

Szekvenciatanulás major depresszív zavarban

Borbély-Ipkovich Emőke¹, Németh Dezső², Janacsek Karolina², Gonda Xénia^{3,4,5}

¹ Szegedi Tudományegyetem BTK Pszichológiai Intézet, Szeged

² Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Klinikai és Addiktológia Tanszék

³ Semmelweis Egyetem, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

⁴ Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest

⁵ MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutató Csoport, Budapest

295

Összefoglalás: A major depresszív zavar (MDD) az egyik leggyakoribb pszichiátriai diagnózis, amely számos pszichológiai, viselkedéses és emocionális tünettől jár együtt és több életminőséget befolyásoló hatása mellett súlyos következményekkel is járhat, akár öngyilkossághoz is vezethet. A szekvenciatanulásnak fontos szerep jut a környezethez való alkalmazkodásban, az agyi plaszticitás, az anyanyelv, a szociális tanulás és készségek területén, egyúttal alapvetően határozhatja meg a beteg viselkedését és terápiás lehetőségeit. A tanulmány célja a szekvenciatanulás és annak konszolidációjával kapcsolatos vizsgálatok áttekintése MDD-ban. A hangulati zavarok szekvenciatanulásra gyakorolt hatásáról keveset tudunk; az eddigi eredmények ellentmondóak, ezért további vizsgálatok szükségesek a MDD szekvenciatanulásra és az impliciten elsajátított szekvencia-tudás konszolidációjára gyakorolt hatásáról.

Kulcsszavak: major depresszív zavar; hangulati zavar; szekvenciatanulás; konszolidáció

Summary: Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most common psychiatric diagnoses, accompanied by several psychological, behavioural and emotional symptoms, and in addition to the symptoms affecting the quality of life, it can lead to severe consequences, including suicide. Sequence learning plays a key role in adapting to the environment, neural plasticity, first language acquisition, social learning and skills, at the same time it defines the behaviour of the patient and also therapeutic possibilities. The aim of this paper is to review sequence learning and its consolidation in MDD. We know little about the effects of mood disorders on sequence learning; the results are contradictory, therefore, further studies are needed to test the effects of MDD on sequence learning and on the consolidation of implicitly acquired sequence knowledge.

Keywords: major depressive disorder; mood disorder; sequence learning; consolidation

Bevezetés

A mindennapi viselkedésünkben, a környezetünkhez való alkalmazkodásban és a döntési helyzetekben kulcsfontosságú a szekvenciatanulás, ami fontos szerepet játszik a környezet mintázatainak, ismétlődéseinek feltérképezésében és az automatikus, intuitív és készség jellegű viselkedésben. A szekvenciatanulás működése nem csak egészséges embereknél fontos, hanem jelentős szerepük van hangulati zavarok esetén, hiszen ezek alapvetően határozzák meg a beteg viselkedését és terápiás lehetőségeit. De ezen témák ismerete segíti az agyi plaszticitás és a hangulatot szabályozó agyi hálózatok kapcsolatának megértését is. A szekvenciatanulás

működéséről több eredmény született egészséges emberek körében, ám a hangulati zavarok és a szekvenciatanulás kapcsolatáról sokkal kevesebb tudható.

A major depresszív zavar (MDD) az egyik leggyakoribb pszichiátriai diagnózis, emellett számos hosszú távú pszichés és fiziológiai következménnyel jár (1). A betegség pszichológiai, viselkedéses és emocionális tüneteinek legtöbbje igen sokat kutatott, orvosiilag alátámasztott területnek számít, akadnak azonban olyan tünetek is, mint például fájdalommal járó fizikai tünetek, amelyeket eddig még alig vizsgáltak és anatómiai-neurokémiai hátterük még kevésbé tisztázott (2). A MDD leggyakoribb tünetei közé tartozik a DSM IV kritériumai szerint a hangu-

lat tartósan alacsonyan fekvése, a csökkent érdeklődés és örömképesség, enerváltság, koncentrációs problémák, az irritált hangulat, inszomnia vagy hiperszomnia, pszichomotoros agitáció vagy retardáció, és az öngyilkossági gondolatok felbukkanása is (3). A betegség nem elhanyagolható sajátossága, hogy számos, az életminőséget befolyásoló tünete mellett súlyos következményekkel is járhat, akár öngyilkossághoz is vezethet, különösen, ha az állapot kezeletlenül marad (1, 4). A kezelést tovább nehezíti, hogy a depressziós betegek több mint 50%-ánál előfordul relapszus az első depressziós epizódot követő 2 évben, és 80%-uk egynél több major depresszív epizódot él meg élete során (5). Ezen okok miatt a MDD időbeli felismerése és a premorbid, illetve az akut fázis karakterisztikumainak pontos feltárása és meghatározása kulcsfontosságú. A major depresszióra jellemző neurokognitív sajátosságok pontosabb feltérképezése és megértése szerepet játszhatna a betegség szűrésében és biztosabb felismerésében is.

A major depressziós tünetek eltérő etiológiai háttéren alakulhatnak ki különféle affektív zavarok során jelentkező major depresszív epizódok esetében. Az eltérő etiológiai útvonal és pszichiátriai kórtörténet ellenére a MDD markáns patofiziológiai és neuropszichológiai sajátosságokkal rendelkezik (6), melyek egy része a tünetek súlyosbodásával hangsúlyosabbá válik (7), míg egy másik részük enyhül remisszióban (8). A korábbi elgondolásokat – melyek szerint a hangulatot specifikus neurális hálózat szabályozza (9) – alátámasztották az elmúlt évek agyi képalkotó eljárásainak eredményei is, melyek szerint a MDD főbb tüneteire a frontoszubkortikális keringés abnormális megváltozása, azaz a frontális, temporális és striatális területek csökkent perfúziója a felelős (10).

A major depresszió alapvető tünetei közé tartozik a kognitív képességek megváltozása, a csökkent koncentrációs és döntési képesség, és egyes súlyosabb esetekben a pszeudodemencia is. Számos korábbi, a kognitív képességek vizsgálatával foglalkozó kutatás ellenére azonban még nem rendelkezünk kellően átfogó elképzelésekkel azzal kapcsolatban, hogy milyen elemi

neurokognitív változások jellemzők major depressziós epizód során. Ebben a dolgozatunkban a szekvenciatanulással kapcsolatos vizsgálatokat tekintjük át.

A szekvenciatanulás és mérése

A szekvenciatanulás értelmezhető evolúciós paradigmában, a kortikális plaszticitás mechanizmusaként (11), intakt működése hozzájárul például ahhoz, hogy agyunk anticipálja a lehetséges jövőbeli ingereket egyfajta „bejósoló funkciója” által (12). Egyúttal fontos szerepe van anyanyelvünk (13), vagy egy második nyelv megtanulásában (14), a zene elsajátításában és percepciójában (15), illetve a szociális tanulás és szociális készségek esetében is (16).

A szekvenciatanulásban jelentős szerepe van a bazális ganglionoknak (17), különös tekintettel a striátumra (18, 19) és annak két régiójára, azaz a nucleus caudatusra (20) és a putamenre (21). Ezek mellett a cerebellum is involválódik a szekvenciatanulás során (21–23). Az implicit és explicit tanulási folyamatokat tradicionálisan eltérő agyi területekhez kötötték, azonban néhány közelműtbeli kutatás a temporális lebenyben lévő hippocampusz aktiválódását mutatta ki implicit szekvenciatanulás során, megkérdőjelezve ezzel a tradicionális megkülönböztetés paradigmáját (18, 24, 25).

A szekvenciatanulás legelterjedtebb mérőeszköze a sorozatos reakcióidő feladat (Serial Reaction Time – SRT) (26) és annak többféle módosított változata. Az eredeti SRT feladatban a számítógép képernyőjén megjelenik egy inger a négy lehetséges hely egyikén. Megkérlik a vizsgálati személyeket, hogy a megjelenő ingernek megfelelő billentyűt nyomják meg olyan gyorsan és pontosan, ahogyan tudják. A vizsgálati személyek nincsenek tisztában azzal, hogy az ingerek előre meghatározott, ismétlődő mintázatot követnek. Gyakorlás során a vizsgálati személyek reakcióideje rövidül az ismétlődő mintázatra adott válaszok során és meghosszabbodik a reakcióidő, ha a mintázat kikerül az ingerfolyamból (pl. egy véletlenszerű blokk esetén). A szekvenciatanulás mértéke általában a

gyakorlás végén állapítható meg, mint a szekvencia és a véletlenszerű blokkok közötti reakcióidők különbsége (12).

Annak érdekében, hogy a rejtett szekvencia a legkisebb valószínűséggel legyen felismerhető a feladat során, és ezáltal még implicittebbé váljon a tanulás, az SRT módosított változatát alkalmazzák. Például *Pedersen és mtsai* (27) szabálytalan ingermintázatot és figyelemelterelő elemeket iktattak be (pl. nyilakat csillagok helyett). Egy másik módosított SRT alternatíva az ún. ASRT (Alternating Serial Reaction Time Task) (28, 29). Ebben a feladatban véletlenszerű elemeket építettek be az ismétlődő mintázatba, ezáltal egy olyan 8 elemű szekvenciát hoztak létre, amelyben minden második elem véletlenszerű (pl. 2r3r1r4r, ahol a számok a képernyőn vízszintesen elhelyezkedő pozíciókat, míg az r a lehetséges négy közül véletlenszerűen kiválasztott helyeket jelölik). Ezt a struktúrát probabilisztikus másodrendű függőségnek hívják, ami azt jelenti, hogy n stimulust előre lehet jelezni az n-2 stimulus alapján (pl. 2_3 ahol a _bármilyen hely lehet) de csak 62,5% valószínűséggel, mert más stimulus-tripletek is képződhetnek a véletlenszerű elemek miatt (pl. 2_1, 2_4, 2_2) az idő 37,5%-ban, amely nagymértékben hozzájárul ahhoz, hogy a résztvevők nem ismerik fel a szekvencia többször előforduló részeit sem hosszas gyakorlás, sem pedig felismerési tesztek során (30). A korábbi, könnyebben megjósolható három egymás utáni stimulust nevezik magas frekvenciájú, míg az utóbbit alacsony frekvenciájú tripletnek (28, 29). Ezek miatt az ASRT teszt képes megkülönböztetni a szekvencia-specifikus tanulást és az általános tanulási készséget. Ez annak köszönhető, hogy a szekvencia és a véletlenszerű stimulusok egymást követik az ASRT során, ami miatt néhány egymás utáni három elemből álló triplet többször fordul elő, mint a többi. Ebben az esetben a szekvencia-specifikus tanulást az alacsony és a magas frekvenciájú tripletekre adott válaszok reakcióidejének a különbsége határozza meg, kizárva ezzel a gyakorlás során tapasztalható általános gyorsulás esetleges zavaró hatását (melyet általános tanulási készségnek nevezünk) (12).

Szekvenciatanulás major depresszív zavarban

A szekvenciatanulás érzékeny a frontális és szubkortikális károsodásokra, különösen a striátum területén (31–33), azonban érintetlen idősebb egészségesek (34) és olyan betegcsoportok esetében, akiknek patofiziológiájában a bazális ganglionok nem érintettek (35). A szekvenciatanulás károsodását írták le olyan megbetegedések esetében, amelyeknél érintettek a bazális ganglionok, pl. Parkinson-kór (36) és a Huntington-kór (37) esetében. Mivel a MDD kapcsolatban áll a striátum szürkeállományának volumencsökkenésével (38, 39), és a striátum vérkeringésének és metabolizmusának csökkenésével is (40, 41), a szekvenciatanulási feladatok hasznos elméleti próbái lehetnek a bazális ganglionok működésének, és ideális tesztelői a depresszív zavar frontoszubkortikális modelljének is (42).

Az implicit szekvenciatanulással kapcsolatos vizsgálatok MDD-ben ellentmondó eredményekhez vezettek. A szekvenciatanulás károsodását MDD-ban elsőként *Naismith és mtsai* (42) vizsgálták közepes vagy súlyos unipoláris depressziós betegek körében. A szekvenciatanulás teljesítménye negatívan korrelált a vizuomotoros sebességgel, a depressziós epizódok hosszával és az akut stressz súlyosságával. *Exner és mtsai* (32) a depresszió melankolikus és nem melankolikus alcsoportjait összehasonlítva azt találták, hogy a melankolikus alcsoport gyengébb implicit szekvenciatanulást mutatott. Ezzel ellentétben más tanulmányok eredményei megtartott implicit szekvenciatanulást mutattak geriátriai depresszió (31) és remisszióban lévő major depressziós betegek esetén (27).

Fontos kiemelni, hogy mindkét esetben, ahol csökkent szekvenciatanulás volt tapasztalható, az eredményeket a teszt gyakorlása során történő általános gyorsulás hiánya magyarázhatja (pl. az ismétlődő szekvencia blokkokra adott reakcióidő javulásának hiányában nem csökken a véletlenszerű blokkokra adott reakcióidő sem). Egy cerebellum degenerált beteg esettanulmányában *Klivenyi, Nemeth* (43) a reakcióidő javulás elmaradását találták az SRT feladat során,

és arra jutottak, hogy ebben az esetben nem lehet következtetést levonni a szekvencia és a véletlenszerű blokkokra adott reakcióidő alapján megállapított szekvencia-specifikus tanulásról. Ezzel összhangban egy fMRI tanulmány azt mutatta ki, hogy a cerebellum esetleg kapcsolatban van a szekvencia tudás kifejeződésével (44), ugyanakkor maga a szekvencia-specifikus tanulás leginkább a striátummal van összefüggésben (45). Továbbá *Naismith, Lagopoulos* (22) hasonló szintű striatális aktivitást talált a kontrollcsoport és depressziós betegek esetében, és arra a következtetésre jutottak, hogy a betegek specifikus viselkedése az SRT feladat során egy szerteágazóbb, a frontális, temporális és cerebelláris régiókat is magában foglaló neurális hálózattól függhet.

A szekvenciatanulás konszolidációja MDD-ben

A szekvenciatanulás eddig leírt formája gyakorlás következtében történik, amelyet úgynevezett *online szakasznak* neveznek. Implicit tanulás azonban a gyakorlási szakaszok között is bekövetkezik, melyet úgynevezett *offline szakasznak* neveznek. Ebben az offline periódusban számos biológiai és kognitív folyamat zajlik, melyek eredményeképpen az eredendően fluid emlényomok újrendeződnek és stabilizálódhatnak a kezdeti bevéődést követően (46). Ezen folyamatok egyik lehetséges következménye az, hogy az offline szakaszt követően az emlényomok ellenállóbbá válnak az interferenciával szemben, támogatva ezzel a hosszú távú retenciót, illetve a teljesítmény javul a gyakorlás végén megfigyelhető tanulási teljesítményhez képest (47).

Nem ismerünk olyan kutatást, amely az implicit tudás retencióját vizsgálná affektív zavarok esetén. *Dresler és mtsai* (48) az MDD-ben történő szekvenciatanulás offline komponenseit vizsgálták, bár ők az úgynevezett *finger tapping* feladatot használták, amely inkább tekinthető a szekvencia explicit tanulásán alapuló eszköznek. Nem találtak különbséget a tanulási teljesítményben az egészséges kontrollszemélyek és

a depressziós betegek között az online gyakorlás során. Egy 24 órás késleltetést követően a kontrollszemélyeknél megfigyelhető volt az offline teljesítmény javulása, míg a depressziósok esetében kettős eredmény született: a 30 évnél idősebbeknél nem volt offline javulás, de a 30 év alattiak és a depresszióból kigyógyult betegek esetében javulás történt. Arra a következtetésre jutottak, hogy bár a depressziós és a nem depressziós csoportok nem mutattak szignifikáns különbséget a gyakorlás során, további kutatásokra van szükség annak megvizsgálására, hogy vajon hasonlóan működik-e az impliciten megszerzett szekvencia tudás konszolidációja akut depresszív zavar esetén is.

Összefoglalás

A major depresszív zavar jelentős mértékben befolyásolhatja a szekvenciatanulás mértékét, mely jellegzetességeiből kifolyólag prediktív értékű lehet egy patológiás folyamat során, vagy segíthet a diagnózis felállításában a klinikai munka területén. Az implicit szekvenciatanulás megértése depresszióban azért is nagyon fontos, mert a társas interakcióban lévő szekvenciák, továbbá a társas helyzetek mintázatainak feltérképezésben fontos szerepet játszik ez a tanulási mechanizmus. A terápia pedig magában foglalja a társas interakcióknak és társas helyzeteknek a finom áthuzalozását. A szekvenciatanulás konszolidációjáról MDD-ben eddig keveset tudunk, ezért további vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy a szekvenciatanulás konszolidációja sérül vagy ép marad major depresszív zavarban. Ez azért is fontos, mert lehetséges, hogy a terápiás munka a terápiás ülés alatt sikeresnek tűnik, miközben az újonnan tanult készségek nem konszolidálódnak, ezáltal az elvártnál sokkal lassúbb, elhúzódó terápiás folyamatra lehet számítani. Összegezve: a szekvenciatanulás és a MDD kapcsolatának jobb megértése nem csak az alapvető tanulási mechanizmusok mögötti agyi plaszticitás megértését segíti, hanem nagyban hozzájárulhat a terápiás lehetőségek bővítéséhez is.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást az OTKA NF105B78 (ND), OTKA MB08A84743 (ND) és a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj (JK) támogatja.

Irodalom

1. SARTORIUS N:
Physical symptoms of depression as a public health concern. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 7: 3–4.
2. RIJAVEC N, GRUBIC VN:
Depression and pain: often together but still a clinical challenge: a review. *Psychiatr Danub* 2012; 24: 346–352.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION:
A DSM-IV diagnosztikai kritériumai. Zsebkönyv. Budapest: Animula, 1995
4. BAIR MJ, ROBINSON RL, KATON W, KROENKE K:
Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433–2445.
5. MUELLER TI, LEON AC, KELLER MB, SOLOMON DA, ENDICOTT J, CORYELL W ÉS MTSAI:
Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1000–1006.
6. HAMMAR A, ARDAL G:
Cognitive functioning in major depression – a summary. *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 26.
7. FARRIN L, HULL L, UNWIN C, WYKES T, DAVID A:
Effects of depressed mood on objective and subjective measures of attention. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 98–104.
8. DOUGLAS KM, PORTER RJ:
Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43: 1105–1117.
9. MAYBERG HS, LEWIS PJ, REGENOLD W, WAGNER HN, JR.:
Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* 1994; 35: 929–934.
10. TEKIN S, CUMMINGS JL:
Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002; 53: 647–654.
11. REBER PJ:
The neural basis of implicit learning and memory: A review of neuropsychological and neuroimaging research. *Neuropsychologia* 2013; 51: 2026–2042.
12. JANACSEK K, NEMETH D:
Predicting the future: from implicit learning to consolidation. *Int J Psychophysiol* 2012; 83: 213–221.
13. ROMBERG AR, SAFFRAN JR:
Statistical learning and language acquisition. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2010; 1: 906–914.
14. REBUSCHAT P:
Measuring Implicit and Explicit Knowledge in Second Language Research. *Language Learning* 2013; 63: 595–626.
15. ROHRMEIER M, REBUSCHAT P:
Implicit learning and acquisition of music. *Top Cogn Sci* 2012; 4: 525–553.
16. NORMAN E, PRICE MC:
Social intuition as a form of implicit learning: Sequences of body movements are learned less explicitly than letter sequences. *Adv Cogn Psychol* 2012; 8: 121–131.
17. HIKOSAKA O, NAKAMURA K, SAKAI K, NAKAHARA H:
Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 217–222.
18. DENNIS NA, CABEZA R:
Age-related dedifferentiation of learning systems: an fMRI study of implicit and explicit learning. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 2318 e17–30.
19. RIECKMANN A, FISCHER H, BACKMAN L:
Activation in striatum and medial temporal lobe during sequence learning in younger and older adults: relations to performance. *Neuroimage* 2010; 50: 1303–1312.
20. ALBOUY G, STERPENICH V, VANDEWALLE G, DARSAUD A, GAIS S, RAUCHS G, ÉS MTSAI:
Neural correlates of performance variability during motor sequence acquisition. *Neuroimage* 2012; 60: 324–331.
21. HIKOSAKA O, NAKAHARA H, RAND MK, SAKAI K, LU X, NAKAMURA K ÉS MTSAI:
Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci* 1999; 22: 464–471.
22. NAISMITH SL, LAGOPOULOS J, WARD PB, DAVEY CG, LITTLE C, HICKIE IB:
Fronto-striatal correlates of impaired implicit sequence learning in major depression: an fMRI study. *J Affect Disord* 2010; 125: 256–261.
23. DOYON J, BENALI H:
Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 161–167.
24. ALBOUY G, STERPENICH V, VANDEWALLE G, DARSAUD A, GAIS S, RAUCHS G ÉS MTSAI:
Interaction between hippocampal and striatal systems predicts subsequent consolidation of motor sequence memory. *PLoS One* 2013; 8: e59490.
25. ALBOUY G, KING BR, MAQUET P, DOYON J:
Hippocampus and striatum: Dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus* 2013
26. NISSEN MJ, BULLEMER P:
Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cogn Psychol* 1987; 19: 1–32.
27. PEDERSEN A, KUPPERS K, BEHNKEN A, KROKER K, SCHONING S, BAUNE BT ÉS MTSAI:
Implicit and explicit procedural learning in patients recently remitted from severe major depression. *Psychiatry Res* 2009; 169: 1–6.
28. HOWARD JH, JR, HOWARD DV:
Age differences in implicit learning of higher order dependencies in serial patterns. *Psychol Aging* 1997; 12: 634–656.
29. NEMETH D, JANACSEK K, LONDE Z, ULLMAN MT, HOWARD DV, HOWARD JH, JR:
Sleep has no critical role in implicit motor sequence learning in young and old adults. *Exp Brain Res* 2010; 201: 351–358.
30. REMILLARD G:
Implicit learning of second-, third-, and fourth-order adjacent and nonadjacent sequential dependencies. *Q J Exp Psychol (Hove)* 2008; 61: 400–424.
31. AIZENSTEIN HJ, BUTTERS MA, FIGURSKI JL, STENGER VA, REYNOLDS CF, 3RD, CARTER CS:
Prefrontal and striatal activation during sequence learning in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 290–296.
32. EXNER C, LANGE C, IRLE E:
Impaired implicit learning and reduced pre-supplementary motor cortex size in early-onset major depression with melancholic features. *J Affect Disord* 2009; 119: 156–162.
33. EXNER C, KOSCHACK J, IRLE E:
The differential role of premotor frontal cortex and basal ganglia in motor sequence learning: evidence from focal basal ganglia lesions. *Learn Mem* 2002; 9: 376–386.
34. HOWARD DV, HOWARD JH, JR:
Adult age differences in the rate of learning serial patterns: evidence from direct and indirect tests. *Psychol Aging* 1992; 7: 232–241.
35. MARTIS B, WRIGHT CI, MCMULLIN KG, SHIN LM, RAUCH SL:
Functional magnetic resonance imaging evidence for a lack of striatal dysfunction during implicit sequence learning in individuals with animal phobia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 67–71.
36. JACKSON GM, JACKSON SR, HARRISON J, HENDERSON L, KENNARD C:
Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia* 1995; 33: 577–593.

37. KNOPMAN D, NISSEN MJ:
Procedural learning is impaired
in Huntington's disease: evidence from
the serial reaction time task.
Neuropsychologia 1991; 29: 245–254.
38. HUSAIN MM, MCDONALD WM,
DORAISWAMY PM, FIGIEL GS, NA C,
ESCALONA PR ÉS MTSAI:
A magnetic resonance imaging study
of putamen nuclei in major depression.
Psychiatry Res 1991; 40: 95–99.
39. KRISHNAN KR, MCDONALD WM,
ESCALONA PR, DORAISWAMY PM, NA C,
HUSAIN MM ÉS MTSAI:
Magnetic resonance imaging of the caudate
nuclei in depression. Preliminary
observations. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:
553–557.
40. HICKIE I, WARD P, SCOTT E,
HAINDL W, WALKER B, DIXON J ÉS MTSAI:
Neo-striatal rCBF correlates of psychomotor
slowing in patients with major depression.
Psychiatry Res 1999; 92: 75–81.
41. DREVETS WC, VIDEEN TO, PRICE JL,
PRESKORN SH, CARMICHAEL ST,
RAICHLE ME:
A functional anatomical study
of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12:
3628–3641.
42. NAISMITH SL, HICKIE IB, WARD PB,
SCOTT E, LITTLE C:
Impaired implicit sequence learning
in depression: a probe for frontostriatal
dysfunction? *Psychol Med* 2006; 36:
313–323.
43. KLIVENYI P, NEMETH D, SEFCSIK T,
JANACSEK K, HOFFMANN I, HADEN GP
ÉS MTSAI:
Cognitive functions in ataxia with oculomotor
apraxia type 2. *Front Neurol* 2012; 3:125.
44. SEIDLER RD, PURUSHOTHAM A,
KIM SG, UGURBIL K, WILLINGHAM D,
ASHE J:
Cerebellum activation associated with
performance change but not motor learning.
Science 2002; 296: 2043–2046.
45. SEFCSIK T, NÉMETH D, KLIVENYI P,
HOFFMANN I, HADEN G, VÉCSEI L:
The role of the putamen in higher cognitive
functions – A case study. *Learning and
Perception I.* 2009: 215–227.
46. MCGAUGH JL:
Memory – a century of consolidation. *Science*
2000; 287: 248–251.
47. ROBERTSON EM:
From creation to consolidation:
a novel framework for memory processing.
PLoS Biol 2009; 7: e19.
48. DRESLER M, KLUGE M, GENZEL L,
SCHUSSLER P, STEIGER A:
Impaired off-line memory consolidation
in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*
2010; 20: 553–561.