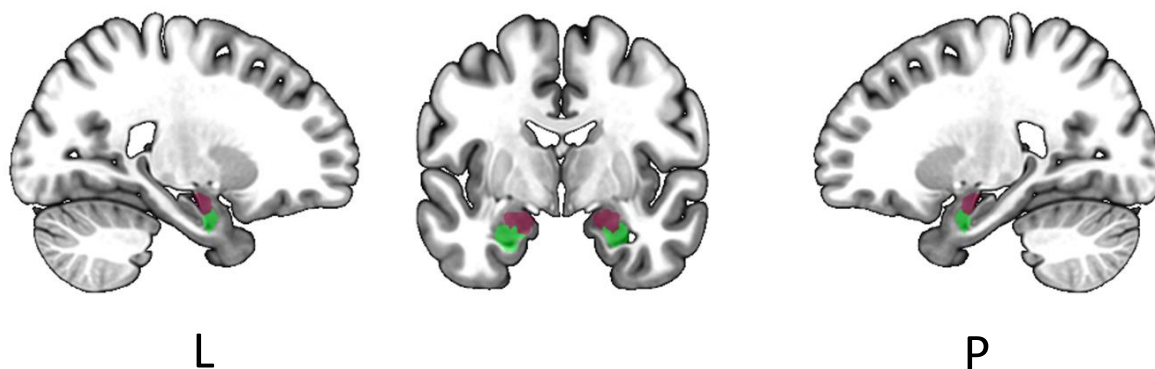
do powtórzenia. Ostatnie podejście w ramach metod strukturalnych zakorzenione jest w idei, że poszczególne części danej struktury wchodzą w skład różnych sieci neuronalnych, a więc są anatomicznie połączone z innymi regionami w mózgu. Metodą, która pozwala na obrazowanie połączeń strukturalnych u ludzi *in vivo* jest obrazowanie tensorem dyfuzji (ang. *diffusion tensor imaging*, DTI). DTI z powodzeniem zostało użyte do parcelacji ciała migdałowatego (Bach i in., 2011; Solano-Castiella i in., 2010, Saygin i in., 2011). Warto dodać, że powyższe techniki bywają łączone. Na przykład, Bach i in. (2011), zastosowali w pierwszym etapie manualną segmentację całego ciała migdałowatego, po czym dokonali parcelacji tego obszaru opierając się na analizie danych DTI. W rezultacie otrzymali dwa segmenty ciała migdałowatego: grzbietowy i brzuszny, korespondujące odpowiednio z kompleksami CMA i BLA.

W odróżnieniu od podejścia strukturalnego, podejście funkcjonalne zakłada parcelację zależną od różnic w zakresie połączeń funkcjonalnych poszczególnych części w obrębie danej struktury lub ich funkcjonalnej specjalizacji. Wykorzystanie połączeń funkcjonalnych, rozumianych jako synchronizacja aktywności poszukiwanych części wybranej struktury z innymi obszarami mózgu, wymaga wykonania badania resting-state fMRI (rs-fMRI), a więc obrazowania rezonansem magnetycznym w stanie spoczynkowym (bez aktywnego zadania). Dotychczas, dzięki zastosowaniu tej techniki powstały aż trzy parcelacje, dzielące ciało migdałowate na dwa (Mishra i in., 2014) lub trzy (Bickart i in., 2014; Caparelli i in., 2017) osobne segmenty. Jeżeli natomiast przyjmiemy założenie, że dana struktura składa się z kilku części, które pełnią różne funkcje, możemy wykorzystać tę funkcjonalną specjalizację do podziału danej struktury. W praktyce sprowadza się to najczęściej do wykonania meta-analizy dostępnych danych. Technika została z powodzeniem wykorzystana do parcelacji ciała migdałowatego (Bzdok i in., 2013; Y Yang i in., 2016), chociaż warto zauważyć, że jej zastosowanie wymaga przeprowadzenia licznych eksperymentów i zgromadzenia dużej ilości danych.

1.7.1 Parcelacja ciała migdałowatego na podstawie rekurencyjnej analizy ilościowej

W związku z brakiem złotego standardu w kwestii podziału ludzkiego ciała migdałowatego i krytyką lub też technicznymi trudnościami z zastosowaniem dostępnych metod parcelacji, zaproponowaliśmy (Bielski i in., 2021) nowy podział, który uwzględnia dynamikę zmian aktywności ciała migdałowatego. Podział ten opiera się na rekurencyjnej analizie ilościowej (ang. *recurrence quantification analysis*, RQA) danych pozyskanych

w badaniu rs-fMRI. RQA jest metodą stosowaną do analizy wzorców w złożonych szeregach czasowych poprzez identyfikację powtarzających się stanów w systemie. W tym celu tworzone są wykresy rekurencyjne, a ich ilościowa analiza umożliwia określenie podstawowej dynamiki i regularności strukturalnych, których tradycyjne metody statystycznie nie są w stanie uchwycić. Stosując miarę entropii, a więc złożoności systemu, autorzy wyodrębnili dwa segmenty ciała migdałowatego: grzbietowo-przyśrodkowy i brzuszno-boczny (Rycina 3). Ocena połączeń funkcjonalnych tych segmentów z pozostałymi obszarami mózgu wykazała podobieństwo segmentu grzbietowo-przyśrodkowego do kompleksu CMA, a brzuszno-bocznego do kompleksu BLA. Co więcej, uzyskane wyniki parcelacji zostały porównane z wynikami dwóch innych parcelacji opartych na metodach anatomicznych. W obu przypadkach zbieżność wyników była wysoka. Zaproponowany podział wydaje się więc obiecujący i niezwykle użyteczny, jako że wyodrębnia spójne pod względem funkcjonalnym podjednostki, uwzględniając całą ich złożoność, a jednocześnie jest anatomicznie wiarygodny.



Rycina 3. Parcelacja ciała migdałowatego w oparciu o rekurencyjną analizę ilościową danych pozyskanych w badaniu rs-fMRI. Kolorem fioletowym oznaczono część grzbietowo-przyśrodkową korespondującą z CMA, a zielonym część brzuszno-boczną korespondującą z kompleksem BLA. L, lewa półkula; P, prawa półkula.

1.8 Aktywność ciała migdałowatego w kontekście różnic indywidualnych

Aktywność struktur mózgowych może być modulowana różnymi czynnikami. W badaniach z udziałem ludzi nierzadko wpływ na aktywność mózgu ma nasilenie różnych cech osobowościowych i temperamentalnych. Najbardziej znany model osobowości wyróżnia pięć wymiarów opisujących zachowanie człowieka: neurotyczność, ekstrawersję, otwartość

na doświadczenie, sumienność i ugodowość (McCrae i Costa, 1999). Spośród tych cech, to neurotyczność i ekstrawersja w największym stopniu odnoszą się do funkcjonowania emocjonalno-społecznego, a ich skrajnie niskie lub wysokie natężenie związane jest z rozwojem zaburzeń afektywnych (Bienvenu i in., 2007; Widiger, 2011). Biorąc pod uwagę zaangażowanie ciała migdałowatego w przetwarzanie bodźców o charakterze emocjonalnym i jego rolę w regulacji zachowań społecznych, neurotyczność i ekstrawersja zdają się być tymi czynnikami, które mogą mieć wpływ na przebieg asocjacyjnego uczenia się wzmacnianego bodźcami apetytywnymi i awersyjnymi.

1.8.1 Uczenie się asocjacyjne a neurotyczność

Wysoki poziom neurotyczności, zgodnie z pięcioczynnikowym modelem osobowości McCrae i Costy (1999), wiąże się ze skłonnością do przeżywania negatywnych emocji, na przykład takich jak strach. Teoria ta znalazła odzwierciedlenie w licznych pracach empirycznych, które dowiodły, że osoby wysoko neurotyczne przejawiają większą wrażliwość na bodźce o negatywnej walencji (Craske i in., 2009; Hopkins i in., 2021; Mauer i Borkenau, 2007). Co interesujące, badania wskazują, że neuronalnym podłożem tego zjawiska może być reakcja ciała migdałowatego na bodźce wzbudzające strach, smutek czy złość. Stwierdzono bowiem, że intensywność reakcji tej struktury mózgowej zwiększa się wraz z nasileniem poziomu neurotyczności (Chan i in., 2009; Everaerd i in., 2015). Inną ciekawą obserwacją jest wpływ neurotyczności na siłę połączeń funkcjonalnych między ciałem migdałowatym a obszarami kory czołowej (Cremers i in., 2010; Deng i in., 2019; Pang i in., 2016; J Yang i in., 2020), co może skutkować obniżoną kontrolą wyższych procesów poznawczych nad aktywnością ciała migdałowatego.

Poziom neurotyczności ma również istotne znaczenie dla przebiegu asocjacyjnego uczenia się wzmacnianego bodźcami awersyjnymi. Przykładowo, Tzschoppe i in. (2014) zauważyli, że podczas uczenia się związku między neutralnym bodźcem a nieprzyjemnym dźwiękiem, młodzież o wyższym poziomie neurotyczności przejawiała silniejsze połączenia funkcjonalne między ciałem migdałowatym a hipokampem i korą przedczołową, a więc strukturami związanymi z konsolidacją śladów pamięciowych i regulacją odpowiedzi emocjonalnej, szczególnie na bodźce zagrażające.

Co ciekawe, wyniki badań wykazują, że poziom neurotyczności może mieć również znaczenie dla efektywności uczenia się asocjacji między bodźcami neutralnymi

a apetytywnymi, ale tu kierunek zmian jest odwrotny. Mianowicie, wraz ze wzrostem nasilenia neurotyczności obserwowano obniżenie aktywności ciała migdałowatego, a także kory oczodołowoczołowej, podczas przetwarzania wskazówek skojarzonych z nagrodą finansową (Klucken i in., 2019).

1.8.2 Uczenie się asocjacyjne a ekstrawersja

Ekstrawersja jest cechą utożsamianą przede wszystkim z tendencją do angażowania się w interakcje społeczne i poszukiwaniem stymulacji zewnętrznej. Charakteryzuje ją też silny pozytywny afekt (McCrae i Costa, 1999). Obserwacje te znalazły odzwierciedlenie w wynikach badań naukowych. Przykładowo, Canli i in. (2001) wykazali, że odpowiedź ciała migdałowatego na obrazki o pozytywnym zabarwieniu emocjonalnym (w porównaniu do obrazków o negatywnym zabarwieniu emocjonalnym) wzrasta proporcjonalnie do poziomu ekstrawersji u osób badanych. Podobną zależność opisali Vaidya i in. (2007), korelując ze sobą wynik na skali ekstrawersji i mózgowy przepływ krwi w ciele migdałowatym w badaniu z użyciem przyjemnych i nieprzyjemnych zapachów. Dodatkowo stwierdzono, że poziom ekstrawersji ma również wpływ na uczenie się motywowane nagrodami: silniejszy sygnał błędu predykcji obserwowany jest u osób z wysokim poziomem tego wymiaru osobowości (Smillie i in., 2019).

Badania nad neuronalnym podłożem ekstrawersji wskazują na związek tego wymiaru osobowości z układem dopaminergicznym (Wacker i Smillie, 2015), którego rola w kodowaniu sygnału nagrody jest dobrze udokumentowana. DeYoung (2010) zasugerował, że zróżnicowanie genetyczne w zakresie produkcji dopaminy może przekładać się na wyższy bądź niższy poziom ekstrawersji, a Read i in. (2010) zaproponowali, aby powiązać wydolność systemu dopaminergicznego z wymiarami osobowości. Według tego modelu, bardziej wydolny i szybszy w reakcji układ dopaminergiczny cechuje ekstrawertyków, natomiast słabiej funkcjonujący układ dopaminergiczny miałby cechować introwertyków, ale i osoby o wysokim poziomie neurotyczności. Ciało migdałowate, silnie powiązane z dopaminergicznym układem nagrody (Haber i Knutson, 2010), może być więc bardziej reaktywne u ekstrawertyków niż introwertyków lub neurotyków w reakcji na nagrodę. Bezpośredniego dowodu na poparcie tej hipotezy dostarczyli Cohen i in. (2005), którzy zaobserwowali zwiększony sygnał BOLD w ciele migdałowatym na skutek otrzymania nagrody finansowej, a następnie dowiedli, że może być on modulowany przez różnice indywidualne w zakresie ekstrawersji.

W świetle powyższych danych, należy uwzględnić neurotyczność i ekstrawersję jako potencjalnie istotne czynniki modulujące zarówno motywacyjne znaczenie bodźców jak i aktywność ciała migdałowatego w procesach związanych z asocjacyjnym uczeniem się.

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Wyniki licznych badań, zarówno z udziałem zwierząt jak i ludzi, wskazują na ważną rolę ciała migdałowatego w procesach asocjacyjnego uczenia się, w tym w przetwarzaniu błędów predykcji. Badania z udziałem zwierząt wskazują, że różne obszary ciała migdałowatego, takie jak kompleks środkowo-przyśrodkowy (ang. centromedial amygdala, CMA) i podstawno-boczny (ang. basolateral amygdala, BLA), mogą pełnić odmienne funkcje w asocjacyjnym uczeniu się. Jednak u ludzi funkcjonalna organizacja ciała migdałowatego w kontekście asocjacyjnego uczenia się pozostaje słabo poznana. Badania neuroobrazowe często traktują ciało migdałowate jako jednolitą strukturę, co utrudnia zrozumienie jego zróżnicowanych funkcji. Jednak ciało migdałowate nie jest strukturą jednorodną ani w rozumieniu anatomicznym, ani w rozumieniu funkcjonalnym i brakuje badań z udziałem ludzi, których celem byłoby zidentyfikowanie tych części ciała migdałowatego, których aktywność jest związana z reakcją na błąd predykcji popełniany podczas uczenia się opartego na wzmocnieniu pozytywnym (apetytywnym) i negatywnym (awersyjnym), zarówno w uczeniu się klasycznym jak i instrumentalnym. Wyjaśnienie roli poszczególnych części ciała migdałowatego w instrumentalnym uczeniu się ludzi jest szczególnie interesujące, bowiem wyniki badań w tej dziedzinie nie są spójne. W niektórych badaniach nad procesami związanymi z uczeniem się instrumentalnym wykazano udział ciała migdałowatego (Prévost i in., 2011), a w innych nie (Valentin i in., 2007, Valentin i O'Doherty, 2009). Co więcej, meta-analizy badań fMRI sugerują, że ciało migdałowate nie jest kluczową strukturą dla instrumentalnego uczenia się u ludzi. Jednak ten obraz zaburza pewna tendencyjność badań: uczenie się instrumentalne badane jest najczęściej w kontekście apetytywnym, podczas gdy uczenie się klasyczne w kontekście awersyjnym. Dlatego niezwykle ważne wydaje się ustalenie roli, jaką pełnią dwa główne kompleksy jąder ciała migdałowatego, CMA i BLA, w apetytywnym i awersyjnym uczeniu się klasycznym i instrumentalnym. **Celem niniejszej pracy było określenie roli kompleksów CMA i BLA w lewej i prawej półkuli mózgu w różnych aspektach asocjacyjnego uczenia się u ludzi.** W badaniach uwzględniono reakcje CMA i BLA na błąd predykcji popełniany podczas: (1) klasycznego uczenia się opartego na wzmocnieniu apetytywnym i awersyjnym oraz (2) instrumentalnego uczenia się opartego na wzmocnieniu apetytywnym i awersyjnym.

Do parcelacji ciała migdałowatego zastosowano metodę RQA. W analizach uwzględniono nasilenie wybranych cech osobowości (ekstrawersji i neurotyczności), ponieważ

badania nad przetwarzaniem nagród i błędów predykcji (Klucken i in, 2019; Smillie i in., 2019) wykazały, że te cechy mogą modulować aktywność ciała migdałowatego. Ze względu na zastosowanie wzmocnień pokarmowych oraz wyniki badań sugerujące wpływ nadwagi na wrażliwość na nagrodę (Davis i Fox, 2008; Stice i Yokum, 2016) i efektywność uczenia się asocjacyjnego wzmocnianego nagrodą pokarmową (Zhang i in. 2014), w analizach uwzględniono też wielkość wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*; BMI).

Sformułowano następujące pytania badawcze:

- 1) Które części ciała migdałowatego kodują sygnał błędu predykcji podczas klasycznego uczenia się wzmocnianego bodźcami apetytywnymi?
- 2) Które części ciała migdałowatego kodują sygnał błędu predykcji podczas klasycznego uczenia się wzmocnianego bodźcami awersyjnymi?
- 3) Czy aktywność ciała migdałowatego podczas uczenia się klasycznego jest związana z poziomem neurotyczności, ekstrawersji i wskaźnika BMI u osób badanych?
- 4) Czy ciało migdałowate koduje sygnał błędu predykcji podczas instrumentalnego uczenia się? Jeśli tak, to:
 - a) Które części ciała migdałowatego kodują sygnał błędu predykcji podczas instrumentalnego uczenia się wzmocnianego bodźcami apetytywnymi?
 - b) Które części ciała migdałowatego kodują sygnał błędu predykcji podczas instrumentalnego uczenia się wzmocnianego bodźcami awersyjnymi?
 - c) Czy aktywność ciała migdałowatego podczas uczenia się instrumentalnego jest związana z poziomem neurotyczności, ekstrawersji i wskaźnika BMI u osób badanych?

Plan badań i procedury eksperymentalne zostały zaakceptowane przez Komisję ds. Etyki Badań Naukowych Wydziału Psychologii Uniwersytetu SWPS w Warszawie (numer wniosku 17/2015).

3. EKSPERYMENT PIERWSZY – UCZENIE SIĘ KLASYCZNE

3.1 Materiały i metody

3.1.1 Osoby badane

Informacja o prowadzonych badaniach została rozpowszechniona za pośrednictwem portalu Facebook, w grupach społecznościowych skupiających studentów i osoby poszukujące pracy dodatkowej. Ogłoszenie zawierało link do ankiety, która miała na celu wykluczenie osób niespełniających przyjętych kryteriów. Za przeciwwskazanie do udziału w badaniach uznano: (1) leworęczność, (2) obecność metalowych elementów w ciele (np. rozrusznik serca, implant), (3) tatuaże w okolicach głowy i szyi, (4) klaustrofobię, (5) zdiagnozowane zaburzenia neurologiczne lub psychiatryczne, (6) uszkodzenia mózgu, (7) epilepsję, (8) cukrzycę i (9) status absolwenta lub studenta psychologii. W badaniach wzięło udział 38 osób, w tym 19 kobiet i 19 mężczyzn w wieku między 21 a 33 lat ($M = 25$, $SD = 2,85$). Wszyscy badani wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu, a za poświęcony czas i wkład otrzymali finansową rekompensatę w wysokości 100 złotych. Badania zostały przeprowadzone w Pracowni Obrazowania Mózgu w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN.

3.1.2 Przygotowanie do badania

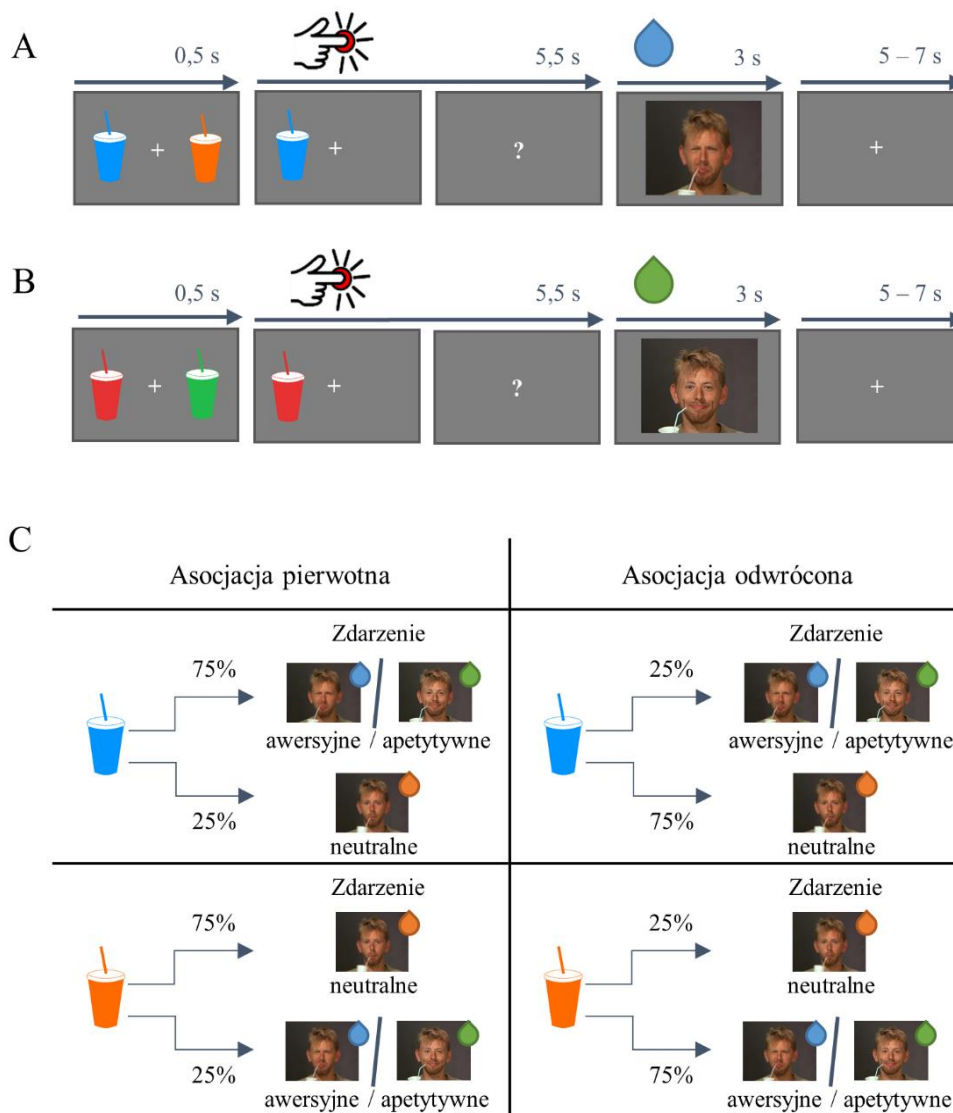
Uczestnicy zostali poproszeni o powstrzymanie się od spożywania jakichkolwiek posiłków na czas minimum czterech godzin przed rozpoczęciem eksperymentu. Wynikało to z faktu, iż wartość nagradzająca bodźców pokarmowych, jakie zostały wykorzystane w badaniach, może zależeć od poziomu odczuwanej sytości (Berridge, 2012).

Ponadto, w dniu eksperymentu osoby badane zostały poddane ocenie psychologicznej. W świetle dostępnej literatury nasilenie szczególnie takich cech osobowości jak neurotyczność i ekstrawersja ma związek ze zmienioną odpowiedzią mózgu podczas uczenia się wzmacnianego bodźcami afektywnymi (np. Klucken i in. 2019). Pomiaru cech osobowości dokonano za pomocą Inwentarza Osobowości NEO-FFI (Costa i McCrae, 1992; Zawadzki i in., 2010). Kolejnym krokiem była ocena płynów stosowanych podczas eksperymentu pod kątem ich walencji emocjonalnej. Badani próbowali, a następnie oceniali na 11-stopniowej skali Likerta (gdzie -5 – ‘bardzo niesmaczny’, 5 – ‘bardzo smaczny’) trzy rodzaje płynów: słodki, słony i bez wyraźnego smaku. Ponieważ wzmocnieniem apetytywnym był powszechnie

dostępny w sprzedaży słodki napój i spodziewano się dużych różnic indywidualnych w zakresie preferencji smakowych, przed dokonaniem oceny trzech płynów, badani mogli spróbować i wybrać ten słodki napój, który uznali za najsmaczniejszy. Wyboru dokonywali spośród: soku jabłkowego, pomarańczowego, truskawkowego, porzeczkowego i mleka czekoladowego.

3.1.3 Procedura eksperymentalna w paradygmacie uczenia się klasycznego

Procedura eksperymentalna została napisana i zaprezentowana za pomocą oprogramowania Presentation (Neurobehavioral 125 Systems, Albany, CA, USA). Eksperyment został osadzony w paradygmacie uczenia się klasycznego i składał się z czterech sesji, podczas których osoby badane nabywały asocjacje między wskazówką a następującym po niej wzmocnieniem. Dwie sesje zawierały wzmocnienia apetytywne i neutralne, a pozostałe dwie wzmocnienia awersyjne i neutralne. Sesje apetytywne i awersyjne następowały naprzemiennie. Ponadto, aby uniknąć wpływu pierwszej sesji na ogólny afekt osoby badanej, a tym samym motywację i jakość wykonania pozostałych sesji, połowa grupy rozpoczęła od sesji apetytywnej, a druga połowa od sesji awersyjnej. Każda sesja trwała około 10 minut i zawierała 40 prób. Początek próby stanowiło pojawienie się dwóch wskazówek, jednej po lewej i drugiej po prawej stronie ekranu. Po upływie 500 ms jedna z wskazówek zniknęła, a druga pozostawała na ekranie. Na podstawie wskazówki, która pozostała, osoba badana musiała przewidzieć, jakiego rodzaju płyn (neutralny czy smaczny/niesmaczny) otrzyma w następnej fazie próby. Po udzieleniu odpowiedzi poprzez naciśnięcie jednego z dwóch dostępnych przycisków, wskazówka zniknęła, a na ekranie pojawiał się znak zapytania oznaczający oczekiwanie na wzmocnienie afektywne lub neutralne. W kolejnej fazie próby badany otrzymywał wzmocnienie: 0,5 ml płynu i krótki film przedstawiający osobę pijącą napój (Rycina 4A, 4B). Wskazówki były powiązane ze wzmocnieniami w taki sposób, że po jednej z nich następowało wzmocnienie afektywne (apetytywne lub awersyjne zależnie od sesji) w 75% prób lub neutralne w 25% prób. Zależność ta była odwrotna dla drugiej wskazówki, tj. w 75% prób następujące wzmocnienie było neutralne, a w pozostałych 25% – afektywne. Co więcej, związek pomiędzy konkretną wskazówką a danym rodzajem wzmocnienia nie był stały, ale ulegał odwróceniu, gdy osoba badana udzieliła pięciu poprawnych odpowiedzi z rzędu (Rycina 4C). Aby zmiana zależności probabilistycznej pomiędzy wskazówką a wzmocnieniem nie była przewidywalna dla osób badanych, następowała ona w jednej z kolejnych trzech prób po udzieleniu piątej poprawnej odpowiedzi



Rycina 4. Procedura eksperymentalna: A) przebieg pojedynczej próby w sesji apetytywnej i B) sesji awersyjnej. Początek próby stanowiło pojawienie się dwóch wskazówek (przez 500 ms), po czym jedna z nich zniknęła. Osoba badana miała przewidzieć rodzaj wzmocnienia (afektywne czy neutralne) jaki zapowiada wskazówka pozostała na ekranie. Po udzieleniu odpowiedzi badany oczekiwał na wynik próby (symbol znaku zapytania). Czas oczekiwania był równy 5500 milisekundom pomniejszonym o czas reakcji. Ostatnią fazą próby było pojawienie się wzmocnienia. Przerwa między kolejnymi próbami trwała od 5 do 7 sekund. C) Schemat wzmocnień. W fazie uczenia się jedna z wskazówek była powiązana z wysokim prawdopodobieństwem (0,75) otrzymania wzmocnienia afektywnego (apetytywnego lub awersyjnego w zależności od sesji) i niskim prawdopodobieństwem wzmocnienia neutralnego (0,25). Druga wskazówka odwrotnie: wzmocnienie neutralne następowało po niej z większym prawdopodobieństwem (0,75), a afektywne z mniejszym (0,25). W fazie przeuczania (po udzieleniu pięciu poprawnych odpowiedzi z rzędu) zależność między wskazówką a prawdopodobieństwem uzyskania konkretnego wzmocnienia ulegała odwróceniu.

(Prevost i in., 2013). Liczba prób afektywnych (wskazówka powiązana z większym prawdopodobieństwem wzmocnienia afektywnego) i neutralnych (wskazówka powiązana z większym prawdopodobieństwem wzmocnienia neutralnego) były sobie równe i wynosiły 20.

Po zakończeniu badania w skanerze rezonansu magnetycznego osoby badane ponownie dokonywały oceny użytych w badaniu płynów.

3.1.4 Bodźce

Wskazówkę stanowił prosty bodziec wzrokowy. Był to obrazek przedstawiający kolorowy kubek ze słomką. W każdej sesji użyto dwóch takich bodźców – jeden z wyższym prawdopodobieństwem poprzedzający wzmocnienie afektywne i drugi z wyższym prawdopodobieństwem poprzedzający wzmocnienie neutralne. Bodźce użyte w jednej sesji były identyczne za wyjątkiem koloru, który stanowił wskazówkę. W całym badaniu zastosowano cztery pary bodźców: zielony i czerwony w jednej oraz brązowy i różowy w drugiej sesji apetytywnej, a także niebieski i pomarańczowy oraz fioletowy i żółty w sesjach awersyjnych. Liczba prezentacji wskazówki afektywnej i neutralnej po prawej i lewej stronie ekranu została wyrównana.

Wzmocnienia następujące po wskazówce stanowił naturalistyczny wielomodalny bodziec zawierający komponent pokarmowy (płyn smaczny, niesmaczny lub neutralny) i komponent społeczno-wzrokowy (film przedstawiający ekspresję mimiczną osoby pijącej napój smaczny, niesmaczny lub neutralny). Płynem smacznym użytym w badaniu było mleko czekoladowe lub słodki sok owocowy wybrany przez osobę badaną (dostępne smaki i procedurę wyboru napoju opisano powyżej w podrozdziale 3.1.2 „Przygotowanie do badania”), płynem niesmacznym był słony roztwór chlorku sodu (0.4 M NaCl), a neutralnym – roztwór o składzie przypominającym skład ludzkiej śliny (25 mM KCl, 2 mM NaHCO₃). Płyny podawane były uczestnikom przez system teflonowych rurek przymocowanych do trzech strzykawkę. Strzykawki zostały umieszczone w półautomatycznych pompach, zaprogramowanych tak, aby wraz z sygnałem wysyłanym przez komputer powodowały naciśnięcie tłoka strzykawki uwalniając z niej jednorazowo 0,5 ml odpowiedniego płynu. Równocześnie z podaniem płynu na ekranie odtwarzano 3-sekundowy film przedstawiający reakcję mimiczną osoby pijącej napój z kubka przez słomkę. Reakcja ta, w zależności od rodzaju podanego płynu, mogła wyrażać przyjemność, wstręt lub być emocjonalnie obojętna. Filmy zostały nagrane na potrzeby badania zgłębiającego aktywność mózgu w trakcie

obserwacji reakcji emocjonalnych na bodźce pokarmowe przez Jabbi i współpracowników (2007) i użyte w niniejszym badaniu za zgodą autorów.

3.2 Analizy statystyczne danych behawioralnych

3.2.1 Analiza danych deklaratywnych

W celu potwierdzenia wartości motywacyjnej użytych w eksperymencie bodźców pokarmowych, porównano zadeklarowany przez osoby badane poziom smaczności płynu słodkiego, słonego i neutralnego. Porównanie wykonano osobno dla ocen zadeklarowanych przed i po badaniu. Ponieważ oceny płynów odbiegały od rozkładu normalnego, analizy przeprowadzono za pomocą testów nieparametrycznych: testu Friedmanna i testów post-hoc Wilcoxon. Ponadto, sprawdzono stabilność ocen w czasie porównując ocenę przed i po badaniu dla każdego rodzaju bodźca pokarmowego. W tym celu użyto testu Wilcoxon. Analizy wykonano z pomocą pakietów SciPy oraz *scikit-posthocs* (Python 3.6).

3.2.2 Rejestracja i analiza odpowiedzi osób badanych

Odpowiedzi osób badanych były rejestrowane za pomocą kontrolera umieszczonego w prawej ręce osoby badanej. Odpowiedź klasyfikowano jako poprawną, jeżeli zgadzała się z asocjacją przypisaną do danej wskazówki. Oznacza to, że jeśli badany po wskazówce zapowiadającej z wyższym prawdopodobieństwem zdarzenie afektywne wybrał przycisk odpowiedni dla zdarzenia afektywnego lub po wskazówce z wyższym prawdopodobieństwem zapowiadającej zdarzenie neutralne wybrał przycisk odpowiedni dla zdarzenia neutralnego, odpowiedź była uznana za poprawną niezależnie od tego, jakie wzmocnienie faktycznie nastąpiło po wskazówce w danej próbie.

Zarejestrowane dane behawioralne zostały wykorzystane w dwojaki sposób: po pierwsze, w celu określenia stosunku odpowiedzi poprawnych do wszystkich odpowiedzi udzielonych w sesji i po drugie, jako dane wejściowe podczas modelowania procesu uczenia się.

Stosunek liczby poprawnych odpowiedzi do liczby wszystkich udzielonych odpowiedzi został porównany do prawdopodobieństwa zdarzenia losowego równego 0,5 za pomocą testu *t* studenta dla jednej próby. Obliczenia zostały wykonane przy użyciu programu MATLAB2017b.

3.2.3 Modelowanie procesu uczenia się

Uzyskane dane behawioralne zostały użyte do modelowania procesu uczenia się. Testowano trzy modele: klasyczny model RW, model uczenia się TD oraz bayesowski model HGF. Do porównania modeli wykorzystano kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike information criterium*, AIC) (Akaike, 1974). Wartości AIC zostały wyliczone dla każdej osoby badanej i dla każdego rodzaju sesji z osobna, a następnie, z uwagi na odchylenie od rozkładu normalnego, porównane za pomocą testu Friedmana. Wynik wskazał na statystycznie istotne różnice między modelami ($\chi^2_{(2)} = 28,0$; $p < 0.001$), a analiza *post hoc* (test Wilcoxon) wykazała, że model RW jest lepiej dopasowany do danych niż model TD (w sesji apetytywnej i awersyjnej $p_{Bonferroni} < 0,001$) i model HGF (w sesji apetytywnej: $p_{Bonferroni} = 0,046$; w sesji awersyjnej: $p_{Bonferroni} = 0,032$).

Ze względu na najlepsze dopasowanie modelu RW do uzyskanych danych behawioralnych, to właśnie ten model został wykorzystany na kolejnych etapach analizy. Model RW zakłada, że uczenie się następuje na skutek zaskoczenia, które wynika z rozbieżności pomiędzy oczekiwaniem a rzeczywistością. Tak rozumiany błąd predykcji można wyrazić za pomocą równania:

$$\delta_t = R_t - V_t$$

gdzie:

δ_t – błąd predykcji w danej próbie t (wartości od 0 do 1);

R_t – wzmocnienie w danej próbie t (możliwe wartości: 1 – wzmocnienie, 0 – brak wzmocnienia);

V_t – wartość oczekiwana w danej próbie t .

Wartość oczekiwana w danej próbie jest sumą wartości oczekiwanej w poprzedniej próbie i błędu predykcji popełnionego w poprzedniej próbie pomnożonego przez współczynnik tempa uczenia się α :

$$V_t = V_{t-1} + \alpha\delta_{t-1}$$

Przyjęto, że początkowa wartość oczekiwana (V_0) jest równa 0,5, a tempo uczenia się jest stałe przez cały czas trwania pojedynczej sesji. Wartości oczekiwane V_t zostały odpowiednio przekształcone, tak aby uzyskane estymaty wyrażały siłę oczekiwania wzmocnienia innego niż neutralne pod warunkiem zaprezentowanej wskazówki. Jeżeli więc wskazówka zaprezentowana w danej próbie była powiązana z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzenia afektywnego, wtedy $V'_t = V_t$, w innym wypadku $V'_t = 1 - V_t$. Nowe

wartości błędów predykcji zostały wyrażone zgodnie ze wzorem $\delta'_t = R'_t - V'_t$, gdzie $R'_t = 1$ w próbach, w których wystąpiło zdarzenie afektywne i $R'_t = 0$ w próbach, w których wystąpiło zdarzenie neutralne. Obliczenia zostały wykonane za pomocą programu Hierarchical Gaussian Filter Toolbox (Frässle i in., 2021).

3.3 Rejestracja i analiza danych MRI

3.3.1 Rejestracja sygnału

Akwizycja danych została przeprowadzona przy zastosowaniu skanera rezonansu magnetycznego Siemens Magnetom TrioTim charakteryzującego się polem magnetycznym o mocy 3 Tesli i wyposażonym w 32-kanalową cewkę do badania głowy. Podczas badania zarejestrowano niżej wymienione obrazy:

1. Obraz T1-zależny – wysokiej rozdzielczości obraz anatomiczny mózgu zarejestrowany przy użyciu sekwencji MPRAGE o następujących parametrach: rozdzielczość przestrzenna 1 x 1 x 1 mm, TR = 2,53 s, TE = 0,003 s, kąt wychylenia wektora magnetyzacji = 7°, FOV = 256 mm, macierz = 256 x 256 x 176;
2. Obrazy T2*-zależne w trakcie wykonywania zadania – obrazy czynnościowe w liczbie 405 wolumenów zarejestrowane poprzez jednoczesne pobudzanie wielu warstw w sekwencji EPI (Simultaneous Multi-Slice EPI) o następujących parametrach: liczba jednocześnie wzbudzanych warstw = 3, rozdzielczość przestrzenna 2,2 x 2,2 x 2,2 mm, TR = 1,5, TE = 0,029, kąt wychylenia wektora magnetyzacji = 70°, FOV = 211,2 mm x 211,2 mm, macierz = 96 x 96 x 66, akwizycja pozioma naprzemienna;
3. Obrazy T2*-zależne w trakcie stanu spoczynkowego (oczy otwarte, wzrok skierowany na punkt fiksacji) – obrazy czynnościowe w liczbie 593 wolumenów zarejestrowane poprzez jednoczesne pobudzanie wielu warstw w sekwencji EPI (Simultaneous Multi-Slice EPI) o następujących parametrach: liczba jednocześnie wzbudzanych warstw = 4, rozdzielczość przestrzenna 2,5 x 2,5 x 2,5 mm (TR = 1,5 s, TE = 29 ms, FOV = 192 x 192 mm, macierz = 96 x 96 x 80 mm), akwizycja pozioma naprzemienna.

Obrazy T2*-zależne zarejestrowane w trakcie stanu spoczynkowego zostały wykorzystane do stworzenia parcelacji ciała migdałowatego. Procedura podziału ciała migdałowatego na dwie funkcjonalnie różne części została dokładnie opisana przez Bielskiego i współpracowników (2021).

3.3.2 Wstępna obróbka danych

W celu przeprowadzenia wstępnej obróbki danych i późniejszej ich analizy wykorzystano pakiet SPM12 (Wellcome Imaging Department, University College, London, UK, <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) działający w środowisku MATLAB R2017b. Przed właściwą analizą dane zostały poddane czynnościom przygotowawczym, w tym korekcji obrazów ze względu na ruch głowy, korejstracji obrazu strukturalnego z obrazami czynnościowymi, normalizacji oraz przestrzennej filtracji wygładzającej.

Korekcja ruchu głowy została wykonana w celu ograniczenia artefaktów ruchowych. Obrazy czynnościowe zostały wyrównane do pierwszego obrazu w serii czasowej poprzez zastosowanie metody najmniejszych kwadratów i 6-parametrycznej (trzy parametry przesunięcia obrazów i trzy parametry rotacji) transformaty przestrzennej. Dodatkowo za pomocą ARTifact Detection Tools (ART) rozpoznano wolumeny, których przemieszczenie przekraczało przyjęty próg równy połowie wielkości woksela (tj. 1,1 mm). Przyjęcie progu o takiej wartości podyktowane było niewielką wielkością wybranych obszarów zainteresowania (części ciała migdałowatego) i ich stycnością. Jeżeli liczba przesuniętych obrazów przekraczała 10% wszystkich obrazów zarejestrowanych w trakcie wykonywania sesji, to dane z tej sesji nie podlegały dalszej analizie. W następnym kroku przeprowadzono korejstrację obrazu strukturalnego z uśrednionym obrazem czynnościowym, uzyskanym w trakcie korekcji ruchów głowy. W celu przeprowadzenia analizy grupowej, wszystkie obrazy funkcjonalne zostały znormalizowane w sposób domyślny dla pakietu SPM12, a więc poprzez zastosowanie tzw. „zunifikowanej segmentacji” (ang. „*unified segmentation*”). Procedura ta w ramach jednego modelu łączy trzy następujące kroki: 1) segmentację obrazu strukturalnego poddanego uprzedniej korejstracji, w oparciu o mapy probabilistyczne istoty szarej, białej, płynu mózgowo-rdzeniowego, tkanek miękkich, kości i innych; 2) korekcję błędów niejednorodności rozkładu intensywności obrazu MR; 3) normalizację przestrzenną obrazów czynnościowych do przestrzeni wspólnej MNI wykorzystującą parametry transformacji afinicznej. Wielkość woksela podczas normalizacji zredukowano do wymiaru 2 mm x 2 mm x 2 mm. Tak przygotowane obrazy zostały wygładzone poprzez zastosowanie filtra Gaussa o szerokości równej 4 mm w połowie wysokości.

3.3.3 Analiza danych

Grupa osób badanych ujętych we dalszej analizie liczyła łącznie 37 osób, w tym sześć osób z niepełnym kompletem danych. Jedna osoba z grupy 38 przebadanych została usunięta ze względu na zbyt duże ruchy głowy. Niepełny komplet danych (mniej niż cztery sesje) wynikał z problemów technicznych podczas akwizycji (cztery osoby), przerwania badania przez uczestnika na skutek silnego dyskomfortu (jedna osoba) lub zbyt dużej liczby wolumenów zakwalifikowanych jako elementy odstające (jedna osoba).

W pierwszym etapie (analiza danych indywidualnych), dane fMRI były modelowane przy zastosowaniu techniki Ogólnego Modelu Liniowego (ang. *General Linear Model, GLM*). Celem wyjaśnienia zarejestrowanego sygnału elektromagnetycznego (zmienna niezależna) stworzono model uwzględniający cztery główne warunki: (1) wzmocnienie poprzedzone wskazówką o wyższym prawdopodobieństwie zdarzenia apetytywnego, (2) wzmocnienie poprzedzone wskazówką o wyższym prawdopodobieństwie zdarzenia neutralnego w sesjach apetytywnych, (3) wzmocnienie poprzedzone wskazówką o wyższym prawdopodobieństwie zdarzenia awersyjnego, (4) wzmocnienie poprzedzone wskazówką o wyższym prawdopodobieństwie zdarzenia neutralnego w sesjach awersyjnych. Zdarzenia te były modelowane jako 3-sekundowe bodźce, zgodnie z długością prezentacji filmu, stanowiącego część zdarzenia afektywnego i neutralnego. Aby sprawdzić zależność liniową pomiędzy aktywnością mózgu a konstruktem błędu predykcji zastosowano technikę modulacji parametrycznej (Büchel i in. 1998). Metoda ta polega na dostosowaniu siły każdego zdarzenia (amplitudy) do wartości współczynnika modulującego, który jest ortogonalny względem modulowanej zmiennej objaśniającej. Tym samym modulacja parametryczna pozwala na uchwycenie nie tylko uśrednionego efektu dla danego warunku, ale również efektu samego współczynnika modulującego (tu błędu predykcji, PE). W następstwie, model GLM został powiększony o kolejne cztery warunki (5 – 8) odpowiadające błędom predykcji dla wzmocnień (1), (2), (3) i (4).

Pozostałe regresory włączone do modelu to: (9) wskazówka z wyższym prawdopodobieństwem zapowiadająca zdarzenie apetytywne, (10) wskazówka z wyższym prawdopodobieństwem zapowiadająca zdarzenie neutralne w sesjach apetytywnych, (11) wskazówka z wyższym prawdopodobieństwem zapowiadająca zdarzenie awersyjne, (12) wskazówka z wyższym prawdopodobieństwem zapowiadająca zdarzenie neutralne w sesjach awersyjnych i (13 – 16) wartości oczekiwane dla tych warunków, (17) wystąpienie obu wskazówek na początku każdej próby, (18) każdorazowe naciśnięcie przycisku kontrolera

oraz (19) próby pominięte (bez odpowiedzi osoby badanej). Ponadto, do modelu dodano sześć regresorów stanowiących oszacowanie przesunięcia głowy w przestrzeni i pozostałe artefakty ruchowe wykryte przez program ART.

Aby zredukować wpływ sygnału, którego źródłem nie jest aktywność neuronalna zastosowano filtr górnoprzepustowy o wartości 128 s.

W związku z opóźnieniem sygnału BOLD wobec aktywności neuronalnej zamodelowane szeregi czasowe zostały splecione z kanoniczną odpowiedzią hemodynamiczną (ang. *haemodynamic response function*, HRF).

Następnie dla każdej osoby badanej wyliczono następujące kontrasty:

1. PE po wskazówce apetytywnej vs. aktywność bazowa (ang. *baseline*),
2. PE po wskazówce neutralnej w sesjach apetytywnych vs. aktywność bazowa,
3. PE po wskazówce awersyjnej vs. aktywność bazowa,
4. PE po wskazówce neutralnej w sesjach awersyjnych vs. aktywność bazowa.

W kolejnych etapach szczegółowo przeanalizowany został sygnał z tych wokseli, które znalazły się w obrębie części podstawno-bocznej lub środkowo-przyśrodkowej ciała migdałowatego. Maski tych obszarów zostały opracowane przez zespół badawczy pod kierunkiem dr hab. Iwony Szatkowskiej. Szeregi czasowe sygnału BOLD zarejestrowane w trakcie zadania spoczynkowego zostały użyte w ilościowej analizie rekurencji pozwalającej na uchwycenie osobnych układów dynamicznych. Otrzymane części podzieliły horyzontalnie ciało migdałowate na dwa kompleksy, brzuszno-boczny i grzbietowo-przyśrodkowy. Analiza połączeń tych kompleksów z pozostałymi regionami mózgu potwierdziła, że czynnościowo odpowiadają one podstawno-bocznej i środkowo-przyśrodkowej części ciała migdałowatego (Bielski i in., 2021). Dodatkowo, z uwagi na potencjalny wpływ lateralizacji, aktywność każdej z części ciała migdałowatego została zbadana osobno dla lewej i prawej półkuli, co daje łącznie cztery obszary zainteresowań: lewe CMA, prawe CMA, lewe BLA i prawe BLA.

Zastosowane maski zostały stworzone w oparciu o metodę połączeń funkcjonalnych. Powstałe w ten sposób obszary nie muszą odzwierciedlać anatomicznych granic struktury mózgowej. Aby sprawdzić, czy uzyskane wyniki będą spójne z wynikami uzyskanymi w obszarach zdefiniowanych za pomocą połączeń anatomicznych, dokonano dodatkowej analizy z użyciem parcelacji stworzonej przez Dominika Bacha i współpracowników (2011), która również dzieli kompleks ciała migdałowatego na dwie grupy: grzbietową (odpowiadającą części środkowo-przyśrodkowej) i brzusznią (odpowiadającą części podstawno-bocznej).

Aby znaleźć odpowiedzi na postawione pytania badawcze zastosowano dwie różne techniki analizy obszaru zainteresowania (ang. *region of interest*, ROI). Pierwsza z przeprowadzonych analiz polegała na wyekstrahowaniu współczynnika beta z każdego woksela należącego do wybranego regionu, a następnie uśrednieniu ich. Poziom istotności p został skorygowany tak, aby uwzględnił liczbę przeprowadzonych testów równą liczbie badanych obszarów. W tym celu użyto poprawki Bonferroniego, a jako graniczny próg istotności przyjęto wartość $p = 0,05$.

To podejście pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o części ciała migdałowatego biorące aktywny udział w procesowaniu błędów predykcji. Technika ta ma jednak swoje ograniczenia. Zakładając, iż grupa wokseli aktywnych podczas zadania może być mała w stosunku do rozmiaru całego ROI, wynik analizy może wskazać na brak aktywacji tegoż obszaru. W związku z powyższym, przeprowadzono drugą analizę polegającą na stworzeniu statystycznej mapy parametrycznej ograniczonej tylko do obszaru zainteresowania (ang. *small volume correction*, SVC). Tak jak w przypadku analizy całego mózgu, stosowana jest korekcja ze względu na problem wielokrotnych porównań, ale w tej technice korekcja ograniczona jest tylko do tych wokseli, które znajdują się w obrębie obszaru zainteresowania. Zabieg ten prowadzi więc do zliberalizowania efektów poprawki, a co za tym idzie wykrycia bardziej subtelnych efektów (Poldrack, 2007).

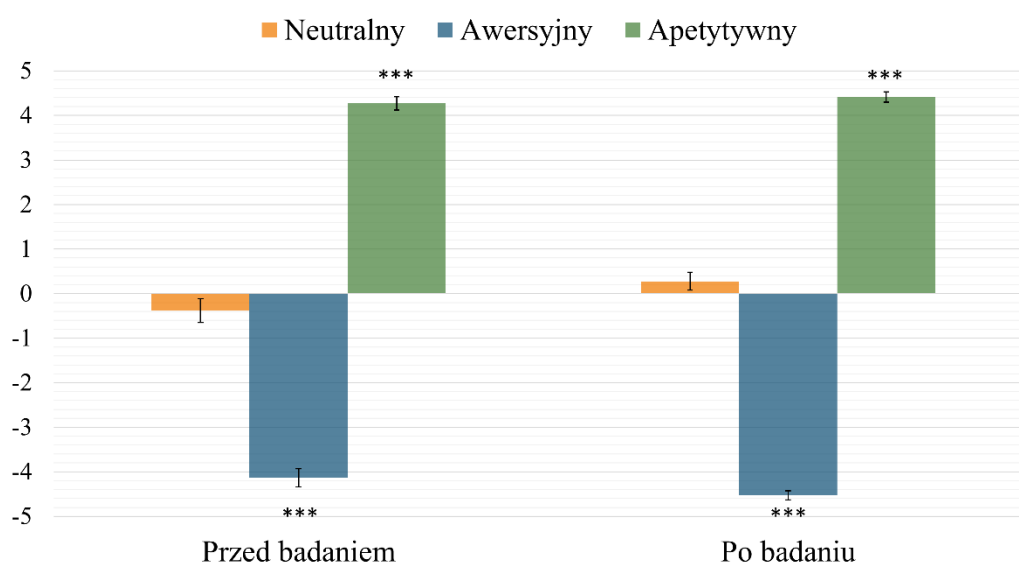
Następnie, sprawdzono, czy na uzyskane wyniki mogą jednocześnie mieć wpływ rodzaj błędu (pozytywny, negatywny) i typ uczenia (apetytywne, awersyjne). W tym celu, dane z aktywowanych obszarów zainteresowania poddano analizie wariancji z powtarzanymi pomiarami w schemacie 2×2 . Ze względu na potencjalnie różną aktywność bazową obszarów zainteresowania, analizę przeprowadzono osobno dla każdego aktywnego regionu.

Ostatnim etapem analiz było zbadanie związku liniowego pomiędzy siłą aktywności ciała migdałowatego a nasileniem wybranych cech osobowości i wskaźnikiem BMI. Analizę ograniczono tylko do tych obszarów, które zaangażowane były w przetwarzanie sygnału związanego z błędem predykcji. Przy użyciu współczynnika r Pearson'a określono liniową zależność pomiędzy średnimi wartościami współczynnika beta w wybranych regionach a 1) BMI, 2) neurotycznością i 3) ekstrawersją. Graniczny próg istotności statystycznej ustalono na poziomie $p = 0,05$.

3.4 Wyniki

3.4.1 Wyniki oceny bodźców pokarmowych

Analiza oceny napojów wskazała na istotne różnice między odczuwanym poziomem smaczności trzech rodzajów płynów zarówno przed eksperymentem ($\chi^2_{(2)} = 69,524; p < 0,001$) jak i po ($\chi^2_{(2)} = 71,51; p < 0,001$). Zgodnie z uzyskanymi wynikami testów post-hoc różnice były widoczne pomiędzy wszystkimi parami napojów (Rycina 5).

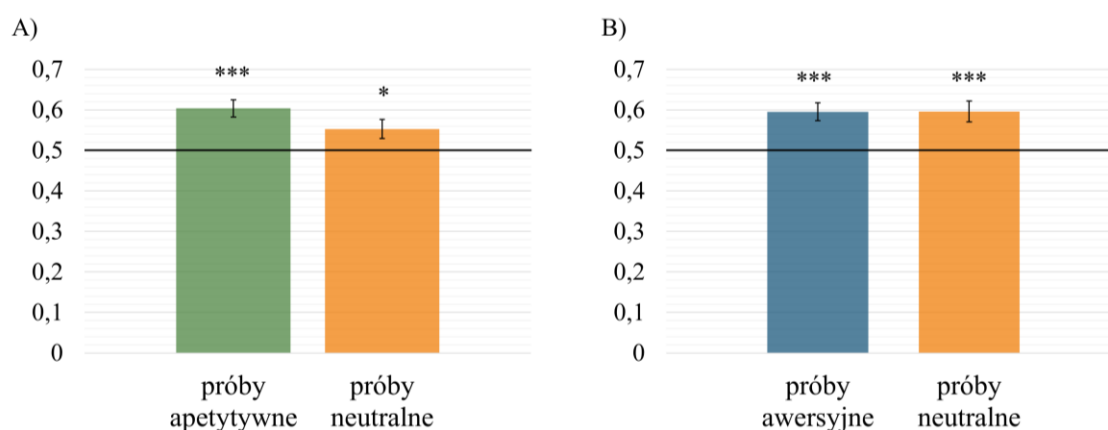


Rycina 5. Średnie oceny trzech rodzajów płynów: neutralnego, awersyjnego i apetytywnego przed i po wykonaniu zadania eksperymentalnego w paradygmacie uczenia klasycznego. Słupki błędów wyrażają standardowy błąd pomiaru. *** $p < 0,001$

Na podstawie wyników analizy stałości ocen bodźców pokarmowych w czasie zaobserwowano różnice statystyczne dotyczące oceny smaku neutralnego i słonego. Bodziec o smaku neutralnym postrzegany był jako bardziej smaczny po zakończeniu badania niż przed jego rozpoczęciem ($W = 19,5; p < 0,01$), natomiast bodziec o smaku słonym oceniono jako mniej smaczny ($W = 16; p < 0,05$). Ocena płynu słodkiego nie uległa statystycznie istotnej zmianie ($p = 0,24$).

3.4.2 Wyniki behawioralne

Poziom wykonania zadania eksperymentalnego dla każdego z czterech warunków oceniono na podstawie stosunku liczby odpowiedzi poprawnych do całkowitej liczby udzielonych odpowiedzi. W części apetytywnej poziom wykonania zadania różnił się w sposób istotny statystycznie od przyjętego prawdopodobieństwa zdarzenia losowego (0,5) zarówno dla wskazówki apetytywnej ($M = 0,604$; $t_{(36)} = 4,94$; $p < 0,001$), jak i neutralnej ($M = 0,553$; $t_{(36)} = 2,26$; $p < 0,05$). W części awersyjnej również zaobserwowano istotne statystycznie różnice: poziom wykonania zadania był wyższy w próbach awersyjnych ($M = 0,595$; $t_{(35)} = 4,35$; $p < 0,001$) i neutralnych ($M = 0,596$; $t_{(35)} = 3,73$; $p < 0,001$) od prawdopodobieństwa o wartości 0,5. Powyższe wyniki przedstawia Rycina 6.



Rycina 6. Wynik analizy poziomu wykonania zadania: A) średni stosunek odpowiedzi poprawnych do wszystkich udzielonych w obu sesjach apetytywnych, B) średni stosunek odpowiedzi poprawnych do wszystkich udzielonych w obu sesjach awersyjnych. Linia pozioma reprezentuje prawdopodobieństwo zdarzenia losowego o wartości 0,5. Słupki błędów wyrażają standardowy błąd pomiaru. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

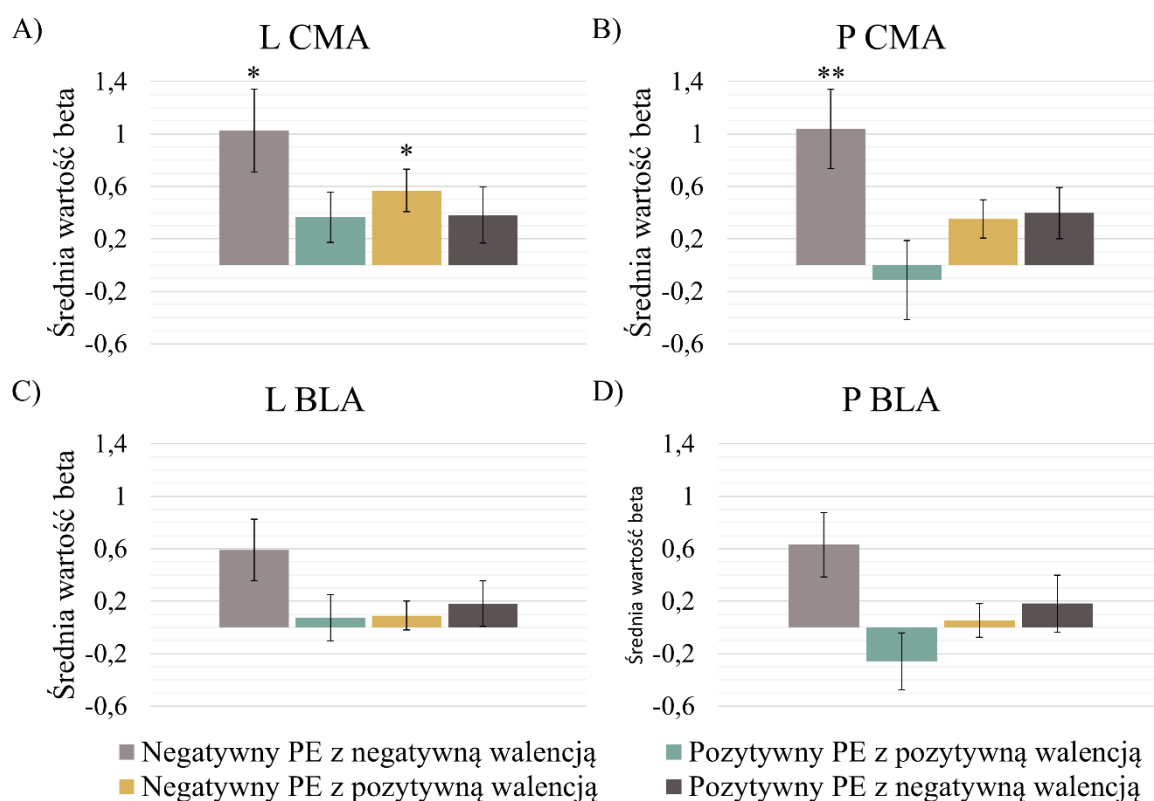
Sprawdzono także, czy poziom wykonania zadania różni się dla poszczególnych warunków (afektywnego i neutralnego) w obu rodzajach sesji. W części apetytywnej, wynik testu t studenta dla prób zależnych wskazał, że badani statystycznie istotnie lepiej przewidywali zdarzenia następujące po wskazówce powiązanej z większym prawdopodobieństwem pojawienia się bodźca apetytywnego niż neutralnego ($t_{(36)} = 2,7$; $p < 0,05$). Natomiast w części awersyjnej różnica w poprawności wykonania zadania w warunku awersyjnym i neutralnym nie była istotna statystycznie ($p = 0,98$).

Aby sprawdzić, czy poprawność wykonania zadania może być związana z różnicami indywidualnymi, dodatkowo przeprowadzono analizę korelacji cech osobowości z wyliczonym dla każdej osoby stosunkiem odpowiedzi poprawnych do wszystkich udzielonych. Wyniki nie potwierdziły związku pomiędzy poziomem wykonania zadania a nasileniem neurotyczności czy ekstrawersji.

3.4.3 Wyniki fMRI

Analiza obszarów zainteresowań

Parametryczna analiza wybranych obszarów zainteresowania potwierdziła udział ciała migdałowatego w procesie uczenia się asocjacyjnego. Zaobserwowano, że błędy predykcji w próbach rozpoczynających się prezentacją wskazówki powiązanej z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia wzmocnienia apetytywnego lub awersyjnego (ale nie neutralnego), powodowały istotny statystycznie wzrost aktywność niektórych części ciała migdałowatego. Zarówno lewy ($t_{(36)} = 2,93$; $p_{\text{Bonferroni}} < 0,05$) jak i prawy ($t_{(36)} = 3,32$; $p_{\text{Bonferroni}} < 0,01$) kompleks CMA aktywowały się w reakcji na błąd popełniany w sytuacji oczekiwania wzmocnienia apetytywnego (negatywny błąd predykcji w sesji apetytywnej, Rycina 7B, C). Natomiast podwyższona aktywność tylko w lewym kompleksie CMA ($t_{(35)} = 2,95$; $p_{\text{Bonferroni}} < 0,05$) została odnotowana w reakcji na błąd popełniany w sytuacji oczekiwania wzmocnienia awersyjnego (negatywny błąd predykcji w sesji awersyjnej, Rycina 7).



Rycina 7. Wyniki parametrycznej analizy obszarów zainteresowania: A) średnie wartości współczynnika beta w lewym kompleksie CMA (L CMA), B) prawym kompleksie CMA (P CMA), C) lewym kompleksie BLA (L BLA) i D) prawym kompleksie BLA (P BLA). Słupki błędów wyrażają standardowy błąd pomiaru. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Powtórzenie analizy z użyciem obszarów zainteresowań wygenerowanych za pomocą metody opartej na połączeniach anatomicznych dało takie same rezultaty. Obustronna aktywacja części grzbietowej (odpowiadającej kompleksowi CMA) ujawniła się w trakcie przetwarzania negatywnego błędu predykcji w sesjach apetytywnych (półkula lewa: $t_{(36)} = 3,15$; $p_{Bonferroni} < 0,05$; półkula prawa: $t_{(36)} = 3,32$; $p_{Bonferroni} < 0,005$). W sesjach awersyjnych, negatywny błąd predykcji korelował z aktywnością tylko w lewej części grzbietowej ($t_{(35)} = 3,28$; $p_{Bonferroni} < 0,01$). W części brzusznej (odpowiadającej kompleksowi BLA) aktywność nie przekroczyła progu istotności statystycznej w reakcji na żaden z warunków (Tabela 1).

Tabela 1. Wyniki parametrycznej analizy ROI dla obszarów zainteresowania wygenerowanych na podstawie połączeń funkcjonalnych i anatomicznych. L BLA, część podstawno-boczna ciała migdałowatego w lewej półkuli; P BLA, część podstawno-boczna ciała migdałowatego w prawej półkuli; L CMA, część środkowo-przyśrodkowa ciała migdałowatego w lewej półkuli; P CMA, część środkowo-przyśrodkowa ciała migdałowatego w prawej półkuli.

Region	T	<i>p</i>	<i>p</i>_{Bonferroni}	T	<i>p</i>	<i>p</i>_{Bonferroni}
	ROI w oparciu o połączenia czynnościowe			ROI w oparciu o połączenia anatomiczne		
	Negatywny błąd predykcji w sesjach apetytywnych					
BLA L	2,25	0,031	0,123	2,15	0,04	0,15
BLA P	2,39	0,022	0,089	2,25	0,03	0,12
CMA L	2,93	0,006	0,024	3,15	0,00	0,01
CMA P	3,32	0,002	0,008	3,32	0,00	0,01
	Pozytywny błąd predykcji w sesjach apetytywnych					
BLA L	0,40	0,691	1,000	0,36	0,72	1,00
BLA P	-1,35	0,184	0,737	-1,32	0,20	0,79
CMA L	1,68	0,101	0,406	1,85	0,07	0,29
CMA P	-0,63	0,532	1,000	-0,68	0,50	1,00
	Negatywny błąd predykcji w sesjach awersyjnych					
BLA L	0,06	0,954	1,000	-0,20	0,84	1,00
BLA P	0,56	0,582	1,000	0,41	0,68	1,00
CMA L	2,95	0,006	0,022	3,28	0,00	0,01
CMA P	2,11	0,042	0,167	2,08	0,05	0,18
	Pozytywny błąd predykcji w sesjach awersyjnych					
BLA L	1,04	0,307	1,000	0,86	0,39	1,00
BLA P	1,07	0,293	1,000	1,01	0,32	1,00
CMA L	1,89	0,067	0,267	2,16	0,04	0,15
CMA P	2,27	0,029	0,117	2,21	0,03	0,14

Alternatywna metoda badania sygnału w wybranych regionach mózgu, analiza SVC, także dała wyniki prowadzące do tych samych wniosków. W reakcji na błąd predykcji związany z oczekiwaniem wzmocnienia apetytywnego zaobserwowano istotny statystycznie klaster aktywnych wokseli w lewym ($t = 4,43$; $p_{FWE} < 0,05$) i prawym ($t = 4,29$; $p_{FWE} < 0,05$) kompleksie CMA. Błąd predykcji związany z oczekiwaniem wzmocnienia awersyjnego aktywował natomiast grupę wokseli zlokalizowaną w lewym kompleksie CMA ($t = 4,15$; $p_{FWE} < 0,05$). Wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Aktywność w ciele migdałowatym związana z przetwarzaniem błędów predykcji – wyniki analizy SVC. Wyniki dla poziomu istotności $p < 0,001$ i wielkości klastra $k > 5$. L CMA, część środkowo-przyśrodkowa ciała migdałowatego w lewej półkuli, P CMA, część środkowo-przyśrodkowa ciała migdałowatego w prawej półkuli.

Region	Koordynaty MNI [mm]			Rozmiar klastra k	p_{FWE} (klastr)	p_{FWE} (pik)	T	Z
	x	y	z					
Negatywny błąd predykcji w sesjach apetytywnych								
L CMA	-20	-10	-14	13	0,006	0,013	4,43	3,93
P CMA	22	-8	-14	15	0,005	0,018	4,29	3,83
Pozytywny błąd predykcji w sesjach apetytywnych								
<i>Brak wokseli o aktywności powyżej progu istotności statystycznej</i>								
Negatywny błąd predykcji w sesjach awersyjnych								
L CMA	-22	-4	-16	11	0,008	0,027	4,15	3,72
Pozytywny błąd predykcji w sesjach awersyjnych								
<i>Brak wokseli o aktywności powyżej progu istotności statystycznej</i>								

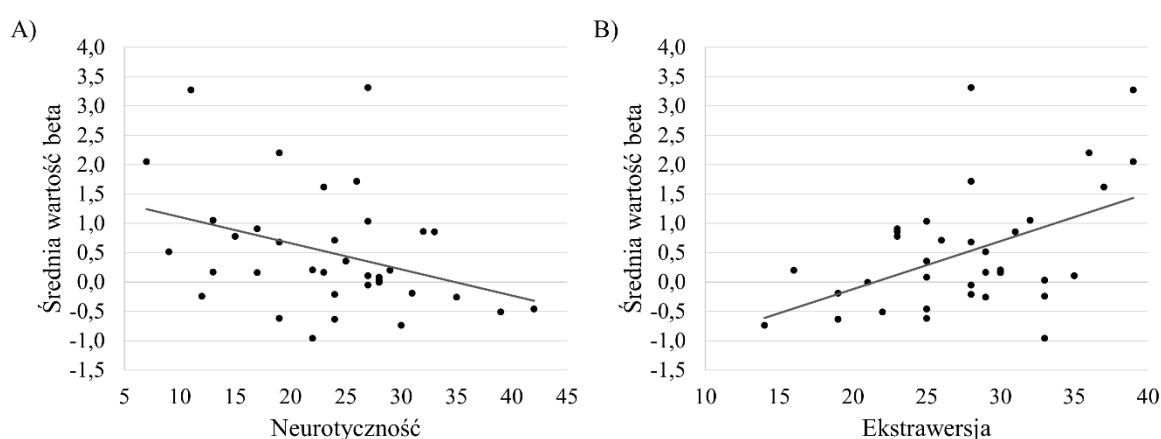
Analiza wariancji wykonana dla lewego kompleksu CMA wykazała efekt główny błędu predykcji na poziomie trendu ($F_{(1,36)} = 2,95$; $p = 0,094$). Zaobserwowana tendencja dotyczyła silniejszej aktywności lewej części środkowo-przyśrodkowej podczas przetwarzania negatywnych błędów predykcji, niezależnie od kontekstu uczenia. Efekt główny rodzaju uczenia się ani efekt interakcji nie uzyskały progu istotności statystycznej (odpowiednio: $p = 0,436$ i $p = 0,286$). Aktywność w prawym kompleksie CMA również była silniejsza w trakcie kodowania negatywnych błędów predykcji (efekt główny rodzaju błędu: $F_{(1,36)} = 5,112$; $p < 0,05$). Podobnie jak w lewej półkuli, efekt główny rodzaju uczenia się nie był istotny statystycznie ($p = 0,804$), natomiast istotna statycznie okazała się interakcja dwóch czynników ($F_{(1,36)} = 9,244$; $p < 0,005$). Na podstawie testów post hoc wykazano, że aktywność prawego kompleksu CMA istotnie rośnie w reakcji na negatywny błąd predykcji, ale tylko gdy oczekiwane wzmocnienie ma charakter apetytywny a nie awersyjny ($t_{(36)} = 3,723$; $p < 0,005$).

3.4.4 Wyniki korelacji aktywności ciała migdałowatego z indeksem BMI i cechami osobowości.

Dla każdej z osób badanych wyliczono indeks BMI. Zakres wartości w badanej grupie wyniósł od 17,58 do 33,21. Średni wskaźnik masy ciała osiągnął wartość 23,25 z odchyleniem standardowym równym 3,13. Przeprowadzona analiza korelacji między BMI a aktywnością mózgu podczas przetwarzania negatywnego błędu predykcji nie wykazała związku liniowego między zmiennymi ani w lewym (sesje apetytywne: $p = 0,47$; sesje awersyjne: $p = 0,09$), ani w prawym (sesje apetytywne: $p = 0,18$; sesje awersyjne: $p = 0,1$) kompleksie CMA.

Następnie zbadano związek między poziomem nasilenia cech osobowości a aktywnością mózgu podczas przetwarzania negatywnego błędu predykcji. Zarówno wynik na skali neurotyczności, jak i wynik na skali ekstrawersji w sposób istotny statystycznie skorelowane były z uśrednionym współczynnikiem beta, ale tylko w lewym kompleksie CMA i w sesjach awersyjnych (Rycina 8). Wraz ze wzrostem natężenia neurotyczności, malała aktywność związana z przetwarzaniem negatywnego błędu predykcji ($r_{(36)} = 0,36$, $p < 0,05$), podczas gdy wzrost natężenia ekstrawersji, związany był z wyższą aktywnością w tymże warunku ($r_{(36)} = 0,48$; $p < 0,005$).

Dodatkowo, wyliczono współczynniki korelacji r Pearsona dla par zmiennych: BMI i poziom neurotyczności oraz BMI i poziom ekstrawersji. Żaden z nich nie okazał się istotny statystycznie (odpowiednio $p = 0,6$ i $p = 0,93$).



Rycina 8. Wyniki analizy korelacji między aktywnością związaną z przetwarzaniem negatywnego błędu predykcji w lewym kompleksie CMA a nasileniem cech osobowości: A) zależność liniowa pomiędzy wynikiem na skali neurotyczności a średnią wartością beta, B) zależność liniowa pomiędzy wynikiem na skali ekstrawersji a średnią wartością beta.

4. EKSPERYMENT DRUGI – UCZENIE SIĘ INSTRUMENTALNE

4.1 Materiały i metody

4.1.1 Osoby badane

Ogłoszenie o badaniu naukowym zostało opublikowane w mediach społecznościowych (Facebook). Podobnie jak w przypadku pierwszego eksperymentu, spośród zgłaszających się kandydatów wykluczono osoby posiadające (1) metalowe elementy w ciele, (2) tatuaże na głowie i szyi, (3) klaustrofobię, (4) zdiagnozowane zaburzenia neurologiczne lub psychiatryczne, (5) uszkodzenia mózgu, (6) epilepsję, (7) cukrzycę, (8) status absolwenta lub studenta psychologii, a także (9) osoby leworęczne. Do badań zakwalifikowano 38 osób (20 kobiet i 18 mężczyzn). Średnia wieku osób badanych to 24,25 lat (SD = 2,73; zakres 21 – 31 lat). Wszyscy uczestnicy badań zostali zapoznani z celem projektu i przebiegiem eksperymentu oraz wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w nim. Udział w badaniach był odpłatny. Rekompensata finansowa w wysokości 100 zł została przyznana każdemu uczestnikowi. Doświadczenie zrealizowano w Pracowni Obrazowania Mózgu Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN.

4.1.2 Przygotowanie do badania

Przed rozpoczęciem badania każdy z uczestników został poproszony o wypełnienie krótkiej ankiety na temat ostatniego posiłku (ilość i pora spożytego pokarmu). Warunkiem przystąpienia do badania było zachowanie minimum 4-godzinnej przerwy między ostatnim posiłkiem a badaniem, o czym zakwalifikowane osoby zostały wcześniej poinformowane. Wymóg ten związany był z wykorzystaniem w badaniu bodźców pokarmowych, których wartość afektywna i motywacyjna maleje w stanie sytości (Berridge, 2012).

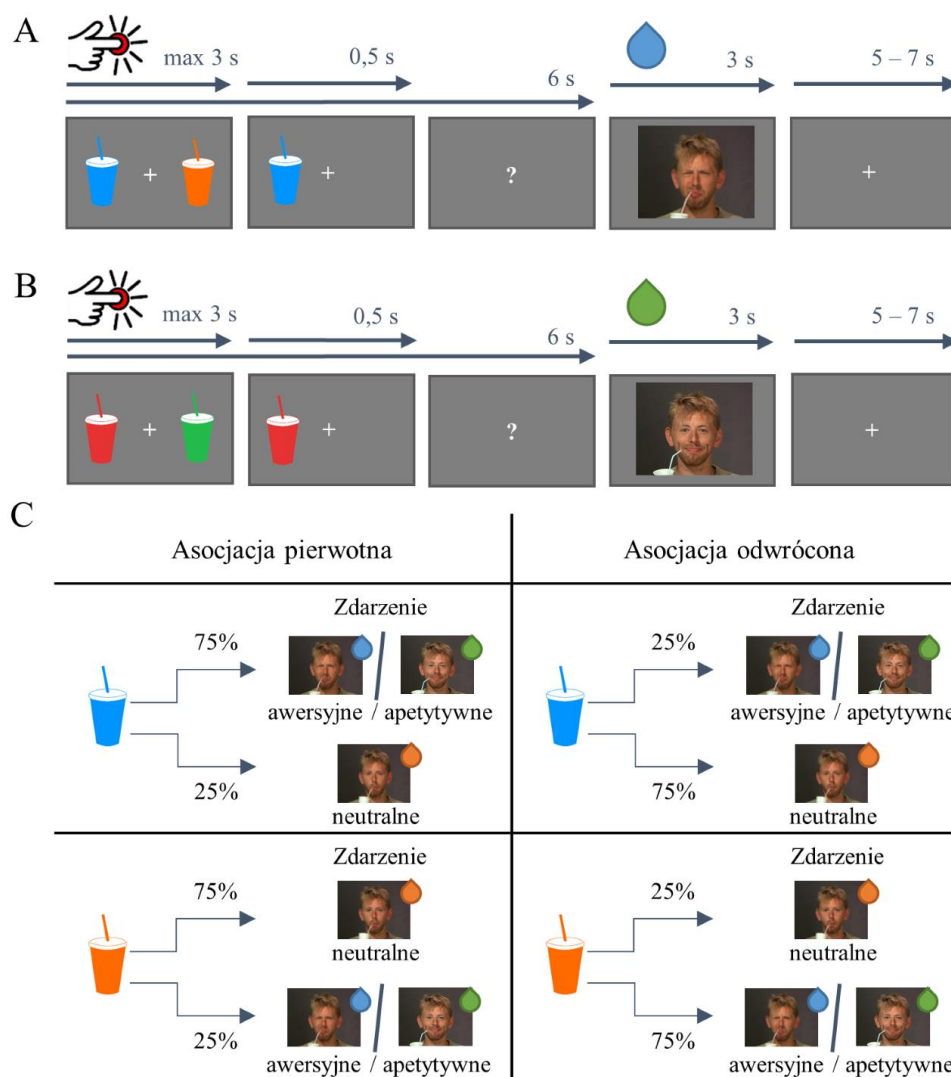
Następnie, osoby badane wypełniły kwestionariusz osobowości NEO-FFI (Costa i McCrae, 1992; Zawadzki i in., 2010). Podobnie jak w poprzednim eksperymencie, osoby badane zostały poproszone o wybór słodkiego napoju, który został później użyty jako bodziec apetytywny. Do wyboru dostępne były soki: pomarańczowy, jabłkowy, porzeczkowy i truskawkowy oraz mleko czekoladowe. Po dokonaniu wyboru, badani dokonywali oceny trzech rodzajów płynów zastosowanych w eksperymencie: wybranego słodkiego napoju

(wzmocnienie apetytywne), roztworu słonego (wzmocnienie awersyjne) i roztworu bez wyraźnego smaku (wzmocnienie neutralne). Oceny dokonywali na 11-stopniowej skali Likerta, której jeden kraniec oznaczał „bardzo niesmaczny” (-5), a drugi – „bardzo smaczny” (+5).

4.1.3 Procedura eksperymentalna w paradygmacie uczenia się instrumentalnego

Procedura eksperymentalna w drugim badaniu również została przygotowana za pomocą oprogramowania Presentation (Neurobehavioral 125 Systems, Albany, CA, USA) i swoim schematem przypominała procedurę zastosowaną w eksperymencie I, z pewnymi modyfikacjami wynikającymi z charakteru uczenia instrumentalnego.

Eksperyment składał się z czterech sesji: dwóch apetytywnych i dwóch awersyjnych. Sesje następowały naprzemiennie, przy czym połowa osób badanych rozpoczynała od sesji apetytywnej, a druga połowa od sesji awersyjnej. Każda sesja trwała około 10 minut i składało się z 40 prób. Podobnie jak w eksperymencie I, pojedyncza próba rozpoczynała się od pojawienia się dwóch wskazówek, jednej po lewej i drugiej po prawej stronie ekranu. Tym razem jednak zadaniem osoby badanej było samodzielne podjęcie decyzji i wybór jednej z dostępnych wskazówek. Po dokonaniu wyboru poprzez naciśnięcie odpowiedniego przycisku (przycisk lewy odpowiadał lewej wskazówce, a prawy prawej wskazówce), na ekranie pozostawała tylko wybrana wskazówka. Po krótkiej chwili wybrana wskazówka zniknęła, a pojawiał się znak zapytania symbolizujący oczekiwanie na wzmocnienie (Rycina 9AB). Tak jak w eksperymencie I, tu również wykorzystano procedurę uczenia się probabilistycznego z przeuczeniem. Jedna wskazówka związana była z prawdopodobieństwem wystąpienia wzmocnienia afektywnego o wartości 0,75 i prawdopodobieństwem wystąpienia wzmocnienia neutralnego o wartości 0,25. Drugą wskazówkę charakteryzowała odwrotna zależność: wzmocnienie neutralne mogło pojawić się po niej z prawdopodobieństwem równym 0,75, a wzmocnienie afektywne z prawdopodobieństwem 0,25. Jeżeli osoba badania odpowiedziała poprawnie (tzn. w próbie apetytywnej wybrała wskazówkę zapowiadającą z większym prawdopodobieństwem wzmocnienie apetytywne, a w próbie awersyjnej wskazówkę zapowiadającą z większym prawdopodobieństwem wzmocnienie neutralne) w kolejnych pięciu próbach, to związek pomiędzy wskazówką a wzmocnieniem ulegał odwróceniu. Zmiana ta następowała w jednej z kolejnych trzech prób (Rycina 9C).



Rycina 9. Procedura eksperymentalna: A) przebieg pojedynczej próby w sesji apetytywnej i B) sesji awersyjnej. Każda próba zaczynała się prezentacją dwóch wskazówek po prawej i lewej stronie ekranu. Osoba badana musiała wybrać jedną z nich w czasie nie dłuższym niż trzy sekundy. Po wciśnięciu przycisku na kontrolerze, przez pół sekundy na ekranie pozostawała już tylko wybrana wskazówka. Następnie wskazówka znikła, a na ekranie pojawiał się znak zapytania, czyli symbol oczekiwania na wynik próby. Czas oczekiwania na wzmocnienie był równy sześciu sekundom pomniejszonym o sumę czasu reakcji i prezentacji wybranej wskazówki. Wzmocnienie w formie bodźca złożonego z płynu podawanego doustnie i filmu przedstawiającego osobę pijącą napój trwało trzy sekundy. Pomiedzy próbami zastosowano zmienny interwał o długości od pięciu do siedmiu sekund. C) Schemat wzmocnień. Asocjacja pierwotna zakładała, że wzmocnienie afektywne następuje po jednej wskazówce z prawdopodobieństwem 0,75, a neutralne z prawdopodobieństwem 0,25. Druga wskazówka nacechowana była odwrotną zależnością. Po udzieleniu pięciu poprawnych odpowiedzi prawdopodobieństwo, z jakim dana wskazówka powiązana była z wystąpieniem wzmocnienia afektywnego i neutralnego ulegało odwróceniu.

4.1.4 Bodźce

W badaniach zastosowano taki sam zestaw bodźców, jak w eksperymencie I. Jako wskazówek użyto obrazków przedstawiających kubek ze słomką. Wskazówki różniły się wyłącznie kolorem, który w sposób probabilistyczny był powiązany ze wzmocnieniem. Wzmocnienia afektywne i neutralne składały się z dwóch komponentów: smakowego (0.5 ml płynu słodkiego, słonego lub bez wyraźnego smaku) i społeczno-wzrokowego w postaci 3-sekundowego nagrania prezentującego osobę pijącą napój (smaczny, niesmaczny lub neutralny w smaku) z kubeczka ze słomką. Dokładny opis wszystkich bodźców został zawarty w podrozdziale 3.1.4 „Bodźce” na stronie 43.

4.2 Analizy statystyczne danych behawioralnych

4.2.1 Analiza danych deklaratywnych

Oceny płynów: słodkiego, słonego i neutralnego porównano za pomocą testu Friedmanna, a następnie testów post-hoc Wilcoxon. Wybór testów nieparametrycznych wynikał z rozkładu ocen, który istotnie statystycznie odbiegał od rozkładu normalnego. Oceny dokonywane przed i po badaniu analizowane były osobno. Dodatkowo, stosując test Wilcoxon, sprawdzono, czy oceny płynów zadeklarowane przed badaniem i po badaniu różnią się w sposób istotny statystycznie. Do wyliczenia statystyk użyto pakietów SciPy oraz *scikit-posthocs* (Python 3.6).

4.2.2 Rejestracja i analiza odpowiedzi osób badanych

Podczas wykonywania zadania w skanerze rejestrowane były odpowiedzi osób badanych, które następnie klasyfikowano jako „poprawne” lub „błędne”. Za odpowiedź „poprawną” uznawano wybór tej wskazówki, która z wyższym prawdopodobieństwem poprzedzała wzmocnienie apetytywne w sesji apetytywnej (dążenie do uzyskanie przyjemnego bodźca) oraz wskazówki, która z wyższym prawdopodobieństwem poprzedzała wzmocnienie neutralne w sesji awersyjnej (unikanie nieprzyjemnego bodźca).

Stosunek liczby poprawnych odpowiedzi został porównany do liczby wszystkich odpowiedzi wyliczając tym sposobem wskaźnik poprawności. Następnie, za pomocą testu t studenta dla jednej próby zbadano, czy uśredniony wskaźnik poprawności jest istotnie

statystycznie różny od prawdopodobieństwa zdarzenia losowego (udzielenia poprawnej odpowiedzi) równego 0,5. Obliczenia zostały wykonane przy użyciu programu MATLAB2017b.

Odpowiedzi osób badanych wykorzystano także do modelowania procesu uczenia się.

4.2.3 Modelowanie procesu uczenia się

Analogicznie do pierwszego eksperymentu, przetestowane zostały trzy modele uczenia się: RW, TD i HGF. Wskaźnik AIC obliczono dla każdej osoby i każdej sesji, a uśrednione wartości wskaźnika dla każdego modelu zostały ze sobą porównane testem nieparametrycznym Friedmana, ponieważ rozkład wartości AIC odbiegał od rozkładu normalnego. Zarówno w sesjach apetytywnych, jak i awersyjnych zaobserwowano różnice istotne statystycznie (odpowiednio: $\chi^2_{(2)} = 20,89$; $p < 0.001$ i $\chi^2_{(2)} = 35,82$; $p < 0.001$). Wyniki testów *post hoc* Wilcoxona wskazały na lepsze dopasowanie modelu RW niż modelu TD i modelu HGF do danych w sesjach apetytywnych (odpowiednio: $p_{\text{Bonferroni}} < 0,001$ i $p_{\text{Bonferroni}} = 0,014$) i awersyjnych (odpowiednio: $p_{\text{Bonferroni}} < 0,001$ i $p_{\text{Bonferroni}} < 0,001$).

Ze względu na najlepsze dopasowanie modelu RW do uzyskanych danych behawioralnych, to właśnie ten model został wykorzystany do wyliczenia wartości błędów predykcji, których następnie użyto w analizie danych zarejestrowanych w skanerze rezonansu magnetycznego. Szczegółowy opis modelu i sposobu liczenia błędów predykcji został zawarty w podrozdziale 3.2.3 „Modelowanie procesu uczenia się” na stronie 45.

4.3 Rejestracja i analiza danych MRI

4.3.1 Rejestracja sygnału

Badania zostały przeprowadzone z użyciem skanera rezonansu magnetycznego Siemens Magnetom TrioTim o mocy trzech Tesli i 32-kanalowej cewki do badania głowy. Zarejestrowano trzy rodzaje obrazów: strukturalne obrazy T1-zależne i czynnościowe obrazy T2*-zależne w trakcie sesji eksperymentu II oraz czynnościowe obrazy T2*-zależne w trakcie stanu spoczynkowego. Do rejestracji obrazów użyto sekwencji o takich samych parametrach, jak w eksperymencie I. Szczegółowy opis sekwencji został zawarty w podrozdziale 3.3.1 „Rejestracja sygnału” na stronie 46.

Obrazy T2*-zależne w trakcie stanu spoczynkowego, wraz z obrazami tego samego typu zebranymi podczas eksperymentu I, zostały wykorzystane do stworzenia parcelacji ciała migdałowatego (Bielski i in. 2021).

4.3.2 Wstępna obróbka danych

Dane przygotowano i przeanalizowano za pomocą pakietu SPM12 i ART, działającymi w środowisku MATLAB (MATLAB2017). Wstępna obróbka danych została przeprowadzona tak samo, jak w przypadku eksperymentu I i objęła następujące etapy: korekcja ruchów głowy, identyfikacja wolumenów przekraczających przyjęty próg przemieszczenia głowy w przestrzeni (tj. 1,1 mm), korejstracja obrazów strukturalnego i uśrednionego obrazu funkcjonalnego, segmentacja obrazu strukturalnego, przeniesienie obrazów funkcjonalnych do przestrzeni wspólnej MNI (normalizacja) i wygładzenie. Szczegółowy opis wyżej wymienionych procedur został zawarty w podrozdziale 3.3.2 „Wstępna obróbka danych” na stronie 47.

4.3.3 Analiza danych MRI

Z przebadanych 38 osób do dalszej analizy danych zakwalifikowano 33 uczestników. Z analizy wykluczono dwie osoby, które z przyczyn zdrowotnych nie przystąpiły do wykonania zadania w skanerze rezonansu magnetycznego, jedną osobę ze względu na tendencyjność odpowiedzi, jedną z powodu zadeklarowanej oceny bodźców pokarmowych (bodziec neutralny oceniony jako „bardzo smaczny”) oraz jedną z powodu wadliwych danych. W grupie osób zakwalifikowanych do analiz, pięć osób miało niepełny komplet danych (dwie osoby – dwie sesje z czterech i trzy osoby – trzy sesje z czterech). Przyczyną braku danych była dobrowolna rezygnacja z badania po wykonaniu dwóch sesji (jedna osoba) i zbyt duża liczba (tj. > 10%) przesuniętych wolumenów w sesji (cztery osoby).

Sygnal z obrazów T2*-zależnych zarejestrowanych w trakcie eksperymentu II został przeanalizowany przy użyciu Ogólnego Modelu Liniowego. Stworzony model składał się z następujących warunków: (1) wzmocnienie, które nastąpiło po wybraniu wskazówki charakteryzującej się wyższym prawdopodobieństwem wzmocnienia apetytywnego niż neutralnego, (2) wzmocnienie, które nastąpiło po wybraniu wskazówki charakteryzującej się wyższym prawdopodobieństwem wzmocnienia neutralnego niż apetytywnego,

(3) wzmocnienie, które nastąpiło po wybraniu wskazówki charakteryzującej się wyższym prawdopodobieństwem wzmocnienia awersyjnego niż neutralnego, (4) wzmocnienie które nastąpiło po wybraniu wskazówki charakteryzującej się wyższym prawdopodobieństwem wzmocnienia neutralnego niż awersyjnego. Wzmocnienia modelowano jako trzysekundowe zdarzenia, na co miała wpływ długość użytych filmów. Warunki 1 – 4 zostały poddane modulacji parametrycznej (Büchel i in. 1998), a jako współczynnika modulującego użyto błędów predykcji wyliczonych przez komputerowy model uczenia się RW. Następnie do modelu GLM zostały dodane kolejne cztery warunki (5 – 8) odpowiadające efektowi błędów predykcji. Pozostałe warunki uwzględnione w modelu GLM to (9) wskazówki charakteryzujące się wyższym prawdopodobieństwem wzmocnienia apetytywnego niż neutralnego, (10) wskazówki charakteryzujące się wyższym prawdopodobieństwem wzmocnienia neutralnego niż apetytywnego, (11) wskazówki charakteryzujące się wyższym prawdopodobieństwem wzmocnienia awersyjnego niż neutralnego, (12) wskazówki charakteryzujące się wyższym prawdopodobieństwem wzmocnienia neutralnego niż awersyjnego, a także wartości oczekiwane dla tych warunków (13 – 16). Dla lepszego wyjaśnienia sygnału do modelu dodano również (17) zdarzenie, podczas którego obie wskazówki były prezentowane jednocześnie na początku każdej próby, (18) każdorazowe naciśnięcie przycisku kontrolera i (19) próby pominięte (bez odpowiedzi osoby badanej). Na koniec, do modelu dodano sześć regresorów opisujących przemieszczenie głowy w przestrzeni i pozostałe artefakty ruchowe zidentyfikowane przy pomocy programu ART.

Do odfiltrowania aktywności neuronalnej od szumu będącego efektem innej aktywności fizjologicznej wykorzystano filtr górnoprzepustowy o wartości 128 s.

Szeregi czasowe warunków ujętych w modelu GLM zostały splecione z kanoniczną odpowiedzią hemodynamiczną.

W celu zbadania aktywności ciała migdałowatego w odpowiedzi na błędy predykcji wykonano następujące kontrasty:

1. PE po wyborze wskazówki apetytywnej vs. aktywność bazowa,
2. PE po wyborze wskazówki neutralnej w sesjach apetytywnych vs. aktywność bazowa,
3. PE po wyborze wskazówki awersyjnej vs. aktywność bazowa,
4. PE po wyborze wskazówki neutralnej w sesjach awersyjnych vs. aktywność bazowa.

Analiza danych fMRI została przeprowadzona w sposób analogiczny do analizy danych zebranych w eksperymencie I i obejmowała następujące kroki:

1. Parametryczna analiza ROI (próg istotności statystycznej na poziomie $p_{Bonferroni} = 0,05$)
2. Analiza obszarów zainteresowań metodą SVC (próg istotności statystycznej na poziomie $p_{FWE} = 0,05$)
3. Analiza wariancji z powtarzanymi pomiarami (2 rodzaje błędów predykcji x 2 typy uczenia się; próg istotności statystycznej na poziomie $p = 0,05$) wykonana dla obszarów, dla których wykazano aktywność poprzez parametryczną analizę ROI
4. Korelacja między współczynnikiem beta w aktywnych regionach zainteresowania a 1) BMI, 2) neurotycznością i 3) ekstrawersją, wyrażona współczynnikiem r Pearsona (próg istotności statystycznej na poziomie $p = 0,05$)

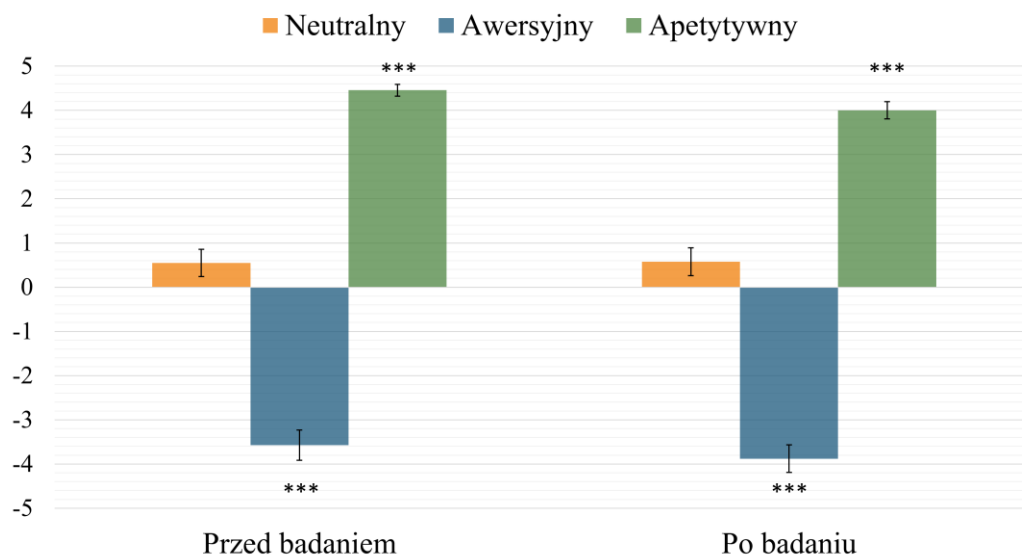
Na potrzeby wyżej wymienionych analiz wykorzystano maski ciała migdałowatego stworzone w oparciu o połączenia funkcjonalne (Bielski in., 2021) i anatomiczne (Bach i in., 2011). Maski te były wykorzystane także do analizy danych uzyskanych w eksperymencie I i zostały szerzej opisane w podrozdziale 3.3.3 „Analiza danych” na stronie 49.

4.4 Wyniki

4.4.1 Wyniki oceny bodźców pokarmowych

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy odczuwanym przez badanych poziomem smaczności płynu słodkiego, słonego i neutralnego w obu punktach czasowych (przed badaniem: $\chi^2_{(2)} = 69,52$; $p < 0,001$; po badaniu: $\chi^2_{(2)} = 71,51$; $p < 0,001$). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych testów *post hoc*, różnice te dotyczyły każdej z porównywanych par napojów (tj. słodki vs. słony, słodki vs. neutralny, słony vs. neutralny) i były istotne na poziomie $p < 0,001$ (Rycina 10).

Analiza stałości ocen w czasie (przed i po eksperymencie) wykazała, że płyn słony był oceniany jako mniej smaczny ($W = 16$; $p < 0,05$), a płyn neutralny jako bardziej smaczny ($W = 19,5$; $p < 0,01$) w drugim pomiarze. Ocena odczuwanego poziomu smaczności dla płynu słodkiego była stabilna i nie różniła się w sposób istotny statystycznie między pomiarami ($W = 20,5$; $p = 0,236$).

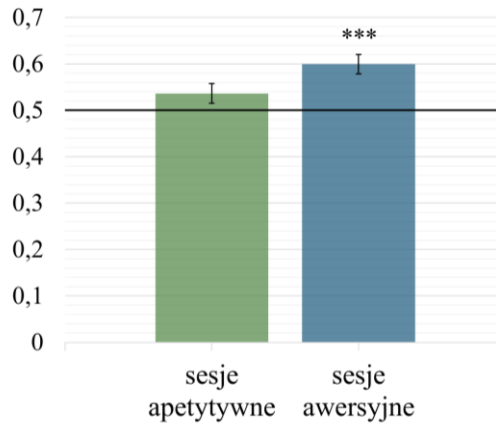


Rycina 10. Średnie ocen trzech rodzajów płynów: neutralnego, awersyjnego i apetytywnego przed i po wykonaniu zadania eksperymentalnego w paradygmacie uczenia instrumentalnego. Słupki błędów wyrażają standardowy błąd pomiaru. *** $p < 0,001$

4.4.2 Wyniki behawioralne

Analiza odpowiedzi osób badanych wykazała, że w sesjach apetytywnych średnia poprawność wykonania zadania ($M = 0,5364$; $SD = 0,12$) nie różniła się w sposób istotny statystycznie od prawdopodobieństwa zdarzenia losowego o wartości 0,5 ($p = 0,09$). Inaczej niż w części apetytywnej, średnia poprawność w sesjach awersyjnych ($M = 0,6$; $SD = 0,13$) była istotnie statystycznie wyższa niż prawdopodobieństwo zdarzenia losowego podczas wyboru jednej z dwóch dostępnych opcji ($t_{(32)} = 4,56$; $p < 0,001$). Wyniki analizy poprawności zaprezentowano na Rycinie 11. Także różnica między średnimi poziomami poprawności w części apetytywnej i awersyjnej okazała się istotna statystycznie ($t_{(32)} = 3,67$; $p < 0,001$).

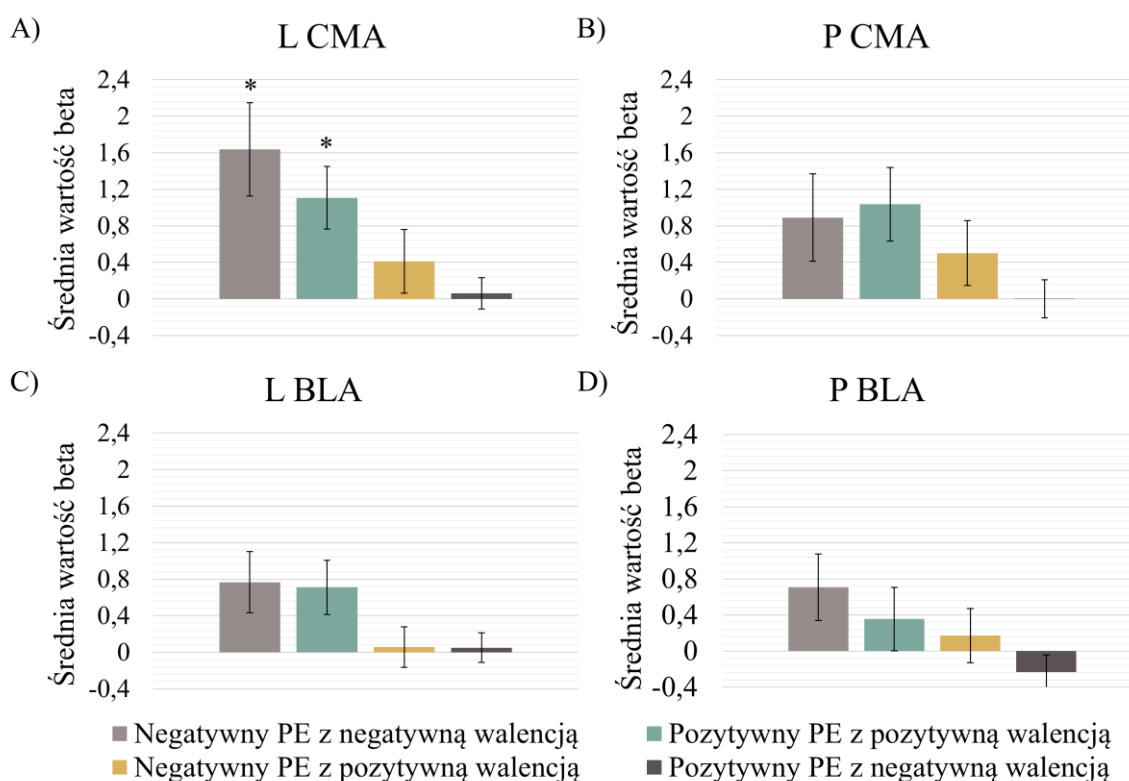
W badaniu kontrolowano wpływ cech osobowości na poziom wykonania zadania. Nie wykazano wpływu neurotyczności na poprawność udzielanych odpowiedzi ani w sesjach apetytywnych ($r_{(31)} = 0,2$; $p = 0,269$), ani w awersyjnych ($r_{(31)} = 0,15$; $p = 0,393$). Wykazano natomiast umiarkowanie silny negatywny związek między wynikiem ekstrawersji a poprawnością odpowiedzi w sesjach awersyjnych ($r_{(31)} = -0,4$; $p = 0,02$). W sesjach apetytywnych wynik korelacji był na poziomie trendu ($r_{(31)} = -0,3$; $p = 0,086$).



Rycina 11. Wynik analizy poziomu wykonania zadania. Słupki przedstawiają średni stosunek poprawnych odpowiedzi (wybór wskazówki związanej z wyższym prawdopodobieństwem zdarzenia apetytywnego w sesjach apetytywnych i wskazówki związanej z wyższym prawdopodobieństwem zdarzenia neutralnego w sesjach awersyjnych) do wszystkich prób w danej sesji. Linia pozioma reprezentuje prawdopodobieństwo zdarzenia losowego o wartości 0,5. Słupki błędów wyrażają standardowy błąd pomiaru. *** $p < 0,001$

4.4.3 Wyniki fMRI

Wyniki parametrycznej analizy obszarów zainteresowania wykazały, że przetwarzanie zarówno pozytywnego, jak i negatywnego błędu predykcji podczas uczenia się apetytywnego wymaga udziału części środkowo-przyśrodkowej ciała migdałowatego, ale tylko w lewej półkuli (negatywny PE: $t_{(32)} = 3,21$; $p_{Bonferroni} < 0,05$; pozytywny PE: $t_{(32)} = 3,23$; $p_{Bonferroni} < 0,05$). Aktywność w pozostałych kompleksach ciała migdałowatego, po zastosowaniu poprawki Bonferroniego ze względu na liczbę testowanych obszarów nie uzyskała wymaganego progu statystycznego ($p_{Bonferroni} > 0,05$). Podczas uczenia się awersyjnego nie zaobserwowano aktywacji któregośkolwiek z kompleksów ciała migdałowatego (Tabela 3). Średnie wartości parametru beta dla wszystkich testowanych obszarów zaprezentowano na Rycinie 12.



Rycina 12. Średnie wartości parametru beta dla wszystkich czterech warunków: A) w lewej części środkowo-przyśrodkowej (L CMA), B) prawej części środkowo-przyśrodkowej (P CMA), C) lewej części podstawno-bocznej (L BLA), D) prawej części podstawno-bocznej (P BLA). Słupki błędów wyrażone za pomocą standardowego błędu pomiaru. * $p < 0,05$.

Wynik analizy obszarów zainteresowania z zastosowaniem maski stworzonej na podstawie połączeń anatomicznych również wskazał na udział części grzbietowej (obejmującej jądra środkowe i przyśrodkowe) lewego ciała migdałowatego w odpowiedzi na negatywny ($t_{(32)} = 3,32$; $p_{Bonferroni} < 0,01$) i pozytywny ($t_{(32)} = 3,34$; $p_{Bonferroni} < 0,01$) błąd predykcji wyłącznie w sesjach apetytywnych (Tabela 3).

Tabela 3. Wyniki parametrycznej analizy ROI dla obszarów zainteresowania wygenerowanych na podstawie połączeń funkcjonalnych i anatomicznych.

Region	T	<i>p</i>	<i>p</i> _{Bonferroni}	T	<i>p</i>	<i>p</i> _{Bonferroni}
	ROI w oparciu o połączenia czynnościowe			ROI w oparciu o połączenia anatomiczne		
	Negatywny błąd predykcji w sesjach apetytywnych					
BLA L	2,28	0,029	0,117	2,27	0,030	0,122
BLA P	1,92	0,064	0,256	2,04	0,050	0,198
CMA L	3,21	0,003	0,012	3,32	0,002	0,009
CMA P	1,86	0,072	0,289	1,76	0,088	0,350
	Pozytywny błąd predykcji w sesjach apetytywnych					
BLA L	2,40	0,022	0,089	2,31	0,028	0,110
BLA P	1,01	0,321	1,000	0,88	0,386	1,000
CMA L	3,23	0,003	0,011	3,35	0,002	0,008
CMA P	2,58	0,015	0,059	2,55	0,016	0,064
	Negatywny błąd predykcji w sesjach awersyjnych					
BLA L	0,26	0,800	1,000	0,25	0,807	1,000
BLA P	0,57	0,570	1,000	0,58	0,564	1,000
CMA L	1,18	0,248	0,990	1,24	0,225	0,900
CMA P	1,41	0,167	0,669	1,34	0,189	0,755
	Pozytywny błąd predykcji w sesjach awersyjnych					
BLA L	0,31	0,760	1,000	0,01	0,996	1,000
BLA P	-1,22	0,233	0,932	-1,17	0,251	1,000
CMA L	0,36	0,719	1,000	0,65	0,520	1,000
CMA P	0,00	0,997	1,000	-0,10	0,921	1,000

Następnie, wykorzystując metodę SVC, zlokalizowano woksele o maksymalnej aktywności w obrębie maski złożonej z czterech obszarów zainteresowania dla poszczególnych warunków (czterech typów błędów predykcji). Wyniki istotne statystycznie stwierdzono także tylko w przypadku sesji apetytywnych. Kontrast *negatywny błąd predykcji > aktywność bazowa* wykazał dwa niewielkie klastry aktywnych wokseli w kompleksie CMA w lewej półkuli mózgowej (klaster 1: $t = 4,27$; $p_{FWE} < 0,05$; klaster 2: $t = 4,22$; $p_{FWE} < 0,05$). W kontraście *pozytywny błąd predykcji > aktywność bazowa* zaobserwowano jeden rozległy klaster aktywnych wokseli ($t = 4,45$; $p_{FWE} < 0,05$) zlokalizowany także po stronie lewej, ale obejmujący swą powierzchnią także BLA. Na podstawie koordynatów MNI pik aktywności tego klastra umiejscowiono w części CMA (Tabela 4).

Tabela 4. Aktywność w ciele migdałowatym związana z przetwarzaniem błędów predykcji podczas procedury uczenia instrumentalnego – wyniki analizy SVC. Wyniki dla poziomu istotności $p < 0,001$ i wielkość klastra $k \geq 5$. CMA L, kompleks środkowo-przyśrodkowy ciała migdałowatego w lewej półkuli, BLA L, kompleks podstawno-boczny.

Obszar, półkula	p_{FWE} (pik)	Rozmiar klastra k	T	Z	x (mm)	y (mm)	z (mm)
Negatywny błąd predykcji w sesjach apetytywnych							
CMA, L	0,024	5	4,27	3,77	-22	-4	-16
CMA, L	0,026	7	4,22	3,73	-20	-10	-14
Pozytywny błąd predykcji w sesjach apetytywnych							
CMA, L BLA, L	0,016	20	4,45	3,89	-24	-2	-22
Negatywny błąd predykcji w sesjach awersyjnych							
<i>Brak wokseli o aktywności powyżej progu istotności statystycznej</i>							
Pozytywny błąd predykcji w sesjach awersyjnych							
<i>Brak wokseli o aktywności powyżej progu istotności statystycznej</i>							

Celem dalszej eksploracji wyników i określenia wpływu rodzaju błędu predykcji i typu uczenia na aktywność w obrębie lewego kompleksu CMA przeprowadzono analizę wariancji.

Analiza wariancji wartości parametrów beta w lewym kompleksie CMA wykazała, że czynnikiem modulującym aktywność w tym obszarze jest typ uczenia się ($F_{(1,32)} = 5,44$; $p = 0,026$). Aktywność lewego CMA rosła w trakcie sesji apetytywnych, ale nie awersyjnych ($t_{(32)} = 2,33$; $p < 0,05$). Nie zaobserwowano natomiast efektu głównego rodzaju błędu predykcji ($p = 0,156$) ani interakcji obu czynników ($p = 0,732$).

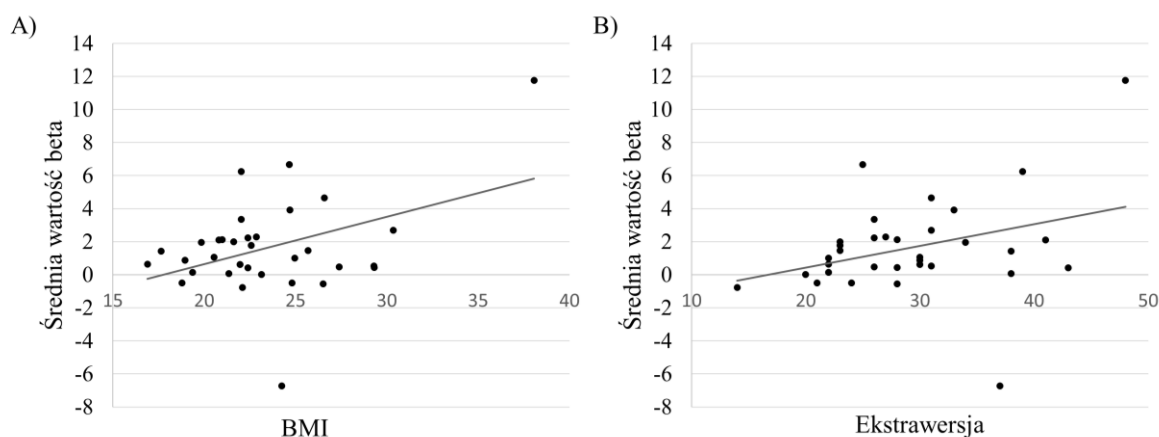
4.4.4 Wyniki korelacji aktywności ciała migdałowatego z indeksem BMI i cechami osobowości

Indeks BMI osób badanych ujętych w analizie oscylował pomiędzy 16,9 a 38,1, a średnia wartość indeksu wyniosła 23,48 (\pm SD = 4,21). Analiza korelacji wartości indeksu BMI z wartościami parametru beta w aktywnych obszarach zainteresowania wykazała, że wraz ze wzrostem indeksu masy ciała w sposób liniowy wzrasta aktywność w lewym kompleksie CMA w reakcji na negatywny błąd predykcji podczas uczenia się apetytywnego ($r_{(31)} = 0,41$; $p = 0,017$; Rycina 13 A). Natomiast związek między wartością wskaźnika BMI i aktywnością lewego kompleksu CMA w reakcji na pozytywny błąd predykcji podczas uczenia się apetytywnego nie był istotny statystycznie ($r_{(31)} = 0,21$; $p = 0,248$).

Analiza korelacji aktywności lewego kompleksu CMA z cechą neurotyczności nie wykazała liniowej relacji między zmiennymi w żadnym z badanych warunków (negatywny błąd predykcji: $r_{(31)} = -0,22$; $p = 0,213$; pozytywny błąd predykcji: $r_{(31)} = -0,13$; $p = 0,479$). Natomiast dało się zauważyć tendencję do wzrostu pobudzenia lewego kompleksu CMA podczas przetwarzania negatywnego błędu predykcji wraz ze wzrostem nasilenia ekstrawersji ($r_{(31)} = 0,34$; $p = 0,056$; Rycina 13 B). Aktywność związana z przetwarzaniem pozytywnego błędu predykcji w tym obszarze nie była związana z tą cechą osobowości ($r_{(31)} = 0,02$; $p = 0,927$).

Z uwagi na wynik analizy SVC wskazujący, że aktywność ciała migdałowatego w odpowiedzi na pozytywny PE nie jest ograniczona tylko do lewego kompleksu CMA, ale również obejmuje część lewego kompleksu BLA, skorelowano średnią wielkość parametru beta dla tego obszaru z nasileniem cech osobowości i BMI. Związek między aktywnością lewego BLA z neurotycznością okazał się nieistotny statystycznie ($r_{(31)} = -0,011$; $p = 0,952$), podobnie jak związek z ekstrawersją ($r_{(31)} = -0,035$; $p = 0,847$). Nie zaobserwowano również istotnej statystycznie korelacji z wielkością wskaźnika masy ciała ($r_{(31)} = -0,001$; $p = 0,995$).

Dodatkowo obliczono korelację między BMI a cechami osobowości. Zarówno związek BMI z poziomem neurotyczności, jak i BMI z poziomem ekstrawersji nie osiągnęły progu istotności statystycznej (odpowiednio $r_{(31)} = -0,11$; $p = 0,542$ i $r_{(31)} = 0,266$; $p = 0,134$).



Rycina 13. Wyniki analizy korelacji między aktywnością związaną z przetwarzaniem negatywnego błędu predykcji w lewym CMA a nasileniem BMI i ekstrawersji: A) zależność liniowa pomiędzy wynikiem BMI a średnią wartością beta, B) zależność liniowa pomiędzy wynikiem na skali ekstrawersji a średnią wartością beta.

5. DYSKUSJA

Przeprowadzone i opisane w niniejszej rozprawie eksperymenty miały na celu zbadanie funkcjonalnej organizacji ciała migdałowatego u ludzi podczas asocjacyjnego uczenia się. Przeanalizowana została aktywność BOLD w czterech częściach ciała migdałowatego: środkowo-przyśrodkowej (CMA) i podstawno-bocznej (BLA) w lewej i prawej półkuli mózgu. Aktywność ta wynikała z nabywania asocjacji typu klasycznego (w eksperymencie I) i instrumentalnego (w eksperymencie II). Obie procedury badawcze oparto na złożonych pokarmowo-społecznych bodźcach wzmacniających, które odzwierciedlają sytuacje spotykane w codziennym życiu. Zastosowane wzmocnienia miały charakter pozytywny lub negatywny, co umożliwiło ocenę udziału kompleksów CMA i BLA w uczeniu się apetytywnym i awersyjnym. Zgodnie z współczesnymi teoriami założono, że asocjacyjne uczenie się jest stymulowane zaskoczeniem mierzonym za pomocą błędu predykcji, który stanowi rozbieżność między oczekiwaniem a faktycznym rezultatem (Rescorla i Wagner, 1972).

5.1 Uczenie się klasyczne

Pierwszą obserwacją jaką można poczynić na podstawie analizy zarejestrowanych danych jest fakt, że wzrost błędu predykcji na skutek pominięcia wzmocnienia apetytywnego koreluje ze wzrostem aktywności w lewym i prawym CMA. Po drugie, wzrost błędu predykcji na skutek pominięcia wzmocnienia awersyjnego również koreluje ze wzrostem aktywności w kompleksie CMA, ale korelacja ta jest ograniczona tylko do lewego ciała migdałowatego. Wyniki te jednoznacznie wskazują na kluczową rolę części środkowo-przyśrodkowej ludzkiego ciała migdałowatego w sygnalizacji negatywnych błędów predykcji podczas uczenia się wzmacnianego zdarzeniami o charakterze smakowo-społecznym, niezależnie od ich walencji. Natomiast nie znaleziono dowodów na udział kompleksu podstawno-bocznego w procesie nabywania asocjacji, czy to apetytywnych czy też awersyjnych. Wyniki te znajdują potwierdzenie w dodatkowo przeprowadzonej analizie wariancji dla powtarzanych pomiarów w schemacie 2 (błąd predykcji: pozytywny i negatywny) x 2 (uczenie się: apetytywne i awersyjne). Zgodnie z uzyskanym rezultatem, kompleks CMA zlokalizowany w lewej półkuli jest istotnym obszarem mózgu zarówno dla uczenia się apetytywnego, jak i awersyjnego, oraz wykazuje tendencję do kodowania negatywnych błędów predykcji. Natomiast kompleks CMA w prawej półkuli okazał się być wybiórczo związany z sygnałem negatywnego błędu predykcji tylko podczas apetytywnego uczenia się.

5.1.1 CMA w lewej i prawej półkuli: sygnalizowanie negatywnego błędu predykcji podczas apetytywnego uczenia się

Badania na gryzoniach wskazują, że jądro środkowe ciała migdałowatego (CA) odgrywa zasadniczą rolę w modyfikowaniu motywacyjnego znaczenia bodźców oraz w poprawie uczenia się wywołanej zaskoczeniem (Holland i Gallagher, 2006). Szczególnie podkreśla się udział tej struktury w procesach związanych z dewaluacją wartości nagrody (Holland i Gallagher, 1993). Holland i Gallagher (2006) wykazali, że u szczurów z uszkodzeniami CA nie występuje wzmożone uczenie się w sytuacji nagłego spadku wartości nagrody, choć nadal uczą się one, gdy wartość nagrody niespodziewanie wzrasta. Świadczy to o roli CA w przetwarzaniu negatywnego błędu predykcji podczas apetytywnego uczenia się. Rejestracja sygnału z pojedynczych komórek jądra środkowego gryzoni, w zgodzie z powyższymi wynikami, wykazała wzrost aktywności elektrofizjologicznej właśnie w odpowiedzi na pominięcie nagrody, ale nie na jej niespodziewane pojawienie się w trakcie asocjacyjnego uczenia się (Calu i in., 2010). Innym przykładem manipulacji, która generuje negatywny błąd predykcji jest procedura polegająca na tworzeniu asocjacji między wzmocnieniem a dwoma różnymi wskazówkami, przy czym proces uczenia się przeprowadzany jest osobno dla każdej pary wskazówka - wzmocnienie. W fazie testowej, po zakończeniu fazy nabywania asocjacji, prezentowane są dwie wskazówki jednocześnie, co z założenia prowadzi do oczekiwania na dwa wzmocnienia lub wzmocnienie o podwójnej wartości. Kiedy więc okazuje się, że bodziec wzmacniający jest tylko jeden, oczekiwana suma wzmocnień przewyższa wartość faktycznie otrzymanego wzmocnienia, a popełniony błąd predykcji ma charakter negatywny. Liczne badania (Haney i in., 2010; Holland, 2016; Iordanova i in., 2016) potwierdziły zależność tego procesu od odpowiedzi neuronalnej w CMA. Także badania molekularne z zastosowaniem białka Fos, będącego markerem neuroplastyczności i zmian zachodzących w wyniku uczenia się, potwierdzają znaczenie CMA w tych procesach. Arjol i in. (2024) donieśli o zwiększonej aktywności białka Fos w ciele migdałowatym szczurów po nieoczekiwanym obniżeniu wartości bodźca apetytywnego. Wzrost tej aktywności występował wyłącznie w grupie szczurów doświadczającej dużego spadku wartości nagrody (32% do 2% roztworu sacharozy) i był widoczny w czterech obszarach ciała migdałowatego, w tym dwóch należących do kompleksu CMA. Wyniki te sugerują, że funkcje jądra środkowego w procesie uczenia się apetytywnego związane są z przetwarzaniem negatywnych błędów predykcji. Nasze dane są zgodne z tymi ustaleniami

i pokazują, że obustronne CMA pełni funkcję neuronalnego substratu negatywnego błędu predykcji w procesie uczenia się apetytywnego u ludzi.

Ponieważ negatywne błędy predykcji osłabiają zarówno motywacyjne znaczenie bodźców, jak i ich siłę skojarzeniową (Rescorla i Wagner, 1972), wyniki sugerują, że CMA uczestniczy w regulacji zachowań w odpowiedzi na zmniejszenie wartości wzmocnienia, na przykład w procesie wygaszania reakcji warunkowej. Zgodnie z tą sugestią stwierdzono, że u szczurów CA aktualizuje oczekiwania dotyczące nagrody podczas wygaszania (Iordanova i in., 2016). Te odkrycia podkreślają znaczenie aktywności CMA dla generowania elastycznych i adaptacyjnych zachowań.

5.1.2 CMA w lewej półkuli: sygnalizowanie negatywnego błędu predykcji podczas awersyjnego uczenia się

Wyniki eksperymentu I pokazują, że tylko lewy kompleks CMA zwiększa aktywność podczas uczenia się awersyjnego. Większość badań nad aktywnością ludzkiego ciała migdałowatego podczas sygnalizowania błędów predykcji skupiła się na procesie warunkowania strachu, pokazując zwiększoną aktywność w podregionach BLA (Michely i in., 2020) lub CMA (Boll i in., 2013). Jednak modalność bodźców zastosowanych w tych badaniach różniła się od protokołu użytego w tym eksperymencie. Dotychczas żadne badania nie powiązały bezpośrednio sygnalizacji PE w uczeniu się wzmacnianym bodźcami smakowymi z aktywnością neuronalną w kompleksach BLA i CMA. Wykazano natomiast, że gdy uczenie się wzmacniane było awersyjnym bodźcem smakowym (słona herbata), odpowiedź BOLD w lewym CMA korelowała z sygnałem wartości oczekiwanej (Prévost i in., 2013). Odkrycie to podkreśla rolę lewego CMA w awersyjnym uczeniu się z wykorzystaniem wzmocnień o modalności smakowej, co jest zgodne z wynikami eksperymentu I.

5.1.3 CMA w lewej półkuli: rola różnic indywidualnych

Dodatkowo zbadano związek aktywności w aktywnych obszarach zainteresowania z wielkością wskaźnika BMI oraz nasileniem neurotyczności i ekstrawersji, ponieważ te czynniki mogły modulować motywacyjną wartość bodźców. Stwierdzono, że średnia aktywność lewego kompleksu CMA w odpowiedzi na negatywny błąd predykcji podczas awersyjnego uczenia się była skorelowana z cechami osobowości: w sposób ujemny

z neurotycznością i dodatni z ekstrawersją. Oznacza to, że aktywność CMA w lewej półkuli była tym większa, im mniejsze było nasilenie neurotyczności i większe ekstrawersji. Jest to wynik zgodny z dotychczasowymi ustaleniami. Na przykład, analiza wolumetryczna obrazów strukturalnych mózgu ujawniła, że nasilenie neurotyczności jest dodatnio skorelowane z objętością lewego ciała migdałowatego (Koelsch i in., 2013). Ponadto, Hooker i in. (2008) wykazali modulujący wpływ neurotyczności na aktywność lewego ciała migdałowatego podczas warunkowania strachu. Wyniki opisane w niniejszej rozprawie dodatkowo pokazują, że w przypadku sygnalizowania awersyjnego PE, CMA jest tą częścią lewego ciała migdałowatego, której funkcjonowanie zależy od poziomu neurotyczności.

Dodatnia korelacja między ekstrawersją a awersyjnym PE zgadza się z wcześniejszymi doniesieniami pokazującymi, że osoby o wysokim poziomie ekstrawersji łatwiej poddają się wygaszaniu strachu, co jest specyficznym przypadkiem uczenia się napędzanego przez negatywne awersyjne błędy predykcji (Rauch i in., 2005). Uzyskane tu dane poszerzają dotychczasowe ustalenia wskazując na szczególną rolę lewego kompleksu CMA w relacji między poziomem ekstrawersji i sygnalizowaniem negatywnego awersyjnego PE. Podsumowując, wydaje się, że słabsza aktywność w obrębie lewego kompleksu CMA u osób bardziej neurotycznych może odzwierciedlać utrzymywanie się motywacyjnego znaczenia bodźców awersyjnych, gdy nie są one już istotne. Natomiast wyższa aktywność w obrębie lewego kompleksu CMA u bardziej ekstrawertycznych osób może ułatwiać aktualizację motywacyjnego znaczenia bodźców awersyjnych, gdy zmienia się wartość predykcyjna wskazówki.

Prezentowane tu wyniki nie wykazały korelacji między wymiarami osobowości a efektywnością wykonania zadań. Może to wynikać z ograniczonej liczby uczestników badań, która uniemożliwiła uwzględnienie całego spektrum skali neurotyczności i ekstrawersji. Jednocześnie wcześniejsze badania nad warunkowaniem sugerują, że wpływ neurotyczności i ekstrawersji może być bardziej widoczny na poziomie neuronalnym (np. w odpowiedzi BOLD), a nie zawsze na poziomie behawioralnym, co obserwowano w kontekście warunkowania apetytywnego (Schweckendiek i in., 2016) oraz awersyjnego (Lau i in., 2011). Jedną z możliwych przyczyn takiej dysocjacji jest niewystarczająca wrażliwość subiektywnych miar behawioralnych do uchwycenia różnic indywidualnych (Schweckendiek i in., 2016). Jest to problem, który wymaga uwzględnienia i bardziej szczegółowego zbadania w kolejnych eksperymentach.

5.2 Uczenie się instrumentalne

Uzyskane wyniki dowodzą, iż proces uczenia się związku między własnym działaniem a jego pozytywną konsekwencją jest zależny od aktywności w ciele migdałowatym. Aktywność kompleksu CMA korelowała z sygnałem negatywnego błędu predykcji, który w tym przypadku odzwierciedla zaskoczenie wywołane pominięciem znaczącego bodźca apetytywnego. Co więcej, aktywność tego samego kompleksu okazała się związana z pozytywnym błędem predykcji, który jest reakcją na pojawienie się wzmocnienia większego niż to, którego oczekiwano. Analiza wariancji potwierdziła wynik analizy obszarów zainteresowania, wykazując zależność aktywności w lewym kompleksie CMA od rodzaju uczenia się, ale nie od typu błędu predykcji.

5.2.1 CMA w lewej półkuli: sygnalizowanie negatywnego i pozytywnego błędu predykcji podczas apetytywnego uczenia się

Negatywny i pozytywny błąd predykcji różni znak emocji – efekt zachowania może być bowiem gorszy lub lepszy niż ten przewidywany. Natomiast, niezależnie od walencji, oba rodzaje błędów sygnalizują pewną zmianę w relacji między zachowaniem a jego konsekwencją. Taka zmiana może być z perspektywy bezpieczeństwa czy nawet przetrwania osobnika istotną informacją. Jako że liczne badania konsekwentnie donoszą o zwiększonej aktywności ciała migdałowatego w odpowiedzi na bodźce biologicznie ważne (Kong i in., 2024, Santos i in., 2011; Sengupta i in., 2017), zaproponowano, że ta niewielka struktura może pełnić w mózgu rolę swoistego czujnika czy też detektora istotności sygnału (Adolphs, 2008; Cunningham i Brosch, 2012; Sander i in., 2003). Model ten znalazł potwierdzenie w badaniach empirycznych. Ousdal i in. (2008) manipulując istotnością bodźców emocjonalnie neutralnych (litery i cyfry) wykazali udział ciała migdałowatego, specyficznie, w przetwarzaniu informacji mającej znaczenie behawioralne, a następnie dowiedli, że funkcja ta może być zależna od połączenia ciała migdałowatego z brzusznią częścią prążkowiec (Ousdal i in., 2012). Wyniki opisanego tu eksperymentu II są zgodne z powyższymi obserwacjami i dodatkowo zawężają rolę detektora istotności sygnału do obszaru CMA, obejmującego jądra środkowe i przyśrodkowe ciała migdałowatego.

Możliwość wykrywania w otoczeniu ważnych bodźców jest krytyczna i wymaga odpowiednich zasobów uwagi. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, ciało migdałowate stanowi także ważny element sieci zaangażowanych w różne aspekty uwagi (Holland i Gallagher,

1999). Szczególnie jądro środkowe, poprzez swoje połączenia z częścią podstawną kresomózgowia, jest w dobrej pozycji do wywierania wpływu na aktywność kory oczodołowoczołowej, która z kolei uczestniczy w alokacji zasobów uwagi w obliczu napływających do mózgu informacji o nagrodzie (Wallis, 2007), czy też na układ cholinergiczny powiązany zarówno z uczeniem się, jak i uwagą (Everitt i Robbins, 1997). Szczególnie połączenie z komórkami cholinergicznymi w istocie bezimiennej wydaje się być kluczowe, jako że jego przerwanie skutkuje znaczącym obniżeniem wykonania zadania angażującego uwagę (Holland, 2007). Zgodnie z ostatnimi badaniami, czas utrzymywania uwagi na danym bodźcu może być bezpośrednim następstwem błędów predykcji. Przykładowo, bodźce kojarzone z nagrodą w drodze uczenia się sterowanego błędami predykcji utrzymują uwagę na dłużej niż wskazówki, które są pewnym predyktorem nagrody i nie generują błędów predykcji (Koenig i in., 2017). Błędy predykcji, tak negatywne, jak pozytywne, angażują więc duże zasoby uwagi, za których alokację może być odpowiedzialna lewa część środkowo-przyśrodkowa ciała migdałowatego u ludzi.

5.2.2 BLA w lewej półkuli: sygnalizowanie pozytywnego błędu predykcji podczas apetytywnego uczenia się

Wiele danych wskazuje na udział kompleksu jąder podstawno-bocznych ciała migdałowatego w procesach związanych z uczeniem się w oparciu o nagrodę. Na przykład dowiedziono, że uszkodzenie BLA po zakończonym treningu instrumentalnym powoduje u szczurów trudności w wyborze optymalnego zachowania prowadzącego do otrzymania nagrody (Ostlund i Balleine, 2008). Warto też zauważyć, że kompleks BLA jest uważany za obszar kluczowy dla przetwarzania bodźców emocjonalnych i nagradzających (Janak i Tye, 2015), który jest zaangażowany w patofizjologię uzależnień (DiLeo i in., 2024). Wykazano też, że zwiększona aktywność BLA odzwierciedla wzrost motywacyjnego znaczenia bodźców nagradzających oraz, u osób uzależnionych, przetwarzanie wskazówek związanych z uzależnieniami (Wassum i Izquierdo, 2015). Co więcej, w obrębie BLA zidentyfikowano populację neuronów reagujących wzmożoną aktywnością na wskazówkę, która sygnalizowała konieczność podjęcia działania prowadzącego do uzyskania nagrody pokarmowej (Fontanini i in., 2009). Chociaż wszystkie te dane wskazują na silny związek BLA z apetytywnym uczeniem się, brak jest informacji na temat funkcjonalnej asymetrii między lewym i prawym BLA w tym procesie. Wyniki uzyskane w eksperymencie II wskazują na kluczową rolę lewego

BLA, przynajmniej w odniesieniu do sygnalizowania pozytywnego PE podczas apetytywnego, instrumentalnego uczenia się.

5.2.3 Lateralizacja ciała migdałowatego: sygnalizowanie błędu predykcji podczas apetytywnego uczenia się

Warto zauważyć, że uzyskane wyniki wskazują na aktywność wyłącznie lewego ciała migdałowatego podczas instrumentalnego apetytywnego uczenia się. Jest to zgodne z wynikami innych badań skupiających się nad przetwarzaniem bodźców emocjonalnych przez ciało migdałowate (Costafreda i in., 2008; Sergerie i in., 2008), chociaż jak dotąd przyczyny tej funkcjonalnej lateralizacji nie zostały wyjaśnione. Wright i in. (2001), na podstawie wyników badania nad przetwarzaniem ekspresji mimicznych zasugerowali, że ciało migdałowate

w prawej półkuli może być odpowiedzialne za szybką detekcję sygnału o ładunku emocjonalnym, podczas gdy funkcja ciała migdałowatego w lewej półkuli może wiązać się z długotrwałą ewaluacją bodźców emocjonalnych. Ponieważ proces asocjacyjnego uczenia się wymaga nieustannego podtrzymywania uwagi, monitorowania relacji między działaniem a jego następstwami i oceny wartości nagradzającej wzmocnień, takie wyjaśnienie wydaje dobrze tłumaczyć uzyskane wyniki. Ponadto, są one zgodne z obserwacjami płynącymi z innych badań nad zagadnieniem asocjacyjnego uczenia się. Na przykład, do ciekawych wniosków doszli Killgore i in. (2000) analizując wyniki eksperymentu, którego celem było sprawdzenie, czy proces kodowania skojarzeń wywoła silniejszą aktywację w hipokampie oraz sąsiadujących strukturach niż kodowanie pojedynczej informacji. Okazało się, że kodowanie par bodźców, między którymi badani mieli wytworzyć asocjację, skutkuje silniejszą aktywacją lewego ciała migdałowatego i hipokampa. Na tej podstawie autorzy sformułowali wniosek, że kodowanie asocjacyjne angażuje struktury układu limbicznego, ale aktywacja ta jest asymetryczna i ograniczona do lewej półkuli. Co więcej, analiza badań z udziałem zdrowych osób badanych i pacjentów z uszkodzeniem jednostronnym ciała migdałowatego przeprowadzona przez Markowitscha (1998) również dostarcza dowodów na rozróżnienie między prawym i lewym ciałem migdałowatym. Autor zauważa relację pomiędzy asymetrią czynnościową ciała migdałowatego a stopniem dokładności i skrupulatności przetwarzania bodźców emocjonalnych. I tak lewe ciało migdałowate miałyby być zaangażowane w bardziej precyzyjną analizę, bazującą na szczegółowych cechach bodźca, a prawe ciało migdałowate

w procesy bardziej powierzchowne i pobieżne. Błąd predykcji, będący przedmiotem opisanych tu badań, jest niewątpliwie wynikiem uważnej oceny uzyskanej nagrody w kontekście oczekiwań z nią związanych. Zatem, zgodnie z hipotezą zaproponowaną przez Markowitscha, powinien być przetwarzany właśnie przez lewe, a nie prawe ciało migdałowe, co jest zgodne z uzyskanymi wynikami.

5.2.4 Ciało migdałowe: awersyjne uczenie się

Wyniki przeprowadzonych analiz nie wykazały podwyższonego sygnału w obrębie ciała migdałowego podczas uczenia się asocjacji na podstawie kar. Z jednej strony jest to wynik zaskakujący, ponieważ Prévost i in. (2011) opisali udział ciała migdałowego w instrumentalnym, awersyjnym uczeniu się ludzi, chociaż w ich badaniu zastosowano kary o charakterze finansowym. Z drugiej strony wiele danych wskazuje, że instrumentalne, awersyjne uczenie się nie angażuje ciała migdałowego. Na przykład Corlett i in. (2022) przeprowadzili meta-analizę danych uzyskanych w badaniach nad aktywnością ciała migdałowego podczas awersyjnego uczenia się i stwierdzili, że ta struktura reaguje tylko podczas uczenia się klasycznego, a nie instrumentalnego. Jest to zgodne z wynikiem opisanym w niniejszej pracy.

Jedną z możliwych przyczyn tego, że awersyjne uczenie się nie aktywuje ciała migdałowego, mógłby być brak uczenia się zależności między własnym działaniem a jego rezultatem. Jednak analiza poprawności odpowiedzi dowodzi, że tak nie było. Osoby badane starały się unikać nieprzyjemnych konsekwencji w postaci niesmacznego płynu. Znacznie bardziej przekonującym wytłumaczeniem braku aktywności ciała migdałowego podczas awersyjnego uczenia się wydaje się być zbyt mała intensywność bodźca. Bodźce emocjonalne można scharakteryzować za pomocą dwóch wymiarów: pobudzenia (ang. *arousal*) i walencji (ang. *pleasantness*). O ile wrażliwość ciała migdałowego na oba krańce skali walencji została wykazana w licznych pracach, to zbyt mała wartość pobudzająca bodźca może okazać się niewystarczająca dla uruchomienia procesów zależnych od aktywności neuronalnej w tej strukturze mózgowej. Na przykład stwierdzono, że bodźce silnie pobudzające lub występujące w sąsiedztwie zdarzeń o wysokiej sile pobudzenia sprzyjają powstawaniu trwałych śladów pamięciowych, a proces ten przebiega z udziałem ciała migdałowego (McGaugh, 2018; Roozendaal i in., 2009). W innym ciekawym badaniu pomiar sygnału z pojedynczych elektrod wszczepionych głęboko w mózg pacjentów neurochirurgicznych doprowadził

do wyodrębnienia populacji neuronów ciała migdałowatego, których aktywność korelowała z narastającym poziomem strachu i szczęścia (Wang i in., 2017). Lin i in (2020) stosując bodźce emocjonalne o zróżnicowanym poziomie intensywności (zdjęcia przedstawiające ludzkie twarze i nagrania krótkich słów) wykazali, że aktywność ciała migdałowatego jest generowana głównie przez bodźce silnie pobudzające. Efekt ten został zauważony także dla bodźców takich jak obrazki (Bonnet i in., 2015; Fastenrath i in., 2014), zapachy (Anderson i in., 2003; Winston i in. 2005) i słowa (Kensinger i Schacter, 2006). Te obserwacje podkreślają znaczenie intensywności emocji wywoływanych przez bodziec implikując, że w przypadku instrumentalnego, awersyjnego uczenia się, zbyt niska wartość pobudzająca bodźców może prowadzić do ich przetwarzania bez udziału ciała migdałowatego.

5.2.5 CMA w lewej półkuli: rola różnic indywidualnych

Wyniki wykazały dodatnią korelację między aktywnością w obszarze lewego CMA i wielkością wskaźnika BMI podczas sygnalizowania negatywnego PE, co pokazuje, że reakcja lewego CMA na brak spodziewanej nagrody jest tym większa, im większa jest masa ciała. We wcześniejszych pracach opisano związek nadwagi z wrażliwością na nagrodę (Davis i Fox, 2008) i efektywnością uczenia się asocjacyjnego wzmocnianego nagrodą pokarmową (Zhang i in. 2014). Stwierdzono też, że słabsze przetwarzanie negatywnego błędu predykcji w procesie uczenia się asocjacyjnego może być jednym z czynników prowadzących do otyłości (Mathar i in. 2017). Uzyskane w eksperymencie II wyniki są zgodne z tymi danymi i dodatkowo sugerują, że w relacjach między masą ciała a wrażliwością na nagrodę pokarmową i przetwarzaniem negatywnego błędu predykcji może pośredniczyć CMA w lewej półkuli mózgu.

Wykazano też pozytywną korelację między aktywnością lewego CMA i nasileniem ekstrawersji podczas sygnalizowania negatywnego PE, co oznacza, że zaskoczenie brakiem spodziewanej nagrody silniej aktywuje lewe CMA u osób bardziej ekstrawertycznych. Wcześniejsze badania wykazały, że sygnał BOLD w ciele migdałowatym związany z otrzymaniem nagrody finansowej może być modulowany przez różnice indywidualne w zakresie ekstrawersji (Cohen i in. 2005). Wyniki uzyskane w eksperymencie II dodatkowo pokazały, że wpływ ekstrawersji na aktywność ciała migdałowatego odnosi się także do wzmocnień o charakterze pokarmowo-społecznym i ogranicza się do CMA w lewej półkuli mózgu. Co więcej, związek poziomu ekstrawersji z aktywnością lewego CMA podczas

sygnalizowania negatywnego PE obserwowano także podczas awersyjnego uczenia się klasycznego. Sugeruje to, że wyższa aktywność w obrębie lewego kompleksu CMA u osób bardziej ekstrawertycznych może ułatwiać zarówno aktualizację motywacyjnego znaczenia bodźców awersyjnych, gdy przestają się pojawiać, jak i zachowania, gdy przestaje być nagradzanie.

5.3 Dyskusja ogólna

Błąd predykcji (PE) jest istotnym elementem współczesnych teorii uczenia się (Mackintosh, 1975; Pearce i Hall, 1980; Rescorla i Wagner, 1972; Sutton i Barto, 2018), a jego znaczenie zostało potwierdzone empirycznie. Zastosowanie tych teorii i miary błędu predykcji w badaniach nad neuronalnym podłożem asocjacyjnego uczenia się realnie przyczyniło się do lepszego poznania mechanizmów nabywania asocjacji i zrozumienia bardziej złożonych zagadnień takich jak powstawanie nawyków czy uzależnień.

Z uzyskanych danych wyłania się obraz specyficznej roli kompleksu jąder środkowego i przyśrodkowego położonych w lewej półkuli mózgowej (lewego CMA). Aktywność w tym obszarze była obserwowana zarówno podczas uczenia się klasycznego, jak i instrumentalnego. Ponadto, odpowiedź lewego CMA widoczna była w kontekście apetytywnym oraz awersyjnym (podczas uczenia się klasycznego). Wreszcie, odpowiedź tego obszaru odnotowano w odniesieniu do negatywnego i pozytywnego błędu predykcji (podczas uczenia się instrumentalnego). Te obserwacje mogą świadczyć o uniwersalnej, a jednocześnie kluczowej roli lewego CMA w asocjacyjnym uczeniu się ludzi.

W ostatnich latach jedną z ciekawszych koncepcji dotyczących modelowania procesów asocjacyjnego uczenia się stało się podejście znane jako Aktor – Krytyk (Sutton i Barto, 2018). Jest to algorytm, który w swojej teorii zakłada istnienie dwóch osobnych modułów: Aktora i Krytyka. Aktor związany jest z aktualizacją zachowania w toku uczenia się, tak aby zmaksymalizować ostateczną nagrodę i wykorzystuje w tym celu sygnał błędu predykcji. Krytyk koduje błąd predykcji, a jego celem jest aktualizacja przewidywań odnośnie przyszłych wzmocnień na podstawie informacji sensorycznych z otoczenia. Ponieważ moduł Aktora bezpośrednio odnosi się do zachowania i ma charakter wykonawczy, jego neuronalnych korelatów należy poszukiwać w badaniach z wykorzystaniem instrumentalnego uczenia się. W odróżnieniu od Aktora, moduł Krytyka ma raczej charakter obserwacyjny, w związku z czym obecny jest zarówno w uczeniu się instrumentalnym, jak i klasycznym. Podejście to

zostało wykorzystane w badaniu z użyciem techniki neuroobrazowania do eksploracji funkcji poszczególnych części prążkowiec (O’Doherty i in., 2004). Wynika z niego, że brzuszna część prążkowiec może pełnić funkcję Krytyka, a grzbietowa Aktora. W dodatku wykazano, że moduł Krytyka nie musi być ograniczony do pojedynczej struktury mózgowej i może mieć charakter rozproszony (Garrison i in., 2013), zatem może być też reprezentowany w ciele migdałowatym.

Wyniki obu opisanych w tej rozprawie eksperymentów sugerują, że rolę Krytyka mogłyby potencjalnie pełnić jądro środkowe i przyśrodkowe ciała migdałowatego w lewej półkuli mózgu, ponieważ aktywność lewego kompleksu CMA widoczna była w obu typach uczenia się (klasycznym i instrumentalnym) ze wzmocnieniem apetytywnym i awersyjnym, a także w odpowiedzi na negatywne i pozytywne błędy predykcji. Wyniki uzyskane w drugim eksperymencie wskazują natomiast na bardziej specyficzną rolę części podstawno-bocznej (BLA) lewego ciała migdałowatego jako Aktora, wywierającego istotny wpływ na podejmowane decyzje. Rzeczywiście, związki BLA z procesami decyzyjnymi i zachowaniami ukierunkowanymi na osiągnięcie celu zostały w literaturze opisane (Keefer i in., 2021; Seymour i Dolan, 2008). Upośledzenie funkcji tego obszaru skutkuje redukcją zachowań związanych z podjęciem większego wysiłku celem uzyskania bardziej preferowanej nagrody (Ghods-Sharifi i in., 2009; Hart i Izquierdo, 2017) i redukcją zachowań ryzykownych, powiązanych z możliwością uzyskania większej nagrody (Ghods-Sharifi i in., 2009). Komunikacja kompleksu BLA z jądrem półleżącym i korą oczodołowoczołową wydaje się mieć duże znaczenie dla prawidłowego przebiegu tych procesów (Keefer i in., 2021). Te obserwacje są spójne z wykazaną w eksperymencie II specyficzną rolą BLA w sygnalizacji pozytywnego błędu predykcji podczas uczenia się instrumentalnego wzmocnianego nagrodą. Dodatkowo, przytoczone powyżej dowody na udział części BLA w procesach związanych z podejmowaniem decyzji sugerują, że kompleks jąder podstawno-bocznych ciała migdałowatego może funkcjonować w sposób zgodny z modelem Aktor-Krytyk, posiadając wszystkie cechy potrzebne do pełnienia roli Aktora. Podsumowując, uzyskane wyniki sugerują, że aktywność w obszarze lewego CMA jest charakterystyczna dla klasycznego uczenia się i odzwierciedla rolę Krytyka, natomiast kompleks BLA pełni rolę Aktora i jest kluczowy dla instrumentalnego apetytywnego uczenia się.

Istotnym aspektem przeprowadzonych badań są zastosowane w obu eksperymentach wzmocnienia, które zawierały w sobie komponenty smakowe i społeczne. Taki dobór bodźców miał na celu zbliżenie warunków laboratoryjnych do sytuacji znanych uczestnikom

z codziennego życia i własnego doświadczenia. Warto jednak zauważyć, że tego rodzaju bodźce mogą stanowić wyjątkowo silne wzmocnienia w kontekście rozwoju stanów patologicznych, takich jak zaburzenia odżywiania, które opierają się na mechanizmach asocjacyjnego uczenia się. Szczególnie wskazówki skojarzone z pożywieniem mają zdolność modulowania stanów motywacyjnych i prowokowania zachowań związanych z poszukiwaniem pożywienia, nawet w stanie sytości (Colagiuri i Lovibond, 2015). Zwłaszcza obniżona zdolności do wykorzystania negatywnego błędu predykcji w procesie uczenia się asocjacyjnego może być jednym z czynników prowadzących do otyłości, co zostało podkreślone w badaniach Mathar i współpracowników (2017). Wykazano też, że reakcja na błąd predykcji może stanowić neurobiologiczny marker stopnia nasilenia zaburzeń odżywiania, co ułatwia dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta (DeGuzman i in., 2017). Co ciekawe, wyniki eksperymentu II wykazały dodatnią korelację między aktywnością w obszarze lewego CMA i indeksem masy ciała podczas sygnalizowania negatywnego błędu predykcji w instrumentalnym uczeniu się. Oznacza to, iż reakcja lewego CMA na brak spodziewanej nagrody jest tym większa, im większy jest wskaźnik BMI. Może to odzwierciedlać rolę lewego CMA jako neurobiologicznego markera skłonności do otyłości.

Warto także zwrócić uwagę na fakt, że chociaż wyniki obu eksperymentów analizowane i rozpatrywane są tu osobno, to w naturalnym środowisku te dwa rodzaje uczenia się często ze sobą współwystępują. Przykładem takiego zjawiska jest efekt PIT (ang. *Pavlovian-to-instrumental transfer*). Efekt PIT polega na wykształceniu skojarzenia między wskazówką a wzmocnieniem, a następnie na powiązaniu konkretnego zachowania z tymże wzmocnieniem. Skutkiem tego jest zazwyczaj zwiększenie częstości danego zachowania podczas ekspozycji na wskazówkę. Ten efekt był obserwowany u osób z podwyższoną masą ciała, choć zachowanie osób ze stwierdzoną otyłością kliniczną nie odbiegało od zachowania prezentowanego przez osoby w normalnym przedziale wagowym (Lehner i in., 2017). Autorzy badania sugerują, że nasiloną reakcją behawioralną na wskazówki skojarzone ze smacznym jedzeniem może prowadzić do rozwoju otyłości i nieprawidłowych nawyków żywieniowych. Na poziomie neuronalnym, efekt PIT związany jest ze wzmożoną aktywnością jądra półleżącego i ciała migdałowatego, co zostało wykazane u zwierząt (Corbit i Balleine, 2005, 2011) i ludzi (Prévost i in., 2012; Talmi i in., 2008). Co więcej, badania z udziałem ludzi (Prévost i in., 2012) sugerują, że zarówno CMA, jak i BLA mogą pełnić ważną rolę w efekcie PIT. Chociaż w żadnym z przeprowadzonych w ramach niniejszej pracy eksperymentów nie wykorzystano procedury wywołującej efekt PIT, to podczas uczenia się instrumentalnego sygnałem do wykonania

działania była wskazówka, która w trakcie wykonywania zadania mogła również zostać powiązana z bodźcem wzmacniającym. Dlatego nie można wykluczyć, że efekt PIT wystąpił podczas instrumentalnego uczenia się i miał wpływ na uzyskane wyniki, co może stanowić interesującą przesłankę do głębszego zbadania roli CMA i BLA w rozwoju nieprawidłowości związanych z odżywianiem.

Identyfikacja obszarów mózgu, które są szczególnie wrażliwe na oddziaływanie bodźców apetytywnych powiązanych z jedzeniem, szczególnie w kontekście społecznym, może być ważna ze względu na lepsze zrozumienie mózgowych mechanizmów leżących u podłoża skłonności do otyłości i zaburzeń odżywiania. Dalsze badania nad rolą CMA i BLA w zaburzeniach odżywiania mogą przyczynić się do poznania tych mechanizmów.

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ramach przeprowadzonych badań została określona funkcjonalna organizacja ciała migdałowatego podczas różnych aspektów asocjacyjnego uczenia się u ludzi. W badaniach wykorzystano wzmocnienia o charakterze pokarmowo-społecznym i uwzględniono apetytywne i awersyjne uczenie się klasyczne oraz apetytywne i awersyjne uczenie się instrumentalne. Aktywność kompleksów CMA i BLA w lewej i prawej półkuli mózgu była analizowana podczas przetwarzania pozytywnych i negatywnych błędów predykcji (PE). Uzyskane wyniki pokazują, że:

- Aktywność kompleksu CMA w lewej półkuli mózgu, związaną z sygnalizowaniem PE, obserwowano we wszystkich warunkach, w których w ogóle zarejestrowano aktywność w ciele migdałowatym (podczas klasycznego uczenia się: sygnalizowanie negatywnego PE w apetytywnym i awersyjnym uczeniu się; podczas instrumentalnego uczenia się: sygnalizowanie negatywnego i pozytywnego PE w apetytywnym uczeniu się). Oznacza to, że CMA w lewej półkuli pełni ważną rolę w procesach uczenia się na podstawie błędów predykcji. Rola ta prawdopodobnie polega na kodowaniu PE i aktualizowaniu siły asocjacji między wskazówką i wzmocnieniem lub zachowaniem i wzmocnieniem wtedy, gdy zmienia się wartość wzmocnienia. Wynik ten potwierdza udział CMA w płynnym dostosowywaniu zachowania do zmieniających się warunków otoczenia, wcześniej opisany w badaniach z udziałem zwierząt, ale dodatkowo sugeruje, że u ludzi kluczową rolę w tym procesie pełni CMA w lewej półkuli mózgu.
- Co więcej, kompleks CMA w lewej półkuli mózgu był tą częścią ciała migdałowatego, której aktywność związana z sygnalizowaniem PE korelowała z cechami osobowości (ekstrawersją i neurotycznością) oraz wskaźnikiem BMI. Ponieważ te czynniki mogą modulować motywacyjne znaczenie bodźców, uzyskane wyniki wskazują na szczególną wrażliwość lewego CMA na zmiany w stanach motywacyjnych, co potwierdza kluczową rolę tej struktury w asocjacyjnym uczeniu się. Wynik ten jest zgodny z wcześniejszymi danymi sugerującymi związek między aktywnością ciała migdałowatego a nasileniem ekstrawersji i neurotyczności oraz wielkością wskaźnika BMI, jednak dodatkowo wskazuje na kluczową rolę aktywności lewego CMA w tych relacjach.
- Dodatkowo, w przypadku sygnalizowania negatywnego PE podczas klasycznego, apetytywnego uczenia się, aktywności CMA w lewej półkuli mózgu towarzyszyła

aktywność CMA w prawej półkuli. Oznacza to, że CMA w obu półkulach reagują wtedy, gdy osoba badana oczekuje apetytywnego wzmocnienia i jest zaskoczona pojawieniem się bodźca neutralnego.

- Aktywność BLA w lewej półkuli obserwowano tylko w przypadku sygnalizowania pozytywnego PE podczas instrumentalnego, apetytywnego uczenia się. Oznacza to, że ta struktura reaguje tylko wtedy, gdy osoba badana nie spodziewa się bodźca apetytywnego (nagrody za swoją reakcję), a go otrzymuje. Aktywność lewego BLA może odzwierciedlać rolę tej struktury w podejmowaniu decyzji w obliczu otrzymania niespodziewanej nagrody.

Uzyskane wyniki wskazują na bardziej uniwersalną rolę kompleksu CMA w lewej półkuli mózgu w kodowaniu błędów predykcji w toku uczenia się asocjacji, podczas gdy prawy kompleks CMA i lewy kompleks BLA zdają się pełnić bardziej unikatowe role.

7. OGRANICZENIA BADAŃ

Niniejsza praca jest próbą scharakteryzowania funkcji dwóch głównych kompleksów jąder ludzkiego ciała migdałowatego podczas dwóch różnych zadań polegających na nabywaniu asocjacji w drodze uczenia się klasycznego (w eksperymencie I) i instrumentalnego (w eksperymencie II). Chociaż w rozdziale „Dyskusja ogólna” wyniki przeprowadzonych eksperymentów rozpatrywane są łącznie, należy mieć na uwadze, że bezpośrednie porównanie statystyczne tych wyników nie zostało przeprowadzone. Wynika to z faktu, że w obu eksperymentach uczestniczyły różne grupy osób badanych. Taka sytuacja jest źródłem dodatkowej zmienności, której wpływ na wynik analizy porównawczej nie może być precyzyjnie oszacowany. Z drugiej strony należy podkreślić, że w przypadku uczenia się klasycznego i instrumentalnego wykorzystano ten sam zestaw bodźców, a procedury badawcze zastosowane w obu eksperymentach zostały maksymalnie ujednolicone. Dlatego można sądzić, że otrzymane wyniki odzwierciedlają różnice w zaangażowaniu CMA i BLA w klasyczne i instrumentalne uczenie się, mimo że te różnice nie zostały potwierdzone statystycznie. Udział tej samej grupy osób w przyszłych badaniach powinien ostatecznie rozstrzygnąć kwestię roli CMA i BLA w lewej i prawej półkuli mózgu w przebiegu klasycznego i instrumentalnego uczenia się.

Uzyskane wyniki, szczególnie w eksperymencie II, skłaniają również do refleksji nad zastosowanym bodźcem wzmacniającym i jego siłą. Ze względu na różne preferencje smakowe, osoby badane miały możliwość wyboru smaku płynu, którego następnie użyto jako bodźca apetytywnego. Natomiast komponent smakowy bodźca awersyjnego został wybrany na podstawie przeglądu literatury. Był to roztwór NaCl o stężeniu zbliżonym do stężenia NaCl w wodzie morskiej. Chociaż taki roztwór z powodzeniem stosowano w poprzednich badaniach (Prévost i in., 2013), być może w polskiej populacji roztwór NaCl o takim stężeniu nie był na tyle intensywnym bodźcem awersyjnym by aktywować ciało migdałowate podczas instrumentalnego uczenia się. Uwzględniając możliwe różnice kulturowe czy też indywidualne w tym zakresie, w przyszłych badaniach należy zastosować różne stężenia roztworu NaCl, dopasowane do preferencji poszczególnych osób badanych. Wykluczy to problem zbyt małej intensywności bodźca i jednocześnie pomoże w udzieleniu odpowiedzi na pytanie o aktywność ciała migdałowatego podczas nabywania asocjacji między zachowaniem a jego nieprzyjemną konsekwencją.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Adolphs, R. (2008). Fear, faces, and the human amygdala. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.06.006>
2. Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191(1), 42–61. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x>
3. Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6), 716–723. *IEEE Transactions on Automatic Control*. <https://doi.org/10.1109/TAC.1974.1100705>
4. Algermissen, J., & den Ouden, H. E. M. (2024). High stakes slow responding, but do not help overcome Pavlovian biases in humans. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 31(8), a054017. <https://doi.org/10.1101/lm.054017.124>
5. Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N. J., Habel, U., Schneider, F., & Zilles, K. (2005). Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: Intersubject variability and probability maps. *Anatomy and Embryology*, 210(5–6), 343–352. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0025-5>
6. Anderson, A. K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D. G., Glover, G., Gabrieli, J. D. E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, 6(2), 196–202. <https://doi.org/10.1038/nn1001>
7. Anselme, P. (2015). Incentive salience attribution under reward uncertainty: A Pavlovian model. *Behavioural Processes*, 111, 6–18. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2014.10.016>
8. Anselme, P., Robinson, M. J. F., & Berridge, K. C. (2013a). Reward uncertainty enhances incentive salience attribution as sign-tracking. *Behavioural Brain Research*, 238(1), 53–61. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.006>
9. Anselme, P., Robinson, M. J. F., & Berridge, K. C. (2013b). Reward uncertainty enhances incentive salience attribution as sign-tracking. *Behavioural Brain Research*, 238, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.006>
10. Arjol, D., Agüera, A. D. R., Hagen, C., & Papini, M. R. (2024). Frustrative nonreward: Detailed c-Fos expression patterns in the amygdala after consummatory successive negative contrast. *Neurobiology of Learning and Memory*, 213, 107942. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2024.107942>

11. Baas, D., Aleman, A., & Kahn, R. S. (2004). Lateralization of amygdala activation: A systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Research Reviews*, *45*(2), 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.02.004>
12. Bach, D. R., Behrens, T. E., Garrido, L., Weiskopf, N., & Dolan, R. J. (2011). Deep and superficial amygdala nuclei projections revealed in vivo by probabilistic tractography. *The Journal of Neuroscience*, *31*(2), 618–623. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2744-10.2011>
13. Belova, M. A., Paton, J. J., Morrison, S. E., & Salzman, C. D. (2007). Expectation modulates neural responses to pleasant and aversive stimuli in primate amygdala. *Neuron*, *55*(6), 970–984. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.004>
14. Berridge, K. C. (2012). From prediction error to incentive salience: Mesolimbic computation of reward motivation. *The European Journal of Neuroscience*, *35*(7), 1124–1143. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.07990.x>
15. Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *American Psychologist*, *71*(8), 670–679. <https://doi.org/10.1037/amp0000059>
16. Beyeler, A., & Dabrowska, J. (2020). Neuronal diversity of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, *26*, 63. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815134-1.00003-9>
17. Bickart, K. C., Dickerson, B. C., & Barrett, L. F. (2014). The amygdala as a hub in brain networks that support social life. *Neuropsychologia*, *63*, 235–248. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.013>
18. Bielski, K., Adamus, S., Kolada, E., Rączaszek – Leonardi, J., & Szatkowska, I. (2021). Parcellation of the human amygdala using recurrence quantification analysis. *NeuroImage*, *227*, 117644. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117644>
19. Bielski, K., Falkiewicz, M., Kolada, E., & Szatkowska, I. (2016). Methods for in vivo determination the amygdala organisation in humans: State of the art. *Aktualności Neurologiczne - Current Neurology*, *16*(4), 187–193. <https://doi.org/10.15557/AN.2016.0024>
20. Bienvvenu, O. J., Hettema, J. M., Neale, M. C., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2007). Low extraversion and high neuroticism as indices of genetic and environmental risk for social phobia, agoraphobia, and animal phobia. *American Journal of Psychiatry*, *164*(11), 1714–1721. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06101667>
21. Bissonette, G. B., & Roesch, M. R. (2016). Neurophysiology of reward-guided behavior: correlates related to predictions, value, motivation, errors, attention, and action. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *27*, 199–230.

https://doi.org/10.1007/7854_2015_382

22. Boakes, R., & Costa, D. (2014). Temporal Contiguity in Associative Learning: Interference and Decay From an Historical Perspective. *Journal of experimental psychology. Animal learning and cognition*, 40, 381–400. <https://doi.org/10.1037/xan0000040>
23. Boll, S., Gamer, M., Gluth, S., Finsterbusch, J., & Büchel, C. (2013). Separate amygdala subregions signal surprise and predictiveness during associative fear learning in humans. *The European Journal of Neuroscience*, 37(5), 758–767. <https://doi.org/10.1111/ejn.12094>
24. Bonnet, L., Comte, A., Tatu, L., Millot, J.-L., Moulin, T., & Bustos, E. M. de. (2015). The role of the amygdala in the perception of positive emotions: An “intensity detector”. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 178. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00178>
25. Brockett, A. T., Vázquez, D., & Roesch, M. R. (2021). Prediction errors and valence: From single units to multidimensional encoding in the amygdala. *Behavioural Brain Research*, 404, 113176. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113176>
26. Bryant, R. A., Kemp, A. H., Felmingham, K. L., Liddell, B., Olivieri, G., Peduto, A., Gordon, E., & Williams, L. M. (2008). Enhanced amygdala and medial prefrontal activation during nonconscious processing of fear in posttraumatic stress disorder: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 29(5), 517–523. <https://doi.org/10.1002/hbm.20415>
27. Büchel, C., & Dolan, R. J. (2000). Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 219–223. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00078-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00078-7)
28. Büchel, C., Holmes, A. P., Rees, G., & Friston, K. J. (1998). Characterizing stimulus–response functions using nonlinear regressors in parametric fMRI experiments. *NeuroImage*, 8(2), 140–148. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0351>
29. Büchel, C., Hoppstädter, M., Meyer, P., & Flor, H. (2019). Contingency awareness as a prerequisite for differential contextual fear conditioning. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 19(4), 811–828. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-00666-z>
30. Bzdok, D., Laird, A. R., Zilles, K., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2013). An investigation of the structural, connectional, and functional subspecialization in the human amygdala. *Human Brain Mapping*, 34(12), 3247–3266. <https://doi.org/10.1002/hbm.22138>
31. Calu, D. J., Roesch, M. R., Haney, R. Z., Holland, P. C., & Schoenbaum, G. (2010). Neural correlates of variations in event processing during learning in central nucleus of

- amygdala. *Neuron*, 68(5), 991–1001. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.019>
32. Canli, T., Zhao, Z., Desmond, J. E., Kang, E., Gross, J., & Gabrieli, J. D. E. (2001). An fMRI study of personality influences on brain reactivity to emotional stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 115(1), 33–42. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.1.33>
 33. Caparelli, E. C., Ross, T. J., Gu, H., Liang, X., Stein, E. A., & Yang, Y. (2017). Graph theory reveals amygdala modules consistent with its anatomical subdivisions. *Scientific Reports*, 7(1), 14392. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14613-4>
 34. Chan, S. W. Y., Norbury, R., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2009). Risk for depression and neural responses to fearful facial expressions of emotion. *The British Journal of Psychiatry*, 194(2), 139–145. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.047993>
 35. Chase, H. W., Kumar, P., Eickhoff, S. B., & Dombrovski, A. Y. (2015). Reinforcement learning models and their neural correlates: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 15(2), 435–459. <https://doi.org/10.3758/s13415-015-0338-7>
 36. Chau, L. S., & Galvez, R. (2012). Amygdala's involvement in facilitating associative learning-induced plasticity: A promiscuous role for the amygdala in memory acquisition. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6, 92. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00092>
 37. Choi, J.-S., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2010). The role of amygdala nuclei in the expression of auditory signaled two-way active avoidance in rats. *Learning & Memory*, 17(3), 139–147. <https://doi.org/10.1101/lm.1676610>
 38. Cohen, M. X., Young, J., Baek, J.-M., Kessler, C., & Ranganath, C. (2005). Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 25(3), 851–861. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.09.018>
 39. Colagiuri, B., & Lovibond, P. F. (2015). How food cues can enhance and inhibit motivation to obtain and consume food. *Appetite*, 84, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.09.023>
 40. Corbit, L. H., & Balleine, B. W. (2005). Double dissociation of basolateral and central amygdala lesions on the general and outcome-specific forms of pavlovian-instrumental transfer. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(4), 962–970. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4507-04.2005>
 41. Corbit, L. H., & Balleine, B. W. (2011). The general and outcome-specific forms of Pavlovian-instrumental transfer are differentially mediated by the nucleus accumbens core and shell. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(33), 11786–11794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2711->

11.2011

42. Corlett, P. R., Mollick, J. A., & Kober, H. (2022). Meta-analysis of human prediction error for incentives, perception, cognition, and action. *Neuropsychopharmacology*, *47*(7), 1339–1349. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01264-3>
43. Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). Normal personality assessment in clinical practice: The NEO Personality Inventory. *Psychological Assessment*, *4*(1), 5–13. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.4.1.5>
44. Costafreda, S. G., Brammer, M. J., David, A. S., & Fu, C. H. Y. (2008). Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Research Reviews*, *58*(1), 57–70. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.10.012>
45. Craske, M. G., Waters, A. M., Nazarian, M., Mineka, S., Zinbarg, R. E., Griffith, J. W., Naliboff, B., & Ornitz, E. M. (2009). Does neuroticism in adolescents moderate contextual and explicit threat cue modulation of the startle reflex? *Biological Psychiatry*, *65*(3), 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.07.020>
46. Cremers, H. R., Demenescu, L. R., Aleman, A., Renken, R., van Tol, M.-J., van der Wee, N. J. A., Veltman, D. J., & Roelofs, K. (2010). Neuroticism modulates amygdala—prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *NeuroImage*, *49*(1), 963–970. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.023>
47. Cunningham, W. A., & Brosch, T. (2012). Motivational salience: Amygdala tuning from traits, needs, values, and goals. *Current Directions in Psychological Science*, *21*(1), 54–59. <https://doi.org/10.1177/0963721411430832>
48. Davis, C., & Fox, J. (2008). Sensitivity to reward and body mass index (BMI): Evidence for a non-linear relationship. *Appetite*, *50*(1), 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.05.007>
49. Daw, N. D., Gershman, S. J., Seymour, B., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2011). Model-based influences on humans' choices and striatal prediction errors. *Neuron*, *69*(6), 1204–1215. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.027>
50. Daw, N. D., & O'Doherty, J. P. (2014). Chapter 21—Multiple Systems for Value Learning. W P. W. Glimcher & E. Fehr (Red.), *Neuroeconomics (Second Edition)* (s. 393–410). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416008-8.00021-8>
51. Degni, L., Danti, C., Finotti, G., Garofalo, S., & Pellegrino, G. di. (2024). *Pavlovian bias instigates suboptimal choices*. OSF. <https://doi.org/10.31234/osf.io/qdru7>
52. DeGuzman, M., Shott, M. E., Yang, T. T., Riederer, J., & Frank, G. K. W. (2017).

- Association of elevated reward prediction error response with weight gain in adolescent Anorexia Nervosa. *The American journal of psychiatry*, 174(6), 557–565. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16060671>
53. Delamater, A. R., & Holland, P. C. (2008). The influence of CS-US interval on several different indices of learning in appetitive conditioning. *Journal of experimental psychology. Animal behavior processes*, 34(2), 202–222. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.34.2.202>
 54. Den Ouden, H. E., Kok, P., & De Lange, F. P. (2012). How prediction errors shape perception, attention, and motivation. *Frontiers in Psychology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00548>
 55. Deng, Y., Li, S., Zhou, R., & Walter, M. (2019). Neuroticism modulates the functional connectivity from amygdala to frontal networks in females when avoiding emotional negative pictures. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 102. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00102>
 56. DeYoung, C. G. (2010). Personality neuroscience and the biology of traits. *Social and Personality Psychology Compass*, 4(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1111/j.1751-9004.2010.00327.x>
 57. Dickinson, A. (1985). Actions and habits: The development of behavioural autonomy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 308(1135), 67–78.
 58. DiLeo, A., Antonodiu, P., Blandino, K., Conlin, E., Melón, L., & Maguire, J. L. (2024). network states in the basolateral amygdala predicts voluntary alcohol consumption. *bioRxiv*, 2023.06.21.545962. <https://doi.org/10.1101/2023.06.21.545962>
 59. Dorfman, H. M., & Gershman, S. J. (2019). Controllability governs the balance between Pavlovian and instrumental action selection. *Nature Communications*, 10(1), 5826. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13737-7>
 60. Dunsmoor, J. E., Bandettini, P. A., & Knight, D. C. (2008). Neural correlates of unconditioned response diminution during Pavlovian conditioning. *NeuroImage*, 40(2), 811–817. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.042>
 61. Eippert, F., Gamer, M., & Büchel, C. (2012). Neurobiological mechanisms underlying the blocking effect in aversive learning. *Journal of Neuroscience*, 32(38), 13164–13176. Scopus. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1210-12.2012>
 62. Entis, J. J., Doerga, P., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2012). A reliable protocol for the manual segmentation of the human amygdala and its subregions using ultra-high resolution MRI. *NeuroImage*, 60(2), 1226–1235. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.073>

63. Evans, K. C., Wright, C. I., Wedig, M. M., Gold, A. L., Pollack, M. H., & Rauch, S. L. (2008). A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 25(6), 496–505. <https://doi.org/10.1002/da.20347>
64. Everaerd, D., Klumpers, F., van Wingen, G., Tendolkar, I., & Fernández, G. (2015). Association between neuroticism and amygdala responsivity emerges under stressful conditions. *NeuroImage*, 112, 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.014>
65. Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1997). Central cholinergic systems and cognition. *Annual Review of Psychology*, 48, 649–684. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.649>
66. Fastenrath, M., Coynel, D., Spalek, K., Milnik, A., Gschwind, L., Roozendaal, B., Papassotiropoulos, A., & de Quervain, D. J. F. (2014). Dynamic modulation of amygdala-hippocampal connectivity by emotional arousal. *The Journal of Neuroscience*, 34(42), 13935–13947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0786-14.2014>
67. Fontanini, A., Grossman, S. E., Figueroa, J. A., & Katz, D. B. (2009). Distinct subtypes of basolateral amygdala taste neurons reflect palatability and reward. *The Journal of Neuroscience*, 29(8), 2486–2495. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3898-08.2009>
68. Frässle, S., Aponte, E. A., Bollmann, S., Brodersen, K. H., Do, C. T., Harrison, O. K., Harrison, S. J., Heinzle, J., Iglesias, S., Kasper, L., Lomakina, E. I., Mathys, C., Müller-Schrader, M., Pereira, I., Petzschner, F. H., Raman, S., Schöbi, D., Toussaint, B., Weber, L. A., ... Stephan, K. E. (2021). TAPAS: An Open-Source Software Package for Translational Neuromodeling and Computational Psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.680811>
69. Fullana, M., Harrison, B., Soriano-Mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Àvila-Parcet, A., & Radua, J. (2015). Neural signatures of human fear conditioning: An updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Molecular psychiatry*, 21. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.88>
70. Galatzer-Levy, I. R., Moscarello, J., Blessing, E. M., Klein, J., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2014). Heterogeneity in signaled active avoidance learning: Substantive and methodological relevance of diversity in instrumental defensive responses to threat cues. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00179>
71. Garrison, J., Erdeniz, B., & Done, J. (2013). Prediction error in reinforcement learning: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(7), 1297–1310. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.023>

72. Ghods-Sharifi, S., Onge, J. R. S., & Floresco, S. B. (2009). Fundamental contribution by the basolateral amygdala to different forms of decision making. *Journal of Neuroscience*, *29*(16), 5251–5259. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0315-09.2009>
73. Gottfried, J. A., O’Doherty, J., & Dolan, R. J. (2002). Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, *22*(24), 10829. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-24-10829.2002>
74. Gottfried, J. A., O’Doherty, J., & Dolan, R. J. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, *301*(5636), 1104–1107. <https://doi.org/10.1126/science.1087919>
75. Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* *35*(1), 4–26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
76. Haney, R. Z., Calu, D. J., Takahashi, Y. K., Hughes, B. W., & Schoenbaum, G. (2010). Inactivation of the central but not the basolateral nucleus of the amygdala disrupts learning in response to overexpectation of reward. *Journal of Neuroscience*, *30*(8), 2911–2917. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0054-10.2010>
77. Hart, E. E., & Izquierdo, A. (2017). Basolateral amygdala supports the maintenance of value and effortful choice of a preferred option. *The European Journal of Neuroscience*, *45*(3), 388–397. <https://doi.org/10.1111/ejn.13497>
78. Hartley, C. A., Gorun, A., Reddan, M. C., Ramirez, F., & Phelps, E. A. (2014). Stressor controllability modulates fear extinction in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, *113*, 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.12.003>
79. Hogarth, L., & Duka, T. (2006). Human nicotine conditioning requires explicit contingency knowledge: Is addictive behaviour cognitively mediated? *Psychopharmacology*, *184*(3), 553–566. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0150-0>
80. Holland, P. C. (1979). Differential effects of omission contingencies on various components of Pavlovian appetitive conditioned responding in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *5*(2), 178–193. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.5.2.178>
81. Holland, P. C. (2007). Disconnection of the amygdala central nucleus and the substantia innominata/nucleus basalis magnocellularis disrupts performance in a sustained attention task. *Behavioral Neuroscience*, *121*(1), 80–89. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.1.80>
82. Holland, P. C. (2016). Effects of amygdala lesions on overexpectation phenomena in food cup approach and autoshaping procedures. *Behavioral Neuroscience*, *130*(4), 357–

375. <https://doi.org/10.1037/bne0000149>
83. Holland, P. C., & Gallagher, M. (1993). Amygdala central nucleus lesions disrupt increments, but not decrements, in conditioned stimulus processing. *Behavioral Neuroscience*, *107*(2), 246–253. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.107.2.246>
84. Holland, P. C., & Gallagher, M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(2), 65–73. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(98\)01271-6](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01271-6)
85. Holland, P. C., & Gallagher, M. (2006). Different roles for amygdala central nucleus and substantia innominata in the surprise-induced enhancement of learning. *The Journal of Neuroscience*, *26*(14), 3791. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0390-06.2006>
86. Hooker, C. I., Verosky, S. C., Miyakawa, A., Knight, R. T., & D’Esposito, M. (2008). The influence of personality on neural mechanisms of observational fear and reward learning. *Neuropsychologia*, *46*(11), 2709. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.05.005>
87. Hopkins, J., Lang, C., Glenn, D. E., & Michalska, K. J. (2021). Neuroticism predicts increased sensitivity in identifying negative facial affect in young adults. *UC Riverside Undergraduate Research Journal*, *15*(1). <https://doi.org/10.5070/RJ515355194>
88. Iordanova, M. D., Deroche, M. L. D., Esber, G. R., & Schoenbaum, G. (2016). Neural correlates of two different types of extinction learning in the amygdala central nucleus. *Nature Communications*, *7*, 12330. <https://doi.org/10.1038/ncomms12330>
89. Iordanova, M. D., Yau, J. O.-Y., McDannald, M. A., & Corbit, L. H. (2021). Neural substrates of appetitive and aversive prediction error. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *123*, 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.029>
90. Jabbi, M., Swart, M., & Keysers, C. (2007). Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. *NeuroImage*, *34*(4), 1744–1753. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.032>
91. Jackson, S. A. W., Horst, N. K., Pears, A., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (2016). Role of the perigenual anterior cingulate and orbitofrontal cortex in contingency learning in the marmoset. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *26*(7), 3273–3284. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw067>
92. Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, *517*(7534), 284. <https://doi.org/10.1038/nature14188>
93. Johansen, J. P., Hamanaka, H., Monfils, M. H., Behnia, R., Deisseroth, K., Blair, H. T., & LeDoux, J. E. (2010). Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(28),

12692–12697. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002418107>

94. Kamin, L. J. (1969). Predictability, surprise, attention, and conditioning. W. B. A. Campbell & R. M. Church (Eds.), *Punishment and aversive behavior* (s. 279-296). *Century-Crofts*.
95. Keefer, S. E., Gyawali, U., & Calu, D. J. (2021). Choose your path: Divergent basolateral amygdala efferents differentially mediate incentive motivation, flexibility and decision-making. *Behavioural brain research*, 409, 113306. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113306>
96. Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2006). Processing emotional pictures and words: Effects of valence and arousal. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 6(2), 110–126. <https://doi.org/10.3758/cabn.6.2.110>
97. Killgore, W. D. S., Casasanto, D. J., Yurgelun-Todd, D. A., Maldjian, J. A., & Detre, J. A. (2000). Functional activation of the left amygdala and hippocampus during associative encoding. *NeuroReport*, 11(10), 2259.
98. Klucken, T., Kruse, O., Klein, S., Kampa, M., Tapia León, I., & Stark, R. (2019). The relationship between neuroticism and appetitive conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 164, 107068. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107068>
99. Klucken, T., Schweckendiek, J., Merz, C. J., Tabbert, K., Walter, B., Kagerer, S., Vaitl, D., & Stark, R. (2009). Neural activations of the acquisition of conditioned sexual arousal: Effects of contingency awareness and sex. *The Journal of Sexual Medicine*, 6(11), 3071–3085. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01405.x>
100. Klug, M., Enneking, V., Borgers, T., Jacobs, C. M., Dohm, K., Kraus, A., Grotegerd, D., Opel, N., Repple, J., Suslow, T., Meinert, S., Lemke, H., Leehr, E. J., Bauer, J., Dannlowski, U., & Redlich, R. (2024). Persistence of amygdala hyperactivity to subliminal negative emotion processing in the long-term course of depression. *Molecular Psychiatry*, 29(5), 1501–1509. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02429-4>
101. Klumpers, F., Morgan, B., Terburg, D., Stein, D. J., & van Honk, J. (2015). Impaired acquisition of classically conditioned fear-potentiated startle reflexes in humans with focal bilateral basolateral amygdala damage. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(9), 1161–1168. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu164>
102. Klüver, H., & Bucy, P. C. (1939). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 42, 979–1000. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1939.02270240017001>
103. Knapska, E., Liudyno, V., Kiryk, A., Mikosz, M., Górkiewicz, T., Michaluk, P., Gawlak, M., Chaturvedi, M., Mochol, G., Balcerzyk, M., Wojcik, D. K., Wilczynski, G. M., & Kaczmarek, L. (2013). Reward learning requires activity of matrix

- metalloproteinase-9 in the central amygdala. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(36), 14591–14600. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5239-12.2013>
104. Knapska, E., Radwanska, K., Werka, T., & Kaczmarek, L. (2007). Functional Internal Complexity of Amygdala: Focus on Gene Activity Mapping After Behavioral Training and Drugs of Abuse. *Physiological Reviews*, 87(4), 1113–1173. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2006>
 105. Knapska, E., Walasek, G., Nikolaev, E., Neuhäusser-Wespy, F., Lipp, H.-P., Kaczmarek, L., & Werka, T. (2006). Differential involvement of the central amygdala in appetitive versus aversive learning. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 13(2), 192–200. <https://doi.org/10.1101/lm.54706>
 106. Knight, D. C., Waters, N. S., King, M. K., & Bandettini, P. A. (2010). Learning-related diminution of unconditioned SCR and fMRI signal responses. *NeuroImage*, 49(1), 843–848. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.012>
 107. Koelsch, S., Skouras, S., & Jentschke, S. (2013). Neural correlates of emotional personality: A structural and functional magnetic resonance imaging study. *PLoS ONE*, 8(11), e77196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077196>
 108. Koen, N., Fourie, J., Terburg, D., Stoop, R., Morgan, B., Stein, D. J., & van Honk, J. (2016). Translational neuroscience of basolateral amygdala lesions: Studies of Urbach-Wiethe disease. *Journal of Neuroscience Research*, 94(6), 504–512. <https://doi.org/10.1002/jnr.23731>
 109. Koenig, S., Kadel, H., Uengoer, M., Schubö, A., & Lachnit, H. (2017). Reward draws the eye, uncertainty holds the eye: Associative learning modulates distractor interference in visual search. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11, 128. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00128>
 110. Kolada, E., Bielski, K., Falkiewicz, M., & Szatkowska, I. (2017). Functional organization of the human amygdala in appetitive learning. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 77(2), 118–127. <https://doi.org/10.21307/ane-2017-044>
 111. Kong, M.-S., Ancell, E., Witten, D. M., & Zweifel, L. S. (2024). Valence and salience encoding in the central amygdala. *eLife*, 13. <https://doi.org/10.7554/eLife.101980.2>
 112. Konorski, J., & Miller, S. (1933). Podstawy fizjologicznej teorii ruchów nabytych: Ruchowe odruchy warunkowe. Książnica Atlas TNSW.
 113. LaBar, K. S., Crupain, M. J., Voyvodic, J. T., & McCarthy, G. (2003). Dynamic perception of facial affect and identity in the human brain. *Cerebral Cortex*, 13(10), 1023–1033. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.10.1023>

114. Lau, J. Y., Britton, J. C., Nelson, E. E., Angold, A., Ernst, M., Goldwin, M., Grillon, C., Leibenluft, E., Lissek, S., Norcross, M., Shiffrin, N., & Pine, D. S. (2011). Distinct neural signatures of threat learning in adolescents and adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(11), 4500. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005494108>
115. Lebitko, T., Nowicka, K., Dzik, J., Kanigowski, D., Jędrzejewska-Szmek, J., Chaturvedi, M., Jaworski, T., Nikolaev, T., Gorkiewicz, T., Meyza, K., Urban-Ciecko, J., Kaczmarek, L., & Knapska, E. (2021). C-Fos-MMP-9 pathway in central amygdala mediates approach motivation but not reward consumption, *bioRxiv* 2020.04.17.044792. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.044792>
116. LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Current Biology*, *17*(20), R868–R874. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.005>
117. LeDoux, J. E. (2014). Coming to terms with fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(8), 2871–2878. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400335111>
118. Lee, H. J., Gallagher, M., & Holland, P. C. (2010). The central amygdala projection to the substantia nigra reflects prediction error information in appetitive conditioning. *Learning & Memory*, *17*(10), 531–538. <https://doi.org/10.1101/lm.1889510>
119. Lehner, R., Balsters, J. H., Bürgler, A., Hare, T. A., & Wenderoth, N. (2017). Food-predicting stimuli differentially influence eye movements and goal-directed behavior in normal-weight, overweight, and obese individuals. *Frontiers in Psychiatry*, *8*, 230. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00230>
120. Lin, H., Müller-Bardorff, M., Gathmann, B., Brieke, J., Mothes-Lasch, M., Bruchmann, M., Miltner, W. H. R., & Straube, T. (2020). Stimulus arousal drives amygdalar responses to emotional expressions across sensory modalities. *Scientific Reports*, *10*(1), 1898. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58839-1>
121. Mackintosh, N. J. (1975). A theory of attention: Variations in the associability of stimuli with reinforcement. *Psychological Review*, *82*(4), 276–298. <https://doi.org/10.1037/h0076778>
122. Markowitsch, H. J. (1999). Differential contribution of right and left amygdala to affective information processing. *Behavioural Neurology*, *11*(4), 180434. <https://doi.org/10.1155/1999/180434>
123. Mathar, D., Neumann, J., Villringer, A., & Horstmann, A. (2017). Failing to learn from negative prediction errors: Obesity is associated with alterations in a fundamental neural learning mechanism. *Cortex*, *95*, 222–237. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.08.022>
124. Mathys, C. D., Lomakina, E. I., Daunizeau, J., Iglesias, S., Brodersen, K. H., Friston, K. J., & Stephan, K. E. (2014). Uncertainty in perception and the Hierarchical Gaussian

Filter. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00825>

125. Mathys, C., Daunizeau, J., Friston, K. J., & Stephan, K. E. (2011). A Bayesian foundation for individual learning under uncertainty. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00039>
126. Mauer, N., & Borkenau, P. (2007). Temperament and early information processing: Temperament-related attentional bias in emotional Stroop tasks. *Personality and Individual Differences*, 43(5), 1063–1073. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.02.025>
127. McCrae, R. R., & Costa Jr., P. T. (1999). A Five-Factor theory of personality. W L. A. Pervin & O. P. John (Red.), *Handbook of personality: Theory and research*, 2nd ed (s. 139–153). Guilford Press.
128. McGaugh, J. L. (2018). Emotional arousal regulation of memory consolidation. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 19, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.10.003>
129. McHugh, S. B., Barkus, C., Huber, A., Capitão, L., Lima, J., Lowry, J. P., & Bannerman, D. M. (2014). Aversive prediction error signals in the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 34(27), 9024–9033. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4465-13.2014>
130. Mertens, G., Boddez, Y., Kryptos, A.-M., & Engelhard, I. M. (2021). Human fear conditioning is moderated by stimulus contingency instructions. *Biological Psychology*, 158, 107994. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107994>
131. Mertens, G., Boddez, Y., Sevenster, D., Engelhard, I. M., & De Houwer, J. (2018). A review on the effects of verbal instructions in human fear conditioning: Empirical findings, theoretical considerations, and future directions. *Biological Psychology*, 137, 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.07.002>
132. Mertens, G., & Engelhard, I. M. (2020). A systematic review and meta-analysis of the evidence for unaware fear conditioning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 108, 254–268. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.012>
133. Michely, J., Rigoli, F., Rutledge, R. B., Hauser, T. U., & Dolan, R. J. (2020). Distinct processing of aversive experience in amygdala subregions. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(3), 291–300. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.07.008>
134. Mishra, A., Rogers, B. P., Chen, L. M., & Gore, J. C. (2014). Functional connectivity-based parcellation of amygdala using self-organized mapping: A data driven approach. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1247–1260. <https://doi.org/10.1002/hbm.22249>
135. Moore, C. F., Sabino, V., Koob, G. F., & Cottone, P. (2017). Pathological overeating: emerging evidence for a compulsivity construct. *Neuropsychopharmacology*, 42(7),

1375–1389. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.269>

136. Morris, J. S., Öhman, A., & Dolan, R. J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393(6684), 467–470. <https://doi.org/10.1038/30976>
137. Morris, R. W., Dezfouli, A., Griffiths, K. R., Pelley, M. E. L., & Balleine, B. W. (2022). The neural bases of action-outcome learning in humans. *Journal of Neuroscience*, 42(17), 3636–3647. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1079-21.2022>
138. Murphy, R. A., & Baker, A. G. (2004). A Role for CS-US Contingency in Pavlovian conditioning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 30(3), 229–239. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.30.3.229>
139. Murray, E. A. (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(11), 489–497. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.013>
140. Neumeister, P., Feldker, K., Heitmann, C. Y., Buff, C., Brinkmann, L., Bruchmann, M., & Straube, T. (2018). Specific amygdala response to masked fearful faces in post-traumatic stress relative to other anxiety disorders. *Psychological Medicine*, 48(7), 1209–1217. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002513>
141. O’Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K., & Dolan, R. J. (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science*, 304(5669), 452–454. <https://doi.org/10.1126/science.1094285>
142. O’Doherty, J. P., Deichmann, R., Critchley, H. D., & Dolan, R. J. (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*, 33(5), 815–826. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00603-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00603-7)
143. Ostlund, S. B., & Balleine, B. W. (2008). Differential involvement of the basolateral amygdala and mediodorsal thalamus in instrumental action selection. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(17), 4398–4405. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5472-07.2008>
144. Ousdal, O. T., Jensen, J., Server, A., Hariri, A. R., Nakstad, P. H., & Andreassen, O. A. (2008). The human amygdala is involved in general behavioral relevance detection: Evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging Go-NoGo task. *Neuroscience*, 156(3), 450–455. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.066>
145. Ousdal, O. T., Reckless, G. E., Server, A., Andreassen, O. A., & Jensen, J. (2012). Effect of relevance on amygdala activation and association with the ventral striatum. *NeuroImage*, 62(1), 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.035>
146. Pang, Y., Cui, Q., Wang, Y., Chen, Y., Wang, X., Han, S., Zhang, Z., Lu, G., & Chen, H. (2016). Extraversion and neuroticism related to the resting-state effective

connectivity of amygdala. *Scientific Reports*, 6, 35484. <https://doi.org/10.1038/srep35484>

147. Parkinson, J. A., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). Dissociable roles of the central and basolateral amygdala in appetitive emotional learning. *The European Journal of Neuroscience*, 12(1), 405–413. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00960.x>
148. Pauli, W. M., Larsen, T., Collette, S., Tyszka, J. M., Seymour, B., & O’Doherty, J. P. (2015). Distinct contributions of ventromedial and dorsolateral subregions of the human substantia nigra to appetitive and aversive learning. *The Journal of Neuroscience*, 35(42), 14220–14233. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2277-15.2015>
149. Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned Reflexes*. Courier Corporation.
150. Pearce, J. M., & Hall, G. (1980). A model for Pavlovian learning: Variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological Review*, 87(6), 532–552. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.87.6.532>
151. Perez, O. D., & Dickinson, A. (2020). A theory of actions and habits: The interaction of rate correlation and contiguity systems in free-operant behavior. *Psychological Review*, 127(6), 945–971. <https://doi.org/10.1037/rev0000201>
152. Phelps, E. A., O’Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Grillon, C., & Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience*, 4(4), 437–441. <https://doi.org/10.1038/86110>
153. Poldrack, R. A. (2007). Region of interest analysis for fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(1), 67–70. <https://doi.org/10.1093/scan/nsm006>
154. Prévost, C., Liljeholm, M., Tyszka, J. M., & O’Doherty, J. P. (2012). Neural correlates of specific and general Pavlovian-to-instrumental transfer within human amygdalar subregions: A high-resolution fMRI study. *Journal of Neuroscience*, 32(24), 8383–8390. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6237-11.2012>
155. Prévost, C., McCabe, J. A., Jessup, R. K., Bossaerts, P., & O’Doherty, J. P. (2011). Differentiable contributions of human amygdalar subregions in the computations underlying reward and avoidance learning. *European Journal of Neuroscience*, 34(1), 134–145. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07686.x>
156. Prévost, C., McNamee, D., Jessup, R. K., Bossaerts, P., & O’Doherty, J. P. (2013). Evidence for model-based computations in the human amygdala during Pavlovian conditioning. *PLoS Computational Biology*, 9(2), e1002918. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002918>
157. Pribadi, A. K., & Chalasani, S. H. (2022). Fear conditioning in invertebrates. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 1008818. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1008818>

158. Raes, A. K., De Raedt, R., Fias, W., Koster, E. H. W., & Van Damme, S. (2009). Does contingency awareness mediate the influence of emotional learning on the cueing of visual attention? *Psychological Research*, 73(1), 107–113. <https://doi.org/10.1007/s00426-008-0141-y>
159. Raio, C. M., Carmel, D., Carrasco, M., & Phelps, E. A. (2012). Nonconscious fear is quickly acquired but swiftly forgotten. *Current Biology*, 22(12), R477–R479. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.04.023>
160. Rauch, S. L., Milad, M. R., Orr, S. P., Quinn, B. T., Fischl, B., & Pitman, R. K. (2005). Orbitofrontal thickness, retention of fear extinction, and extraversion. *Neuroreport*, 16(17), 1909–1912. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000186599.66243.50>
161. Read, S. J., Monroe, B. M., Brownstein, A. L., Yang, Y., Chopra, G., & Miller, L. C. (2010). A neural network model of the structure and dynamics of human personality. *Psychological Review*, 117(1), 61–92. <https://doi.org/10.1037/a0018131>
162. Rescorla, R., & Wagner, A. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. W. A. H. Black & W. F. Prokasy (Red.), *Classical conditioning II: Current Research and Theory* (s. 64–99). Appleton-Century-Crofts.
163. Reynolds, G. S. (1961). Attention in the pigeon. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 4(3), 203–208. <https://doi.org/10.1901/jeab.1961.4-203>
164. Robinson, M. J. F., Anselme, P., Fischer, A. M., & Berridge, K. C. (2014). Initial uncertainty in Pavlovian reward prediction persistently elevates incentive salience and extends sign-tracking to normally unattractive cues. *Behavioural Brain Research*, 266, 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.004>
165. Robinson, M. J. F., Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2013). Chapter 39—Incentive salience and the transition to addiction. W. P. M. Miller (Red.), *Biological Research on Addiction* (s. 391–399). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398335-0.00039-X>
166. Robinson, M. J. F., Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2014). Incentive salience in addiction and over-consumption. W. S. D. Preston, M. L. Kringelbach, & B. Knutson (Red.), *The Interdisciplinary Science of Consumption* (s. 185–197). The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/mitpress/9780262027670.003.0010>
167. Roozendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 423–433. <https://doi.org/10.1038/nrn2651>
168. Ross, E. D. (2021). Differential hemispheric lateralization of emotions and related display behaviors: Emotion-type hypothesis. *Brain Sciences*, 11(8), 1038.

<https://doi.org/10.3390/brainsci11081034>

169. Rymarczyk, K., Żurawski, Ł., Jankowiak-Siuda, K., & Szatkowska, I. (2018). Neural correlates of facial mimicry: Simultaneous measurements of EMG and BOLD responses during perception of dynamic compared to static facial expressions. *Frontiers in Psychology*, *9*, 52. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00052>
170. Rymarczyk, K., Żurawski, Ł., Jankowiak-Siuda, K., & Szatkowska, I. (2019). Empathy in facial mimicry of fear and disgust: Simultaneous EMG-fMRI recordings during observation of static and dynamic facial expressions. *Frontiers in Psychology*, *10*, 701. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00701>
171. Sah, P., Faber, E. S. L., Lopez De Armentia, M., & Power, J. (2003). The amygdaloid complex: Anatomy and physiology. *Physiological Reviews*, *83*(3), 803–834. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003>
172. Sander, D., Grafman, J., & Zalla, T. (2003). The human amygdala: An evolved system for relevance detection. *Reviews in the Neurosciences*, *14*(4), 303–316. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2003.14.4.303>
173. Santos, A., Mier, D., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2011). Evidence for a general face salience signal in human amygdala. *NeuroImage*, *54*(4), 3111–3116. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.024>
174. Saponati, M., & Vinck, M. (2023). Sequence anticipation and spike-timing-dependent plasticity emerge from a predictive learning rule. *Nature Communications*, *14*(1), 4985. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40651-w>
175. Sato, W., Kochiyama, T., Yoshikawa, S., Naito, E., & Matsumura, M. (2004). Enhanced neural activity in response to dynamic facial expressions of emotion: An fMRI study. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *20*(1), 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.01.008>
176. Saygin, Z. M., Osher, D. E., Augustinack, J., Fischl, B., & Gabrieli, J. D. E. (2011). Connectivity-based segmentation of human amygdala nuclei using probabilistic tractography. *NeuroImage*, *56*(3), 1353–1361. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.006>
177. Schindler, C. W., & Goldberg, S. R. (2013). Chapter 29—Animal Models of Reward Behavior. W P. M. Conn (Red.), *Animal Models for the Study of Human Disease* (s. 709–726). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415894-8.00029-4>
178. Schultz, D. H., & Helmstetter, F. J. (2010). Classical conditioning of autonomic fear responses is independent of contingency awareness. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *36*(4), 495–500. <https://doi.org/10.1037/a0020263>

179. Schweckendiek, J., Stark, R., & Klucken, T. (2016). Neuroticism and extraversion moderate neural responses and effective connectivity during appetitive conditioning. *Human Brain Mapping, 37*(8), 2992–3002. <https://doi.org/10.1002/hbm.23221>
180. Sehlmeier, C., Schöning, S., Zwitserlood, P., Pfliederer, B., Kircher, T., Arolt, V., & Konrad, C. (2009). Human Fear Conditioning and Extinction in Neuroimaging: A Systematic Review. *PLoS ONE, 4*(6), e5865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005865>
181. Sengupta, A., Yau, J. O. Y., Bressel, P. J.-R. D., Liu, Y., Millan, Z. E., Power, J. M., & McNally, G. P. (2017). Basolateral amygdala neurons maintain aversive emotional salience. *Journal of Neuroscience, 38*(12), 3001–3012. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2460-17.2017>
182. Sepahvand, T., Power, K. D., Qin, T., & Yuan, Q. (2023). The basolateral amygdala: The core of a network for threat conditioning, extinction, and second-order threat conditioning. *Biology, 12*(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/biology12101274>
183. Sergerie, K., Chochol, C., & Armony, J. L. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 32*(4), 811–830. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.12.002>
184. Sescousse, G., Caldú, X., Segura, B., & Dreher, J.-C. (2013). Processing of primary and secondary rewards: A quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 37*(4), 681–696. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.002>
185. Seymour, B., & Dolan, R. (2008). Emotion, decision making, and the amygdala. *Neuron, 58*(5), 662–671. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.05.020>
186. Šimić, G., Tkalčić, M., Vukić, V., Mulc, D., Španić, E., Šagud, M., Olucha-Bordonau, F. E., Vukšić, M., & Hof, P. R. (2021). Understanding emotions: Origins and roles of the amygdala. *Biomolecules, 11*(6), 823. <https://doi.org/10.3390/biom11060823>
187. Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms: An experimental analysis* (s. 457). Appleton-Century.
188. Smillie, L. D., Jach, H. K., Hughes, D. M., Wacker, J., Cooper, A. J., & Pickering, A. D. (2019). Extraversion and reward-processing: Consolidating evidence from an electroencephalographic index of reward-prediction-error. *Biological Psychology, 146*, 107735. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.107735>
189. Solano-Castiella, E., Anwender, A., Lohmann, G., Weiss, M., Docherty, C., Geyer, S., Reimer, E., Friederici, A. D., & Turner, R. (2010). Diffusion tensor imaging segments the human amygdala in vivo. *NeuroImage, 49*(4), 2958–2965.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.027>

190. Solano-Castiella, E., Schäfer, A., Reimer, E., Türke, E., Pröger, T., Lohmann, G., Trampel, R., & Turner, R. (2011). Parcellation of human amygdala in vivo using ultra high field structural MRI. *NeuroImage*, 58(3), 741–748. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.047>
191. Stice, E., Yokum, S. (2016). Gain in body fat is associated with increased striatal response to palatable food cues, whereas body fat stability is associated with decreased striatal response. *Journal of Neuroscience*, 36(26), 6949–6956. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4365-15.2016>.
192. Straube, T., Kolassa, I.-T., Glauer, M., Mentzel, H.-J., & Miltner, W. H. R. (2004). Effect of task conditions on brain responses to threatening faces in social phobics: An event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 56(12), 921–930. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.024>
193. Suslow, T., Konrad, C., Kugel, H., Rumstadt, D., Zwitterlood, P., Schöning, S., Ohrmann, P., Bauer, J., Pyka, M., Kersting, A., Arolt, V., Heindel, W., & Dannlowski, U. (2010). Automatic mood-congruent amygdala responses to masked facial expressions in major depression. *Biological Psychiatry*, 67(2), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.023>
194. Sutton, R. S. (1988). Learning to predict by the methods of temporal differences. *Machine Learning*, 3(1), 9–44. <https://doi.org/10.1007/BF00115009>
195. Sutton, R. S., & Barto, A. G. (2018). *Reinforcement Learning, second edition: An Introduction*. MIT Press.
196. Swanson, L. W., & Petrovich, G. D. (1998). What is the amygdala? *Trends in Neurosciences*, 21(8), 323–331. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01265-X](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01265-X)
197. Talmi, D., Seymour, B., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2008). Human Pavlovian–instrumental transfer. *Journal of Neuroscience*, 28(2), 360–368. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4028-07.2008>
198. Thorndike, E. L. (1911). *Animal intelligence: Experimental studies*. The Macmillan Company. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.55072>
199. Tyszka, J. M., & Pauli, W. M. (2016). In vivo delineation of subdivisions of the human amygdaloid complex in a high-resolution group template. *Human Brain Mapping*, 37(11), 3979–3998. <https://doi.org/10.1002/hbm.23289>
200. Tzschoppe, J., Nees, F., Banaschewski, T., Barker, G. J., Büchel, C., Conrod, P. J., Garavan, H., Heinz, A., Loth, E., Mann, K., Martinot, J.-L., Smolka, M. N., Gallinat, J., Ströhle, A., Struve, M., Rietschel, M., Schumann, G., & Flor, H. (2014). Aversive

- learning in adolescents: Modulation by amygdala–prefrontal and amygdala–hippocampal connectivity and neuroticism. *Neuropsychopharmacology*, 39(4), 875–884. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.287>
201. Vaidya, J. G., Paradiso, S., Andreasen, N. C., Johnson, D. L., Boles Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (2007). Correlation between extraversion and regional cerebral blood flow in response to olfactory stimuli. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 339–341. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.339>
202. Valentin, V. V., Dickinson, A., & O’Doherty, J. P. (2007). Determining the neural substrates of goal-directed learning in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 27(15), 4019–4026. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0564-07.2007>
203. Valentin, V. V., & O’Doherty, J. P. (2009). Overlapping prediction errors in dorsal striatum during instrumental learning with juice and money reward in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, 102(6), 3384–3391. <https://doi.org/10.1152/jn.91195.2008>
204. Van Den Akker, K., Nederkoorn, C., & Jansen, A. (2017). Electrodermal responses during appetitive conditioning are sensitive to contingency instruction ambiguity. *International Journal of Psychophysiology*, 118, 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.06.004>
205. Wacker, J., & Smillie, L. D. (2015). Trait extraversion and dopamine function. *Social and Personality Psychology Compass*, 9(6), 225–238. <https://doi.org/10.1111/spc3.12175>
206. Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I., & Taylor, S. F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: A meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage*, 19(3), 513–531. Scopus. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00078-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00078-8)
207. Wallis, J. D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 31–56. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094334>
208. Wang, S., Yu, R., Tyszka, J. M., Zhen, S., Kovach, C., Sun, S., Huang, Y., Hurlemann, R., Ross, I. B., Chung, J. M., Mamelak, A. N., Adolphs, R., & Rutishauser, U. (2017). The human amygdala parametrically encodes the intensity of specific facial emotions and their categorical ambiguity. *Nature Communications*, 8(1), 14821. <https://doi.org/10.1038/ncomms14821>
209. Wassum, K. M. (2022). Amygdala-cortical collaboration in reward learning and decision making. *eLife*, 11, e80926. <https://doi.org/10.7554/eLife.80926>
210. Wassum, K. M., & Izquierdo, A. (2015). The basolateral amygdala in reward learning

- and addiction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 57, 271–283. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.017>
211. Watanabe, N., Sakagami, M., & Haruno, M. (2013). Reward prediction error signal enhanced by striatum-amygdala interaction explains the acceleration of probabilistic reward learning by emotion. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(10), 4487–4493. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3400-12.2013>
212. Weidemann, G., Satkunarajah, M., & Lovibond, P. F. (2016). I think, therefore eyeblink: the importance of contingency awareness in conditioning. *Psychological Science*, 27(4), 467–475. <https://doi.org/10.1177/0956797615625973>
213. Widiger, T. A. (2011). Personality and psychopathology. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 10(2), 103–106. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00024.x>
214. Williams, D. R., & Williams, H. (1969). Auto-Maintenance in the Pigeon: Sustained Pecking Despite Contingent Non-Reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 12(4), 511–520. <https://doi.org/10.1901/jeab.1969.12-511>
215. Williams-Spooner, M. J., Delaney, A. J., Westbrook, R. F., & Holmes, N. M. (2022). Prediction error determines whether NMDA receptors in the basolateral amygdala complex are involved in pavlovian fear conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 42(21), 4360–4379. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2156-21.2022>
216. Winston, J. S., Gottfried, J. A., Kilner, J. M., & Dolan, R. J. (2005). Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(39), 8903–8907. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1569-05.2005>
217. Wright, C. I., Fischer, H., Whalen, P. J., McInerney, S. C., Shin, L. M., & Rauch, S. L. (2001). Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *NeuroReport*, 12(2), 379. <https://doi.org/10.1097/00001756-200102120-00039>
218. Yamada, K., & Toda, K. (2023). Habit formation viewed as structural change in the behavioral network. *Communications Biology*, 6(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04500-2>
219. Yang, J., Mao, Y., Niu, Y., Wei, D., Wang, X., & Qiu, J. (2020). Individual differences in neuroticism personality trait in emotion regulation. *Journal of Affective Disorders*, 265, 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.086>
220. Yang, Y., Fan, L., Chu, C., Zhuo, J., Wang, J., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., & Jiang, T. (2016). Identifying functional subdivisions in the human brain using meta-analytic

- activation modeling-based parcellation. *NeuroImage*, 124, 300–309. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.027>
221. Yau, J. O.-Y., Chaichim, C., Power, J. M., & McNally, G. P. (2021). The roles of basolateral amygdala parvalbumin neurons in fear learning. *Journal of Neuroscience*, 41(44), 9223–9234. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2461-20.2021>
222. Zawadzki, B., Strelau, J., Śliwińska, M., & Szczepaniak, P. (2010). *Inwentarz osobowości NEO-FFI Paula T. Costy Jr i Roberta R. McCrae*. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego. https://biblioteka.wsb.poznan.pl/3663100161132/ksiazka/inwentarz-osobowosci-neo-ffi-paula-t-costy-jr-i-roberta-r-mccrae?internalNav=1&bibFilter=366&_lang=en
223. Zhang, Z., Manson, K. F., Schiller, D., & Levy, I. (2014). Impaired associative learning with food rewards in obese women. *Current Biology*, 24(15), 1731–1736. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.05.075>

9. SPIS PUBLIKACJI

Kolada E, Bielski K, Wilk M, Rymarczyk K, Bogorodzki P, Kazulo P, Kossowski B, Wypych M, Marchewka A, Kaczmarek L, Knapska E, Szatkowska I. (2023) The Human centromedial amygdala contributes to negative prediction error signaling during appetitive and aversive pavlovian gustatory learning. *Journal of Neuroscience* 43(17):3176-3185. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0926-22.2023.

Bielski K, Adamus S, **Kolada E**, Rączaszek-Leonardi J, Szatkowska I. (2021) Parcellation of the human amygdala using recurrence quantification analysis. *Neuroimage* 227:117644. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117644.

Kolada E, Bielski K, Falkiewicz M, Szatkowska I. (2017) Functional organization of the human amygdala in appetitive learning. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 77(2):118-127. DOI: 10.21307/ane-2017-044.

Bielski K, Falkiewicz M, **Kolada E**, Szatkowska I. (2016) Metody przyżyciowego (in vivo) określania organizacji ciała migdałowatego u ludzi – aktualny stan wiedzy. *Aktualności Neurologiczne* 16 (4), p. 187–193. DOI: 10.15557/AN.2016.0024.