

Tézisfüzet

Kompetitív és kooperatív folyamatok implicit és explicit tanulási és
emlékezeti folyamatok között

Jelölt: Virág Márta

Témavezetők: Dr. Janacsek Karolina PhD, Dr. Fabó Dániel PhD

Tanácsadó: Dr. Németh Dezső habil egyetemi docens

Dissertation committee

Elnök: Molnár Márk, Akadémiai Doktor

Titkár: Kökönyei Gyöngyi PhD

Belső bíráló: Kónya Anikó habil. egyetemi docens

Külső bíráló: Demeter Gyula PhD

Bizottsági tagok: Király Ildikó, habil. egyetemi docens; Gergev Gyurgyinka PhD; Winkler
István Akadémiai Doktor; Simor Péter PhD



Budapest, 2019

Bevezetés és célok

A központi idegrendszer evolúciójának célja, hogy az organizmust olyan készségekkel lássa el, amelyek segítségével könnyedén tud alkalmazkodni a változó környezeti igényekhez. Ezt az adaptációs folyamatot nagyban segítik a tanulási és emlékezeti folyamatok. Az idegrendszer környezethez való folyamatos adaptációra való érzékenységet bizonyítja, hogy a neuronok közötti kapcsolatok szinaptikus súlyainak megváltoztatása által még a legprimitívebb neurális rendszerek is képesek a plaszticitásra (Brown et al., 2013). A plaszticitás a központi idegrendszer alapvető jellemzője, ezért az agyban több olyan rendszer is létezik, amelyek a komplexebb tanulási és emlékezeti folyamatokhoz szükséges feltételek megteremtésére törekszenek. Az idegtudomány jelentős része is az agy tanulási és emlékezeti folyamataival foglalkozik, nagyban hozzájárulva ezzel az agy hálózati és sejtes felépítésének további megértéséhez.

A neurodegeneratív megbetegedések csoportja vezető egészségügyi problémát jelent az egyre idősödő társadalmakban világszerte (James et al., 2010). Ezekben a szindrómákban közismertek a sejteken belüli folyamatok, valamint a sejtek közötti szinaptikus kapcsolatok változásai (Pozeuta et al., 2013), amelyek strukturális elváltozásokhoz vezetnek (Tondelli et al., 2012). Az emlékezeti folyamatok sérülése is gyakori ezekben a kórképekben, így van ez például az Alzheimer betegségben is (Jahn et al., 2013), melyben főként a medio temporalis lebeny (MTL) zavara tehető felelőssé ezért a tünetért. Mégis, a funkcionális zavarok mögött valószínűsíthető agyi hálózati zavarok pontos leírása a mai napig vitatott. A modern agyi képalkotó eljárások fejlődése sokkal tett hozzá a neuropszichológia fejlődéséhez, így egyre többet és többet tudunk meg az egyes kognitív funkciókról és azok agyi régiókkal való kapcsolatáról. Az idegrendszeri betegségek pontosabb megértése szintén sokat tett hozzá ahhoz, hogy megértsük, az idegrendszer sérülései súlyos kognitív deficitekhez, vagy akár személyiségváltozáshoz is vezethetnek. Az utóbbi évtizedek kutatási eredményei megmutatták, hogy a tanulás és az emlékezeti folyamatok több kognitív folyamat összességének eredményeként és több agyi régió együttes működésével jön létre.

Doktori munkám célja, hogy betekintést nyújtson az implicit és az explicit tanulás és emlékezet részleteibe, ezen tanulási folyamatok jellemzőibe. Célunk volt, hogy jobban megértsük, hogy mely agyi régiók vesznek részt ezekben a tanulási és emlékezeti folyamatokban, valamint az, hogy megértsük, hogy ezen régiók milyen mértékben állnak átfedésben egymással, vagy éppen fordítva, hogyan versengenek egymással és ez hogyan mutatkozik meg egy esetleges kognitív hanyatlás folyamánként. Annak érdekében, hogy megválaszoljuk ezeket a kérdéseket, olyan vizsgálati populációkat választottunk, akiknél valamiféle kognitív hanyatlás, például az emlékezeti vagy a figyelmi funkciók sérülése volt megfigyelhető. Ezeket a változásokat igyekeztünk viselkedéses és elektrofiziológiai módszerekkel is megragadni.

Elméleti háttér

Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján az emlékezeti rendszerek klasszikus felosztása mellett megjelent egy újabb, az emlékezeti rendszerek átfedő tulajdonságait is figyelembe vevő felosztás (Henke et al., 2010). Az új elméleti modell szerint az asszociációk merevsége, valamint a kódolás sebessége határozzák meg, hogy milyen emlékezeti rendszer aktiválódik, szemben a klasszikus elgondolással, amely a tudatosságra helyezi a hangsúlyt. Ilyen módon megkülönböztethetők a gyors kódolású rugalmas asszociációkat, valamint a lassabban kódolódó, merevebb asszociációkat. Ebben az elméleti keretben a nem-deklaratív/implicit tanulás az utóbbi kategóriába esik, hiszen ebben a tanulási formában merev asszociációk lassú kódolása történik, amely leginkább a bazális ganglionokat, a kisagyat és az agykérget veszi igénybe. Ugyanakkor arra is van már kísérletes bizonyíték, hogy a medio-temporális lebeny (MTL) is részt vesz ezekben a tanulási formákban, leginkább a kezdeti, kódolási folyamatokban (Schendan et al., 2003). Amnéziás páciensekkel végzett vizsgálatok is megmutatták, hogy az implicit, kontextuális tanulási feladatokban deficit mértékű csökkenés látható a teljesítményben, amely szintén arra enged következtetni, hogy a hippocampusz fontos szerepet játszhat az implicit tanulási folyamatokban is (Chun and Phelps et al., 1999). Hasonló eredményekre jutottak képalkotó vizsgálatokkal (fMRI) készült kísérletek is, melyekben implicit tanulási feladat végzése közben MTL aktiváció növekedést írtak le (Schendan et al., 2003; Moody et al., 2004, Wang et al., 2010). További, viselkedéses kísérleti eredmények is azt mutatják, hogy enyhe kognitív zavarral szenvedő (MCI) páciensek gyengébben teljesítenek egy implicit tanulási feladathelyzetben, legfőképpen annak kezdeti fázisában, amely szintén arra enged következtetni, hogy a MTL részt vesz ebben a tanulási formában. Összességében elmondható tehát, hogy a MTL részt vesz az implicit tanulási folyamatokban, tehát nem csak a rugalmas asszociációk létrejöttében van szerepe ennek a régiónak, hanem fontos szerepet kap a merevebb asszociációk létrejöttében is, főként annak kezdeti szakaszában.

Az implicit tanulás egy olyan komplex, véletlenszerű ingerekre épülő tanulási mód, amelyben a tartalommal, valamint annak viselkedésre gyakorolt hatásáról nem, vagy csak részlegesen vagyunk tudatában (Nissen and Bullemer et al., 1987). A dolgozatban bemutatott vizsgálat sorozatban leginkább a készségtanulási és emlékezeti folyamatokra helyeztük a hangsúlyt. Ez a fajta tanulás elengedhetetlen többféle motoros, a kognitív és társas készségeink elsajátításához is, melyek segítenek minket a folyamatosan változó külvilághoz történő megfelelő adaptációban. Az esetek többségében az ilyen jellegű készségek kifejlődése nem tudatos módon történik, ezért ezek jelenlétét sokszor csak akkor tudatosítjuk, amikor már viselkedéses repertoárunk fontos részét képezik. A tanulás és a felidézés közbeni tudatosság hiányából is fakadóan ezek az asszociációk általában merevek, ezért nehéz őket megváltoztatni, emellett a felejtés ellen is elleállóbak (Berry et al., 1991, Henke et al., 2010). Ezen készségek és a köztük lévő kapcsolatok feltérképezése elengedhetetlen ahhoz, hogy megértsük, hogyan működik a készségtanulás. A kísérleti pszichológia szerint az implicit tanulást úgy definiálhatjuk, mint

a minket érő ingerek együttjárásának szabályszerűségeinek elsajátítását, amely csak viselkedéses teljesítményben mutatkozik meg (Rieckmann et al., 2009).

A frontális lebeny, azon belül pedig leginkább a prefrontális lebeny (PFC) fontos szerepet játszik az implicit tanulási folyamatokban, akkor is, ha a megtanult anyag teljesen tudattalan marad (Rauch et al., 1995). Képzalkotó eljárásokkal végzett kutatások is azt találták, hogy a nagyobb PFC aktiváció jobb teljesítmény jelez előre egy szeriális reakcióidőt mérő feladat során (SRT), amely szintén arra enged következtetni, hogy a PFC épsége fontos szerepet tölt be az implicit tanulási folyamatokban (Grafton et al., 1996; Peigneux et al., 2000). Ugyanakkor, amellett is szólnak már kutatási eredmények, hogy az implicit tanulás és a PFC között nem áll fenn ilyen módon közvetlen kapcsolat (Janacek és Németh et al., 2013), vagy, hogy interferencia áll fenn a munkamemória és implicit tanulási teljesítmény között (Nemeth et al., 2013; Blackwell et al., 2014), amely szintén arra utal, hogy a frontális lebeny által mediált kognitív folyamatok és az implicit tanulás között elképzelhető, hogy az általános kognitív készségek közvetítenek (Pretz et al., 2010). A striátum szerepét szintén kimutatták már striatális diszfunkcióval élő páciensekkel végzett, implicit tanulási feladatok alapján (Doyon et al., 1997; Moody et al., 2004), valamint hasonló feladatokban képzalkotó eljárások segítségével (Lehericy et al., 2004; Reiss et al., 2005; Doyon et al., 2009) is, és megváltozott agyi aktivációs mintázatok alapján is (Rieckmann et al., 2009; Moody et al., 2004). Ilyen, aktivációs mintázatokban bekövetkező változások felvetik a kérdést, hogy a fronto-striato-cerebelláris hálózat mellett más hálózatokat, akár a MTL-t is figyelembe kell vennünk az implicit tanulási folyamatok vizsgálatakor. Összességében, a vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy a MTL fontos lehet az implicit tanulási folyamat kezdeti szakaszaiban, amikor a kontextuális és az egyes elemek közti összefüggésekkel kapcsolatos információk rögzülnek. Mindez a tudatosság jelenléte nélkül történik, amely arra utal, hogy a MTL fontos lehet mind az explicit, mind pedig az implicit tanulási folyamatoknak is.

Az explicit tanulási és emlékezeti folyamatok azokra a kognitív folyamatokra utalnak, amelyben az emléknymok létrejötte tudatos módon történik (Squire et al., 1992). A kódolási szakasz tudatossága mellett az explicit emléknymok előhívása is megtörténhet tudatosan. A klasszikus emlékezeti modellek alapján az explicit tanulási és emlékezeti folyamatok magukba foglalják a deklaratív, azon belül pedig a szemantikus és az epizodikus emlékezeti folyamatokat. Szemantikus emlékezet alatt a körülöttünk lévő világgal kapcsolatos általános tudást értjük (McRae et al., 2013), mint például a művészettörténet, vagy a külvilág ingereinek befogadása és dekódolása (Tulving et al., 1972). Epizodikus emléknymok alatt pedig azokat az emlékezeti folyamatokat értjük, amelyek a saját, személyes emléknymainkkal kapcsolatosak (Tulving et al., 2002). Ezen emléknymok előhívhatók szabad előhívással és kulcsingerek segítségével is (Tulving és Wiseman et al., 1975). Emellett az emléknymok előhívása vagy felismerése különbözik hippokampális involváltság szerint is (Eichenbaum et al., 2004). A verbális explicit emlékezet egyik legelterjedtebb vizsgálati módszere a szótanulás, amely során a kísérleti személyek megtanulnak egy szólistát, amelyet később egy felidézési vagy felismerési fázis követ. A

Rey Auditoros Verbális Tanulási teszt (Rey et al., 1964) valid mérőeszköze ennek a folyamatnak, egészséges populáción kívül már több szindrómában is validálták, például demencia (Ricci et al., 2012), ADHD (Pollak et al., 2007), vagy Parkinson betegség esetében (Postuma és Gagnon et al., 2010). Az eredeti tesztben egy 15 szóból álló szólistát felolvasunk a kísérleti személyeknek, melyet egy felidézés követ. A tanulási fázis során ezt ötször megismételjük. Ezt követi egy interferáló, szintén 15 szóból álló szólista egyszeri felolvasása, valamint felidézése, majd az eredeti szólista azonnali és késleltetett felidézése. Vizsgálatunkban mi is ezt a tesztet vettük alapul, azonban a vizsgálati helyzet és populáció miatt egy módosított változatot alkalmaztunk.

Léziós kutatási eredmények, valamint amnéziás páciensekkel végzett kutatások eredményei alapján (Scoville és Milner et al., 1957) azt találták, hogy a deklaratív emlékezet elsősorban a MTL és a köztiagy épségétől és a kapcsolati rendszerek integritásától függ (Squire et al., 1992), azonban további kutatások eredményei igazolják, hogy más régiók is, például az agykéreg is fontos a rövidtávú emlékezeti folyamatok mediálásában, valamint a hosszú távú emléknymok felidezésében (Eichenbaum et al., 1991). Fontos agykérgi kapcsolat például a MTL-t és a frontális lebenyt, elsősorban prefrontális kérget (PFC) összekötő hálózat (Preston és Eichenbaum et al., 2013). Az epizódikus emlékezeti konszolidáció nagymértékben függ az alvás alatti hippocampális és a agykérgi területek kommunikációjától. A deklaratív emlékezeti konszolidáció két-stádiumú modellje (Buzsáki et al., 1989) szerint az újonnan megszerzett emléknymok először időlegesen a hippocampusban tárolódnak, ezt követően pedig, az első alvás során, főként a lassú hullámú alvásszakaszok alatt (SWS) (Walker et al., 2004; Diekelmann et al., 2009), valamint a talamo-kortikális alvási orsók segítségével (Wilson et al., 1994; Nádasdy et al., 1999) átkerülnek és stabilizálódnak az agykéregben. Az alvási orsók emlékezeti konszolidációban betöltött szerepével kapcsolatban egyre több empirikus bizonyíték áll rendelkezésre (Schabus et al., 2004, Clemens et al., 2005). A lassú hullámú alvás és az alvási orsók egészséges személyeknél is fontos előrejelzői lehetnek az emlékezeti konszolidációnak egészséges populációban (Marshall és Born et al., 2007), ez a mintázat azonban nem ennyire egyértelmű például temporális lebeny epilepsziás (TLE) páciensek esetében (Deák et al., 2011, Sarkis et al., 2016). Az alvással kapcsolatos problémák hozzájárulhatnak továbbá a prefrontális régió károsodásához is, amely konszolidációs nehézségekhez vezethet.

A kognitív folyamatok versengési elmélete szerint a fronto-hippokampális és a fronto-striato-cerebelláris hálózatok versenghetnek az adott pillanatban elérhető kognitív erőforrásokért, emellett arra is vannak bizonyítékok, hogy valamilyen károsodás esetén ez a versengő kapcsolat (Heindel et al., 1989; Moody et al., 2004) könnyen kooperatív válnak (Rieckmann et al., 2009). Ez a rugalmas hálózati kapcsolat arra enged következtetni, hogy ezek között a területek között van egy mediátor régió, amely az adott pillanatban elérhető információk alapján „eldönti”, hogy melyik kognitív folyamat, és ezáltal melyik agyi régiók aktiválódnak inkább (Daw et al., 2005). A versengés mellett szól az is, ha egy

implicit tanulási folyamat során a PFC valamilyen befolyás alá kerül (vagy még éretlen), jelentős különbségeket találhatunk az implicit tanulási teljesítményben.

A dolgozat fókusza

Az alkalmoszerű alkoholfogyasztás és a túlivás a prefrontális régiók integritásának csökkenéséhez vezet, amely a végrehajtó funkciók zavarát okozhatja. A hosszútávú alkoholfogyasztás más agyi régiókat is károsít, ilyen például a medio-temporális régió, ez pedig a deklaratív tanulási és emlékezeti folyamatok sérüléséhez is vezethetnek. A deklaratív emlékezeti funkciócsökkenést már több kutatási eredmény is igazolta, az implicit tanulás, priming vizsgálatok alapján azonban épnek bizonyult. Vizsgálatunkban arra voltunk kíváncsiak, hogy az alkoholbetegek implicit tanulása épnek bizonyul-e implicit szekvencia tanulás esetén is, valamint, hogy ezen eredmények alapján milyen további következtetéseket vonhatunk le a frontális lebeny implicit tanulásban betöltött szerepéről.

TLE-s páciensek általában a deklaratív emlékezet verbális, vizuális vagy mindkét területén funkciócsökkenést mutatnak, amely nagyban függ az iktális és az interiktális aktivitás lokalizációjától, ezen események előfordulásának gyakoriságától, valamint az epilepszia betegséggel eltöltött időtől. Mivel az MTL az implicit tanulási folyamatokban is szerepet játszik (főként az információk összekötésében és a kontextuális információk hozzárendelésében), ezért ennek a tanulási funkciónak a sérülése vagy éppen épsége sokat segíthet a MTL implicit tanulásban betöltött szerepének megértésében. Jelen tudásunk szerint ez az első olyan jellegű kísérletsorozat, amely az implicit tanulási és emlékezeti folyamatokat olyan betegcsoportban vizsgálja, amely a TLE-n kívül nem szenvedett egyéb betegségben.

Egyre több irodalom születik azzal kapcsolatban is, hogy az implicit tanulási folyamatok épek autizmus spektrum zavarban szenvedő gyermekek esetében is, noha az ép teljesítmény ellenére úgy tűnik, hogy ezek a gyermekek más stratégiát használnak tanulás során, amely megváltozott agyi aktivációs mintázatokban is megmutatkozik. Jelen kutatásunkban azt igyekeztünk jobban feltérképezni, hogy az autizmussal élő gyermekek implicit tanulási képességei épek-e az egészséges gyermekek implicit tanulási képességeihez képest, valamint, hogy egy instrukciók segítségével explicitebbé tett ilyen jellegű tanulási feladaton hogyan teljesít a két vizsgálati csoport. Az implicit és az „explicitebb” tanulási helyzeten elért teljesítmények összehasonlításával igyekeztünk tovább feltárni az átfedő hálózati folyamatokat.

Empirikus vizsgálatok és tézisek

Annak érdekében, hogy minél jobban feltérképezzük, hogy mely agyi régiók érintettek és hogyan fednek át vagy versengenek az explicit és az implicit tanulási és emlékezeti folyamatokban, többféle vizsgálati populációt és többféle kognitív funkciók (az implicit és az explicit tanúlással és emlékezeti funkciókkal való összefüggéseik szerint) választottunk ki.

Vizsgálat 1.

T1: A végrehajtó funkciók és az implicit tanulási folyamatok között kompetitív kapcsolat áll fenn.

T2: Az implicit tanulási folyamatokat nem érinti az alkoholbetegség (AUD).

Vizsgálat 2.

T3: Az implicit tanulási folyamatok sérülnek temporális lebeny epilepszia esetén.

Vizsgálat 3.

T4: A temporális lebeny epilepszia megváltoztatja az explicit tanulási és konszolidációs folyamatok alvással és alvási orsókkel kapcsolatos összefüggéseit.

Vizsgálat 4.

T5: Az autizmus spektrum zavarban szenvedő gyermekek implicit tanulási készsége megtartott.

T6: Az explicit hatások megváltoztatják az autizmus spektrum zavarban szenvedő gyermekek implicit szekvencia tanulási készségeit.

Módszerek és eredmények

1. Vizsgálat

A versengő neurokognitív hálózati folyamatok elmélete szerint bizonyos frontális lebeny funkciók, mint például a végrehajtó funkciók megzavarásával növelhetjük a teljesítményt egy implicit tanulást mérő feladaton. Ebből az elméletből kiindulva azt feltételeztük, hogy ez az elmélet igaz lehet olyan alkoholbeteg pácienseknél is, akiknél a frontális lebeny funkciók a betegség hatására csökkenést mutatnak. A kutatás célja az volt, hogy az alkoholbeteg vizsgálati csoporton keresztül ezeket az átfedő hálózatokat jobban megértsük. Második feltevésünk pedig az volt, hogy a hosszútávú alkoholbetegség frontális lebeny funkciócsökkentő hatása miatt ennél a betegcsoportnál vagy ugyanolyan, vagy akár jobb implicit tanulási készségeket találunk, mint egészséges személyeknél.

A vizsgálatban résztvevő alkoholbeteg (N=14) és a kontroll csoport (N=16) életkor, nem és iskolázottság alapján illesztve voltak. Az alkoholbeteg páciensek betegségstörténete eltérő volt, kritériumként azt szabtuk meg, hogy betegségstörténetükben legalább egy visszaesés szerepeljen. A kontroll csoportnál kizáró indokként szerepeltek a neurológiai betegségek és a pszichoaktív szerek használata. Az implicit tanulást az ASRT feladat segítségével mértük. A feladat során a kísérleti személyek azt az instrukciót kapták, hogy igyekezzenek minél gyorsabban és pontosabban reagálni a képernyőn megjelenő ingerekre, egyéb információt nem kaptak a feladatban elrejtett szekvenciával kapcsolatban. A feladat 25 blokkból állt, a feladatvégezés körülbelül 30-40 percet vett igénybe, egy ülésben történt. A blokkok között a kísérleti személyek visszajelzést kaptak teljesítményükről, a

feladatban összesen hat féle szekvencia volt lehetséges, ez kísérleti személyenként állandó volt (Howard and Howard 1997; Nemeth et al. 2010). Annak érdekében, hogy elkerüljük az esetleges interferenciát az implicit tanulási feladat és a végrehajtó működést, valamint a munkamemóriát vizsgáló feladatok között, a számterjedelem, a hallási terjedelem és a számlálási terjedelem feladatok egy külön alkalommal kerültek felvételre.

A csoportok szekvencia tanulási teljesítményének összehasonlításához a reakcióidőket egy varianciaanalízis segítségével elemeztük, melyben a triplet (magas vagy alacsony gyakoriságú számhármass) valamint az epoch (1-5), mint személyen belüli változók, valamint a kísérleti csoport (alkoholbeteg vagy kontroll csoport), mint alanyok közötti változók szerepeltek. Összességében a kísérleti személyek gyorsabban válaszoltak a gyakrabban előforduló számhármassokra, mint a ritkábban előfordulóakra, amely a sikeres szekvencia specifikus tanulásra utal, ebben a két csoport között nem jelentkezt szignifikáns különbség. Emellett a kísérleti személyek a számhármassoktól függetlenül is egyre gyorsabban reagáltak a megjelenő ingerekre, amely az általános készségtanulás jelenlétét is alátámasztja. A következő varianciaanalízis során bevezettünk egy újabb csoportosító változót is, amelybe a kísérleti személyeket végrehajtó/munkamemória feladatok során mutatott teljesítményük szerint osztottuk be. Ilyen módon azt találtuk, hogy a végrehajtó funkciókat mérő teszteket elért teljesítmény kapcsolatban állt az implicit tanulási teszten elért teljesítménnyel, méghozzá úgy, hogy a gyengébb végrehajtó funkciókkal rendelkező kísérleti személyek jobb szekvencia specifikus tanulási eredményeket mutattak a végrehajtó funkció teszteken jobban teljesítő kísérleti személyekhez képest.

Ennek az összefüggésnek a további vizsgálatára korrelációs elemzésekkel összehasonlítottuk a szekvencia specifikus tanulási és a végrehajtó funkciós eredményeket, külön-külön megvizsgálva ezt a két kísérleti csoportban, valamint összevont elemzéssel is, amelybe az összes kísérleti személyt bevontuk. Az egész kísérletre nézve kiszámoltuk a szekvencia specifikus tanulás mértékét minden egyes epochban, majd ezt átlagoltuk. Ez az összevont szekvencia specifikus tanulási pontszám közepes mértékben, de negatívan korrelált a végrehajtó működéseket mérő pontszámmal, akkor is, amikor az alkoholbeteg és a kontrollcsoportokat összevonva vizsgáltuk. A csoporton belüli korrelációk is hasonló, negatív korrelációs eredményeket mutattak, az alkoholbeteg csoportban a korreláció mértéke közepes volt, míg ugyanez a kontroll csoport esetében erősebbnek bizonyult. Egy további elemzés során normalizáltuk a számterjedelem feladaton elért pontszámokat, és az így számolt korrelációk szintén negatív kapcsolatban álltak a szekvencia specifikus tanulóssal, de sokkal erősebbnek bizonyultak mindkét csoportban. Fontos megjegyezni, hogy a kontrollált mérőszámokkal lefuttatott korrelációs elemzésekben nem volt a csoportok között különbség, ami tovább erősíti azt a feltételezést, hogy a gyengébb végrehajtó funkciókkal rendelkező személyek jobb szekvencia specifikus tanulási eredményeket mutatnak. Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amely az alkohol hosszútávú hatásait vizsgálja implicit tanulási feladathelyzetben, valamint, hogy ez a teljesítmény milyen összefüggést mutat a végrehajtó funkciókkal.

T1: Eredményeink megmutatják, hogy milyen különböző, ugyanakkor részben átfedő fronto-striatális hálózatok felelősek az implicit tanulási és a végrehajtó funkciókért felelős folyamatokban, bemutattuk közöttük a versengő kapcsolatot.

T2: Eredményeink azt mutatják, hogy az alkoholbeteg csoportban az implicit tanulási készség megtartott.

2. Vizsgálat

Második kísérleti csoportunkat TLE-ben szenvedő betegek és egészséges kontrollok alkották. Ebben a kísérleti elrendezésben az volt a célunk, hogy közelebbről megvizsgáljuk az MTL szerepét és az MTL működésében bekövetkező problémák következményeit az implicit tanulási és emlékezeti folyamatokban. A szakirodalomban leírták már, hogy a MTL-nek fontos szerepe van az implicit tanulási és emlékezeti folyamatokban, különösen a kódolás kezdeti szakaszában. Vizsgálatunkban azt feltételeztük, hogy ha az MTL-nek szerepe van az implicit tanulási folyamatokban, akkor az egészséges kontrollokhoz képest az implicit tanulási feladatban a TLE-populációnál teljesítmény csökkenést találunk. TLE-s betegek (N = 12), valamint az életkorban, nemben és iskolázottságban illesztett egészséges kontrollok (N = 12) vettek részt a vizsgálatban. Az egészséges kontroll csoport résztvevői a kórházi személyzet közül kerültek ki. A vizsgálatok az Országos Klinikai és Idegtudományi Intézet Epilepszia Monitorozó Egységében történtek (EMU). A páciensek egy komplex műtét előtti kivizsgálás részeként videó-EEG-monitorozáson vettek részt a részlegben, annak érdekében, hogy a roham kezdeti zónájának megállapításával közelebb jussanak egy esetleges műtéti megoldáshoz. Ez a kivizsgálás standard 10-20-as rendszerű EEG-vel, szükség esetén pedig invazív elektródás, úgynevezett „foramen ovale” elektróda segítségével történt. Az implicit szekvencia-tanulást az ASRT feladat segítségével (Nemeth et al. 2010) mértük (Howard és Howard 1997b). Az ASRT feladat aktuális verziójához a blokkokat minden egyes munkamenetben négy implicit blokkba rendeztük át, azért, hogy elkerüljük a fáradást. Ily módon a feladat körülbelül 20-25 percig tartott, két ülésben (este és reggel).

A felvett 8 epochot összevontuk, hogy meggyőződjünk arról, hogy a TLE-betegek és az egészséges kontrolloknak sikerült -e szekvencia-specifikus tanulást szerezni a feladat során. Összességében elmondható, hogy a kísérleti személyeknél megtörtént a szekvencia specifikus tanulás, valamint az is, hogy a két csoport között szignifikáns különbségeket találtunk ennek mértékében. A kontrollcsoport nagyobb szekvenciaspecifikus tanulást mutatott, mint a TLE-s betegek. Összességében a kísérleti személyek az általános készségtanulásban is gyorsulást mutattak, függetlenül attól, hogy melyik kísérleti csoportba tartoztak. Megvizsgáltuk továbbá a blokkokon belüli különbségeket is, azaz, hogy a blokkok első vagy második felében mutatott teljesítmény mértékében van -e valamilyen különbség. Ez alapján azt találtuk, hogy a kontrollcsoport nagyobb szekvencia-specifikus tanulást mutatott a blokkok második felében, mint az első felekben, míg a TLE-s csoport szekvencia-specifikus tanulásának mértéke hasonló volt a blokkok első és második felében. A két tesztfelvétel közötti

konzolidációs hatások elemzése azt mutatta, hogy a résztvevők nem felejtették el a szekvenciát, sőt, gyorsulást mutattak az általános készségtanulási, valamint a szekvenencia specifikus tanulásban is, függetlenül attól, hogy melyik csoportba tartoztak. A blokkok belüli hatások nem mutattak változást az első és a második tesztfelvétel között.

Összefoglalásképpen tehát elmondható, hogy mind az egészséges kontrollok, mind pedig a TLE-s betegek gyorsulást mutattak a válaszadásban, valamint az is, hogy mindkét csoport szignifikáns szekvenencia specifikus tanulást mutatott. Ugyanakkor ez a tudás kissé károsodott a TLE-s betegeknél, ami leginkább a magasabb rendű, komplexebb összefüggéseket érintette. Ezzel együtt nem találtunk különbséget a két csoport között a konzolidáció mértékében, ami összhangban van azokkal a kutatási eredményekkel, amelyek alváshatást inkább a kontextuális implicit memória feladatokban találtak (Chun és Phelps et al., 1999; Nadel és Moscovitch és mtsai., 1997), amely szintén arra utalhat, hogy az MTL csak az implicit szekvenencia tanulás korai szakaszaiban vesz részt. Érdekeség, hogy a két kísérleti csoport blokkon belüli teljesítményében eltéréseket láthatunk, a TLE-s csoport kisebb blokkon belüli különbségeket mutatott. Ezeket az eredmények bizonyítéku szolgálhatnak arra a feltevésre, hogy a blokkok első felében a szekvenciaspecifikus tudás nem szilárdul meg a TLE-s betegeknél olyan mértékben, mint az egészséges kontrolloknál.

T3: Különbségeket találtunk az egészséges kontroll csoport és a temporális lebeny epilepsziás csoport implicit tanulási teljesítménye között, ami arra utal, hogy a MTL-nek fontos szerepe van az implicit tanulási folyamatokban.

3. Vizsgálat

A harmadik vizsgálatban szintén TLE-s betegeket választottunk kísérleti csoportunkba, a TLE az alvási és a memória konzolidációra tett hatásának mélyebb megértéséért. Előfeltevésünk az volt, hogy az egészséges személyekhez hasonlóan az alvási orsóknak fontos szerepe van a TLE-s betegek emlékezeti konzolidációjában is, azonban azt is feltételeztük, hogy a betegségnek alteráló hatása van az alvó orsókon keresztül az emlékezeti konzolidációra és ilyen módon a tanulásra is. Továbbá, arra is kíváncsiak voltunk, hogy az alvási orsók lassú és gyors orsókra történő felosztása hogyan kapcsolódik a tanulási és emlékezeti konzolidációs folyamatokhoz ennél a betegcsoportnál. Elemzéseink főként az alvási orsók jellemzőire, és a tanulásra, valamint az emlékezeti konzolidációra gyakorolt hatásait tartották fókuszban, továbbá az epilepszia tanulásra és emlékezeti konzolidációra gyakorolt lehetséges hatásait. Ebben a vizsgálatban csak TLE-s betegek (N = 20) szerepeltek, nem volt kontroll csoport. A vizsgálatokat az Országos Idegtudományi Intézet Epilepszia Monitorozó Egységében (EMU) végeztük. Az EEG méréseket szabványos 10-20-as rendszer szerint, 32 csatornával végeztük. Az alvási stádiumokat manuálisan állapítottuk meg, az általános irányelveknek megfelelően (Rechtschaffen és mtsai., 1968), S1, S2, S3, S4 és REM szakaszokra bontva. A műtermékek szűrése manuálisan, 4 másodperces szakaszokban történt. FFT elemzéseket végeztünk külön-külön a egyes éjszakák alvási

felvételeire nézve, valamint az éjszakákat kiátlagolva is megállapítottuk az átlagos spektrális erőt. A továbbiakban Pearson korrelációs eljárás segítségével összehasonlítottuk a frekvenciasávok teljesítményét 9-16 Hz között (0,25 Hz-enkénti felosztás szerint) az átlagos tanulási és konszolidációs teljesítménnyel. A szélsőséges adatpontokat igyekeztünk kiszűrni, melyet a korábbi ajánlásokra alapozva a medián körüli 25-75% -os tartomány szűrésével tettünk meg (Leys et al., 2013). A többszörös összehasonlítások okán keletkező hibázásokat a Rüger-terület módszerrel korrigáltuk (Simor et al., 2013; Bódizs et al., 2014; Ujma et al., 2016). Ezt követően az egyéni lassú és gyors alvási orsó tartományokat egy egyedileg illesztett módszer (IAM) segítségével határoztuk meg (Ujma et al., 2015). Az alvási orsó csúcsfrekvenciákat, az abszolút orsószámokat, az időtartamokat, valamint az amplitúdókat minden egyes csatornánál külön-külön kiszámítottuk mind a lassú, mind pedig a gyorsabb orsó tartományban. Végül, két további elemzés során összehasonlítottuk a lassú és gyors alvási orsók abszolút számát a tanulási és konszolidációs eredményekkel. Először is összehasonlítottuk az abszolút orsószámokat az egymást követő éjszakai tanulási teljesítményekkel és a következő reggel mért konszolidációs teljesítményével. Ezután, az előző elemzésekhez hasonló módon, átlagoltuk az abszolút orsószámokat, valamint a tanulási és konszolidációs teljesítményt minden egyes tanulási és konszolidációs pontszám alapján.

A vizsgálati személyek tanulási görbéje alapján elmondható, hogy a TLE-s betegek tanulási képességei az egészséges egyének tanulási képességeitől eltérnek, mivel a résztvevők között a maximális tanulási teljesítmény ritkának bizonyult. Az egyes orsóparaméterek egyéni átlagát úgy számítottuk ki, hogy az összes tanulási éjszakát hozzáadtuk az elemzéshez, hogy megállapítsuk, hogy az alvási orsóknak van -e általános hatása a tanulási teljesítményre és az éjszakai konszolidációra. Összességében elmondható, hogy a tanulási körök során felidézett szavak száma negatív kapcsolatban áll az epilepszia szindrómával eltöltött évekkel. Ezzel ellentétesen, az iskolázottság pozitívan korrelált a tanulási körökön mutatott teljesítményével. Nem meglepő, hogy pozitív kapcsolatot találtunk az IQ és a tanulási körök során felidézett szavak száma között is, ami az első három tanulási körben volt a leginkább szembeötlő. Negatív kapcsolatot találtunk a lassú és gyors alvási orsók percenkénti előfordulása, valamint az orsók időtartama és az epilepszia szindrómával eltöltött évek között.

Az átlagos alvási és tanulási eredmények elemzése alapján a gyorsabb alvási orsó frekvenciasávokba eső tartomány (12,75 Hz és 13,75 Hz között) és a memória konszolidáció között pozitív kapcsolat áll fenn. A Rüger-korrektúra után a korrelációk $p < 0,05 / 2$: 50%-a szignifikánsak maradtak a T3-T4-C3-C4-P3-P4-O1-T6 területen; és $p < 0,05 / 3$: 25%-a a T4-C4-P3-P4 területen, 13,5 Hz-nél. A korrelációk 12,75 és 13,75 Hz között szignifikánsak mutatkoztak, a korrekció alapján azonban csak a 13,5 Hz-es tartományban maradtak szignifikánsak, amely minden bizonnyal a gyors orsó frekvenciatartományban van. A pontosabb orsó jellemzők és azok emlékezeti konszolidációra gyakorolt hatásának feltérképezésére a fentebb említett az IAM módszert használtuk. Az elemzés eredményei és a tanulási eredmények korrelációja alapján az egyes tanulási körök során felidézett szavak átlagos száma

korrelált a lassú orsók percenkénti előfordulásával és a lassú orsók hosszával, több elektróda lokalizációban is (F8, T4), jelezve, hogy a lassú orsók előfordulása és hossza fontos előrejelzője lehet a TLE-s betegek átlagos tanulási képességeinek. A lassú orsók hossza és a tanulás közötti korrelációk a korrekciók után a következőképpen alakultak: $p < 0,05 / 2$: 81%-a az Fp1-Fp2-F7-F8-T3-T4-T5-T6-O2 elektróda pozíciókban; $p < 0,05 / 3$: 36%-a az Fp1-Fp2-F8-T4-T5 elektróda pozíciókban a második tanulási kör során, $p < 0,05 / 2$: 58%-a Fp2-F4-F8-T4-T5 elektróda pozíciók; és $p < 0,05 / 3$: 8%-a F8 lokalizációban a harmadik tanulási kör során. A negyedik és ötödik tanulási kör során a lassú orsók hossza és a tanulási teljesítmény közötti összefüggések a korrekció után nem maradtak szignifikánsak.

Az átlagos konszolidáció pozitív összefüggéseket mutatott a lassú orsók átlagos amplitúdójával, főként a jobb féltekei pozíciójú elektródáknál, ezek az összefüggések azonban szintén nem mutatkoztak stabilnak a korrekció után. Ugyancsak pozitív összefüggést találtunk az átlagos gyors alvási orsók percenkénti előfordulása, és az átlagos emlékezeti konszolidáció között. Ez az összefüggés a korrekciók után a következőképpen alakult: $p < 0,05 / 2$: 50%-a az Fp1-Fp2-F7-F4-C3 területen, valamint T4-P3 területeken; és $p < 0,05 / 3$: 16%-a az F4-T4 területeken. Ezek az eredmények összhangban állnak az elsőként bemutatott, klasszikus FFT módszer eredményeivel is, mely szerint a gyors orsó frekvenciatartományban a spektrális teljesítmény korrelál az emlékezeti konszolidációval. Az IAM módszer azonban olyan összefüggéseket is megmutatott az alvási orsók és a tanulási teljesítmény között, amely nem volt látható a klasszikus FFT elemzéssel. Véleményünk szerint az IAM módszer és a standard FFT eredményei közötti részleges átfedés az IAM módszer érzékenyebb elemzésének köszönhető, amely egy egyénileg kiszámított, majd ezt az egyéni tartományt referenciául vett frekvenciatartomány alapján számítja ki a lassú és gyors alvási orsó paramétereit.

Abban az esetben, amikor nem átlagos teljesítményt, hanem az egyes éjszakák utáni konszolidáció és egyéni eredményekre normalizált, egyes éjszakák orsóparamétereinek változása közötti összefüggéseket elemeztük, pozitív összefüggéseket találtunk a lassú orsók percenkénti előfordulása (temporális és parietális lokalizációk), a gyors orsók percenkénti előfordulása (frontális lokalizáció), valamint a gyors orsók hossza (frontális lokalizáció) között, ezek a korrelációk azonban nem bizonyultak szignifikánsnak. Az Fp1-Fp2-F4-F8 elektródákon mért abszolút alvási orsószámok ugyanakkor szignifikáns, pozitív összefüggésben álltak az emlékezeti konszolidáció mértékével. Lényeges, hogy ez az összefüggés csak "állapot függően" volt jelen, jelezve, hogy ez az összefüggés nem általános összefüggésekre utal az alvási orsók és az emlékezeti konszolidáció között, hanem sokkal inkább direkt hatásokra mutat rá. Az alvás makro-struktúrájának és tanulási eredmények vizsgálata során nem találtunk szignifikáns összefüggéseket.

T4: Eredményeink szerint a temporális epilepszia hatással van az explicit tanulásra és a megszerzett tudás megszilárdítására is, valamint a tanulás és a konszolidáció alvási orsókhöz való viszonyára is. Fontos általános összefüggéseket találtunk továbbá a tanulási készségek és a lassú alvási orsók előfordulása között, valamint a gyorsabb alvási orsó frekvenciatartományú orsók spektrális

teljesítménye és a memória konszolidáció között. Az általunk talált összefüggések oldalassága arra utal, hogy a betegség folyamányaként ezek az összefüggések reorganizálódhatnak.

4. Vizsgálat

Negyedik vizsgálatunk során az autizmus spektrum zavarral (ASD) élő és egészséges fejlődésű gyermekeket vizsgáltunk, annak érdekében, hogy jobban megértsük az ASD-s gyermekek implicit tanulási képességeit, valamint az implicit tanulási folyamatokban bekövetkező esetleges változásait. Első hipotézisünk az volt, hogy az ASD-s gyermekek implicit szekvencia-tanulási teljesítménye ép, sőt akár még jobb teljesítményt is mutathatnak egészséges fejlődésű kortársaikhoz képest. Abban az esetben, ha az ASD gyermekeknek nehézségei vannak az explicitebb tanulási folyamatokban, azt feltételezzük, hogy az implicit feladatba beiktatott explicit instrukciók megváltoztatják ezt az ép teljesítményt. Kísérleti elrendezésünk lehetővé tette számunkra, hogy jobban szemügyre vegyük azt, hogy az ASD populációban mért ép implicit szekvenciális tanulási eredmények valóban ép implicit tanulásra vagy az általános szekvencia tanulásra utalnak-e.

A kísérletben ASD-s (N = 14), és nem, életkor, valamint IQ szerint illesztett, egészséges fejlődésű gyermekek vettek részt (N = 14) (TD). Ebben az elrendezésben az ASRT feladat módosított változatát használtuk, amely lehetővé tette az implicit tanulás mérését (implicit blokkok), valamint az instrukciók implicit tanulásra történő hatásának mérését (explicit blokkok). Az esti tanulási fázist másnap reggel követte egy reggeli tesztelési fázis.

Eredményeink alapján az ASD-s és TD csoportok szekvencia-specifikus tanulásában szignifikáns különbségek mutatkoztak. Míg az ASD csoport jelentős szekvencia specifikus tanulást mutatott, a kontroll csoport teljesítménye kevésbé volt jó. Összességében a vizsgálatban résztvevő alanyok a feladat során általánosságban reakcióidő gyorsulást mutattak. Az ASD és a TD csoport között az általános készségtanulásban is különbségek mutatkoztak, mivel az ASD-csoport gyorsabban tanult, mint a TD csoport. Elmondható, hogy mind az ASD, mind a TD csoportok szignifikáns szekvencia-specifikus tanulásra tettek szert az explicit blokkokban is, azonban az első ülés explicit ASRT blokkjaiban nem volt különbség az ASD és a TD csoportok közötti szekvenciaspecifikus tanulásában. A résztvevők a feladat során általános gyorsulást mutattak, függetlenül a számhármassok típusától. Az 1. és 2. szekció közötti konszolidációs hatások elemzése azt mutatta, hogy a résztvevők nem mutatják a szekvencia elfelejtését. Továbbá, nem volt offline általános gyorsulás, függetlenül a számhármassok típusától és csoportoktól, ami a szekvencia-specifikus tanulásra is igaz volt. Összességében a vizsgálati személyek nem felejtették el a két alkalom között a megtanult szekvenciát az explicit blokkokban, ez igaz volt mindkét csoportra. Jelentős csoportkülönbségeket találtunk ugyanakkor a blokkhelyzet belüli hatásokban, szekvencia-specifikus tanulástól függetlenül: a TD gyerekek átlagosan lassabb RT-t mutattak a blokkok második felében, míg az ASD-s gyermekek hasonló reakcióidőt mutattak a blokkok

első és a második felében is az implicit blokkokban. Ezek a lassúbb RT-k a TD-gyermekeknél fáradtság hatást jelezhetnek (Torok et al., 2017), amely ASD esetében lehetséges, hogy az eltérő tanulási stratégiák miatt elmarad.

Összefoglalva, a bemutatott vizsgálat nem csak ép, hanem jobb implicit tanulási teljesítményt talált az ASD esetén, egészséges fejlődésű gyermekekkel összehasonlítva. Ezenkívül a két csoport nem különbözött az explicitebb blokkokban mutatott teljesítményben sem, amely igaz volt az általános konszolidációs hatásokra is. Továbbá, az eredmények azt mutatják, hogy az ASD-ben a fáradtság hatás nem jelentkezik úgy, mint ahogyan azt az egészséges fejlődésű csoportban láttuk, amely arra utal, hogy az ASD zavarral élő gyermekek eltérő tanulási mechanizmusokkal rendelkeznek. Eredményeink segíthetnek a célzott terápiás beállítások tervezésében ASD-vel élő gyermekek vagy más, hasonló tanulási nehézségeket mutató populációk esetében.

T5: Megállapítottuk, hogy az ASD gyermekek implicit tanulási teljesítménye nemcsak ép, de jobban működik, mint az egészséges fejlődésű gyermekeké.

T6: Eredményeink alapján az is elmondható, hogy az implicit szekvencia-tanulási feladat során adott explicit instrukciók nem változtatták meg jelentősen az ASD-vel élő gyermekek teljesítményét, ugyanakkor az ASD-vel élő gyermekek teljesítmény előnye eltűnt explicit instrukciók adása esetén.

Diszkusszió

Először a végrehajtó funkciók és az implicit memória kapcsolatát vizsgáltuk, fő fókuszként tartva a frontális lebeny szerepét az implicit tanulási folyamatokban. A következőkben az MTL lehetséges részvételét vizsgáltuk az implicit és az explicit tanulásban, hogy lássuk, hogy van-e disszociáció a két tanulási folyamat között a teljesítmény, valamint a konszolidáció tekintetében. Végül közelebbről megvizsgáltuk, hogy a kísérleti instrukciók tudatosságának mértékében történő változás jelentősen befolyásolja -e az egészséges egyének és az ASD-s gyermekek teljesítményét.

Első vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az implicit szekvencia tanulási készségek épnek bizonyultak az alkoholbetegeknél, ugyanakkor gyengébb végrehajtó funkciókat találtunk ebben a betegcsoportban. Eredményeink fényt derítettek a különböző vagy részben átfedő fronto-striális hálózatokra, amelyek eltérő szerepet játszanak az implicit folyamatokban és a végrehajtó funkciókban, és versengésre utalnak a két funkció között. Azt is megállapítottuk, hogy az ASD-vel élő gyermekeknél nemcsak ép, de az egészségesekhez képest is jobban működnek az implicit tanulási készségeik, ami arra utal, hogy az ASD és TD közötti frontális lebeny különbségek nem befolyásolják jelentősen a fronto-striato-cerebelláris hálózatot, az információ feldolgozásának módja és a tanulási stratégiák azonban valószínűleg eltérők, ami a frontális lebeny eltérő hálózati felépítéséből adódhat. Továbbá, az ASD-vel

élő gyermekek nem mutatnak fáradási hatást sem a feladat során, ami szintén eltérő tanulási mechanizmusokra utalhat.

Következő vizsgálataink során arra voltunk kíváncsiak, hogy a MTL milyen szerepet kap az implicit szekvencia tanulási folyamatokban, valamint, hogy van -e alváshatás ebben a tanulási módozatban, kitérve arra is, hogy van -e közös konszolidációs mechanizmus az implicit és az explicit tanulási mechanizmusok között. Az implicit szekvencia-tanulási paradigmát tekintve megállapítottuk, hogy mind az egészséges kontrollok, mind a TLE-betegek általánosan felgyorsultak a válaszadásban, ugyanis mindkét csoportnak sikerült szekvencia-specifikus ismereteket szerezni az implicit tanulási feladatban, azonban ez a tudás kissé károsodott a TLE-ben betegeknél, amelyeket leginkább a magasabb rendű társulásokra gyakorolt károsodásnak tekintünk. A csoportok között blokkokon belüli teljesítménykülönbségeket is találtunk, amely annak bizonyítékeként szolgálhat, hogy a blokkok első felében a szekvenciaspecifikus tudás nem szilárdul meg a TLE-betegeknél az egészséges kontrollok teljesítményéhez képest. Emellett nem találtunk különbséget a két csoport közötti feladat konszolidálásában, ami azt jelezte, hogy az ASRT feladat konszolidációja az explicit emlékezeti feladatokhoz képest nem alvásfüggő.

A TLE-s betegek verbális explicit tanulását és konszolidációjának vizsgálatkor az alvással való kapcsolatban különbségeket találtunk egészséges kontrollokhoz képest. Emellett elmondható az is, hogy az explicit és az implicit tudás konszolidációja között eltéréseket láttunk a TLE-s betegcsoportnál, mivel az explicit tanulás és konszolidációnál találtunk alváshatást, ám az implicit tanulás megszilárdulása úgy tűnik, hogy alvástól függetlenül történik. Fontos, hogy ennek további feltérképezéséhez tervezzük az implicit emlékezeti konszolidációs folyamatok elektrofiziológiai vizsgálatát is. Explicit tanulás esetében az emlékezeti konszolidáció hasonló mintázatot mutat, mint az egészséges populációnál, azonban ez csak bizonyos alvási orsó paraméterek esetében van így. Fontos továbbá, hogy az egészséges személyekkel végzett eddigi irodalomhoz viszonyítva az alvási orsók és az emlékezet összefüggésében oldalisági eltéréseket találtunk, amely reorganizációs folyamatokra utalhat ennél a betegcsoportnál.

Munkám során az eddig említett kísérleti paradigmák és betegpopulációk tekintetében fontos ismeretekre tettünk szert a frontális lebeny implicit tanulási paradigmákban betöltött szerepével kapcsolatban. Kutatásunk hozzájárult továbbá az MTL implicit és explicit tanulásban betöltött szerepének feltérképezéséhez, valamint a TLE emlékezeti konszolidációra gyakorolt hatásának megértéséhez implicit és explicit tanulás esetében.

Konklúzió

Doktori dolgozatom középpontjában az implicit és az explicit tanulás és emlékezet további feltárása volt, három speciális rendellenesség tükrében. Céлом az volt, hogy nagyobb betekintést kapjak az implicit és explicit tanulási és emlékezeti folyamatok egymáshoz fűződő kapcsolatáról. Összefoglalásképpen elmondható, hogy kísérleti paradigmáink segítségével értékes részleteket tudtunk

meg a frontális lebeny implicit szekvencia tanulásban betöltött szerepéről, valamint arról, hogy az ezen a területen fennálló károsodások vagy funkcionális különbségek hogyan hatnak erre a tanulási módra. TLE-s betegvizsgálataink által további ismereteket szereztünk arról is, hogy a MTL milyen kapcsolatban áll az implicit tanulási és emlékezeti folyamatokkal. Ezzel kapcsolatban azt tapasztaltuk, hogy az MTL károsodása mellett a TLE-s betegek implicit tanulási folyamatai épnek bizonyultak, bár tanulási teljesítményük gyengébb volt az egészséges kontrollokéhoz viszonyítva, ami arra utal, hogy az MTL-nek van valamiféle szerepe az implicit tanulási és emlékezeti folyamatokban. Vizsgálataink hozzájárultak továbbá az explicit memória és az alvás kapcsolatának mélyebb megértéséhez, beleértve az emlékezeti konszolidációs folyamatok hasonlóságait és különbségeit egészséges kontrollok és TLE-s betegek között, valamint az emlékezeti konszolidáció és az alvási orsók kapcsolatát TLE-s betegeknél. Vizsgálataink több, még a jövőben megoldandó kérdést is felvetnek, úgy, mint az implicit tanulási készséges változásának kérdését kevésbé jól funkcionáló ASD esetén, valamint az implicit tanulási és emlékezeti folyamatok elektrofiziológiai jellemzőinek feltérképezését, ezen jellemzők összefüggéseit az explicit tanulás alatti jellemzőkkel, beleértve a tanulási és a konszolidációs folyamatokat is.

Irodalomjegyzék

- Berry, D. C., & Dienes, Z. (1991). The relationship between implicit memory and implicit learning. *British Journal of psychology*, 82(3), 359-373.
- Blackwell, K. A., Chatham, C. H., Wiseheart, M., & Munakata, Y. (2014). A developmental window into trade-offs in executive function: The case of task switching versus response inhibition in 6-year-olds. *Neuropsychologia*, 62, 356-364.
- Brown, E. R., & Piscopo, S. (2013). Synaptic plasticity in cephalopods; more than just learning and memory? *Invertebrate Neuroscience*, 13(1), 35-44.
- Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551-570.
- Chun, M. M., & Phelps, E. A. (1999). Memory deficits for implicit contextual information in amnesic subjects with hippocampal damage. *Nature neuroscience*, 2(9), 844.
- Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132(2), 529-535.
- Clemens, Z., Fabó, D., & Halász, P. (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neuroscience letters*, 403(1), 52-56.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep medicine reviews*, 13(5), 309-321.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce Jr, R., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bedard, F., & Bouchard, J. P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain and cognition*, 34(2), 218-245.

- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., ... & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural brain research*, 199(1), 61-75.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, 44(1), 109-120.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (1998). Abstract and effector-specific representations of motor sequences identified with PET. *Journal of Neuroscience*, 18(22), 9420-9428.
- Henke, K. (2010). A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), 523.
- Jahn, H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(4), 445.
- James, B. D., & Schneider, J. A. (2010). Increasing incidence of dementia in the oldest old: evidence and implications. *Alzheimer's research & therapy*, 2(3), 9.
- Janacsek, K., & Nemeth, D. (2013). Implicit sequence learning and working memory: correlated or complicated? *Cortex*, 49(8), 2001-2006.
- Lehéricy, S., Ducros, M., Van De Moortele, P. F., Francois, C., Thivard, L., Poupon, C., ... & Kim, D. S. (2004). Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Annals of neurology*, 55(4), 522-529.
- Moody, T. D., Bookheimer, S. Y., Vanek, Z., & Knowlton, B. J. (2004). An implicit learning task activates medial temporal lobe in patients with Parkinson's disease. *Behavioral neuroscience*, 118(2), 438.
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive psychology*, 19(1), 1-32.
- Peigneux, P., Maquet, P., Meulemans, T., Destrebecqz, A., Laureys, S., Degueldre, C., ... & Van der Linden, M. (2000). Striatum forever, despite sequence learning variability: a random effect analysis of PET data. *Human brain mapping*, 10(4), 179-194.
- Pollak, Y., Kahana-Vax, G., & Hoofien, D. (2007). Retrieval processes in adults with ADHD: A RAVLT study. *Developmental neuropsychology*, 33(1), 62-73.
- Postuma, R., & Gagnon, J. F. (2010). Cognition and olfaction in Parkinson's disease. *Brain*, 133(12), e160-e160.
- Pozueta, J., Lefort, R., & Shelanski, M. L. (2013). Synaptic changes in Alzheimer's disease and its models. *Neuroscience*, 251, 51-65.
- Pretz, J. E., Totz, K. S., & Kaufman, S. B. (2010). The effects of mood, cognitive style, and cognitive ability on implicit learning. *Learning and Individual Differences*, 20(3), 215-219.
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Dougherty, D., Kendrick, A., Curran, T., ... & Jenike, M. A. (1997). Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(4), 568-573.
- Ricci, M., Graef, S., Blundo, C., & Miller, L. A. (2012). Using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) to differentiate Alzheimer's dementia and behavioural variant fronto-temporal dementia. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(6), 926-941.
- Rieckmann, A., & Bäckman, L. (2009). Implicit learning in aging: extant patterns and new directions. *Neuropsychology review*, 19(4), 490-503.

Sarkis, R. A., Alam, J., Pavlova, M. K., Dworetzky, B. A., Pennell, P. B., Stickgold, R., & Bubrick, E. J. (2016). Sleep-dependent memory consolidation in the epilepsy monitoring unit: A pilot study. *Clinical Neurophysiology*, 127(8), 2785-2790.

Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., ... & Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27(8), 1479-1485.

Schendan, H. E., Searl, M. M., Melrose, R. J., & Stern, C. E. (2003). An fMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron*, 37(6), 1013-1025.

Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11.

Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 4(3), 232-243.

Tondelli, M., Wilcock, G. K., Nichelli, P., De Jager, C. A., Jenkinson, M., & Zamboni, G. (2012). Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 33(4), 825-e25.

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, 1, 381-403.

Tulving, E., & Wiseman, S. (1975). Relation between recognition and recognition failure of recallable words. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 6(1), 79-82.

Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual review of psychology*, 53(1), 1-25.

Walker, M. P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44(1), 121-133.

Wang, W. C., Lazzara, M. M., Ranganath, C., Knight, R. T., & Yonelinas, A. P. (2010). The medial temporal lobe supports conceptual implicit memory. *Neuron*, 68(5), 835-842.

Az értekezés témájában készült publikációk

Virag, M., Janacsek, K., Horvath, A., Bujdosó, Z., Fabó, D., & Nemeth, D. (2015). Competition between frontal lobe functions and implicit sequence learning: evidence from the long-term effects of alcohol. *Experimental brain research*, 233(7), 2081-2089.

Virág, M., Janacsek, K., & Németh, D. (2016). A végrehajtó funkciók és az implicit tanulás versengő kapcsolata. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 71(4), 733-740.

Virag, M., Janacsek, K., Balogh-Szabo, V., Chezan, J., & Nemeth, D. (2017). Procedural learning and its consolidation in autism spectrum disorder. *Ideggyógyászati szemle*, 70(3-4), 79-87.

Az értekezés témájában tartott előadások és poszterek

Learning and memory in patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis Virág M., Dr. Németh D., Janacsek K. (2014, IBRO Workshop, Budapest, poszter)

Az implicit szekvencia tanulás vizsgálata FO elektródával beültetett temporális lebeny epilepsziás betegeken. Virág M., Janacsek K., Dr. Fabó D., Dr. Németh D., Dr. Erőss L. A (2014, Magyar Idegsebészeti Társaság, és a Magyar Neuroonkológiai Társaság 2014. évi Nemzeti Kongresszusa, Budapest, poszter)

Competition between frontal lobe functions and implicit sequence learning – evidence from the long-term effects of alcohol. Virág M., Janacsek K., Dr. Fabó D., Dr. Németh D. (2015, MITT, Budapest, poszter)

Implicit sequence learning in temporal lobe epilepsy patients with bilaterally implanted foramen ovale electrodes. Virág M., Dr. Erőss L., Dr. Fabó D. (2015, MITT, Budapest, poszter)

Az implicit szekvencia tanulás és a frontális lebeny funkcióinak versengése egészséges és alkoholfüggőségben szenvedő személyeknél. Virág M., Janacsek K., Dr. Németh D. (2015, A Magyar Pszichológiai Társaság XXIV. Országos Tudományos Nagygyűlése, Eger, előadás)

Verbal memory performance in temporal lobe epilepsy patients with bilaterally implanted foramen-ovale electrodes. Virág M., Borbély Cs., Dr. Erőss L., Dr. Fabó D., Dr. Németh D. (2015, Donders Discussions, Nijmegen, poszter)

Verbal memory performance in temporal lobe epilepsy patients with bilaterally implanted foramen-ovale electrodes. Preliminary results. Virág M., Borbély Cs., Dr. Erőss L., Dr. Németh D., Dr. Fabó D. (2016, IBRO Workshop, Budapest, poszter)

Verbal memory performance in temporal lobe epilepsy patients with bilaterally implanted foramen-ovale electrodes. Virág M., Borbély Cs., Dr. Erőss L., Dr. Németh D., Dr. Fabó D. (2016, CNMHM, Kolozsvár, poszter)

Verbal memory and the role of sleep spindles in temporal lobe epilepsy patients. Virág M., Dr. Erőss L., Dr. Fabó D. (2016, ENCODS, Helsingør, Dánia, poszter)

Overnight verbal memory retention and its relation to sleep spindles in TLE patients. Virág M., Dr. Fabó D. (2016, MEL, Győr, poszter)

Az alvási orsók szerepe a memória konszolidációban temporális lebeny epilepszia esetén. Virág M., Horváth K., Bódizs R., Gombos F., Janacsek K., Németh D., Fabó D. (2017, A Magyar Pszichológiai Társaság XXVI. Országos Tudományos Nagygyűlése, Szeged, előadás)

The role of sleep spindles in overnight verbal memory consolidation in temporal lobe epilepsy patients. M. Virag, F. Gombos, A. Szűcs, R. Bódizs, D. Fabó. (2018, 2. International Conference on Sleep Spindling and Related Phenomena, Budapest, poszter)

Az alvási orsók szerepe a memória konszolidációban temporális lebeny epilepsziás betegek esetében. Virág M., Gombos F., Szűcs A., Bódizs R., Fabó D. (2019, MKNFT, Kaposvár, előadás)