

Pamięć operacyjna: zagadnienia neuropsychologiczne i neurobiologiczne*

Working memory: neuropsychological and neurobiological issues

Alina Borkowska¹, Monika Wiłkość¹, Marta Tomaszewska¹,
Janusz Rybakowski²

¹ Zakład Neuropsychologii Klinicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
Kierownik: dr hab. n. med. A. Borkowska

² Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

Working memory denotes an ability to remember information for a short-time and to manipulate it. The memory allows including correct information depending on the situation, to keep the information on present activities for a while and enables changing the reaction according to new criteria. The relation between working memory and efficiency of complex cognitive processes and also with the control of emotional processes, plasticity of behaviour and consciousness was demonstrated.

Working memory is connected with the activity of the dorsolateral prefrontal cortex of the brain. Recently, it has been shown, that working memory disturbances play an important role in the aetiopathogenesis of psychiatric disturbances such as schizophrenia, bipolar affective disorder or obsessive-compulsive disorder. Working memory disturbances are also shown in a proportion of healthy first-degree relatives of patients with schizophrenia or bipolar disorders. Working memory disturbances are presently regarded as a cognitive endophenotypic marker of vulnerability to these illnesses.

In recent years, an association between working memory abilities and activity of different neurotransmitters, especially with the dopaminergic system in the brain, has been shown. Molecular genetic studies show an association between working memory abilities and polymorphism of the dopaminergic system genes in schizophrenia and polymorphism of BDNF gene in bipolar affective disorders.

So far not much data about the genetics of working memory in healthy subjects has been gathered. Currently in Poland such research is carried on in the Clinical Neuropsychology Unit Nicolaus Copernicus University, Collegium Medicum in Bydgoszcz in cooperation with the Department of Adult Psychiatry and Laboratory of Psychiatric Genetics University of Medical Sciences in Poznań.

Słowa klucze: pamięć operacyjna, neuropsychologia, genetyka molekularna

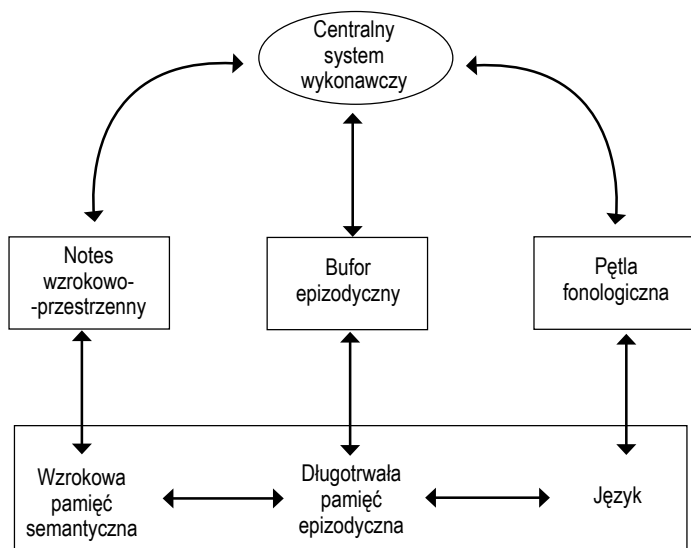
Key words: working memory, neuropsychology, molecular genetic

* Praca wykonana w ramach grantu KBN 2P05B 123.

1. Pamięć operacyjna

W ostatnich latach pamięć operacyjna stała się ważnym obiektem zainteresowań w psychologii i psychiatrii, wykazano bowiem, że ma ona zasadnicze znaczenie dla prawidłowego przebiegu i integracji złożonych procesów poznawczych, takich jak planowanie, myślenie koncepcyjne, rozwiązywanie problemów, rozumienie sytuacji czy uczenie się. Ma również znaczenie dla świadomości relacji jednostki z otoczeniem, jej zachowań społecznych i adaptacyjnych. Funkcjonowanie pamięci operacyjnej jest związane głównie z czynnością grzbietowo-bocznej kory przedczołowej. Ten obszar mózgu, dzięki połączeniom z układem limbicznym i strukturami podkorowymi, jak również z innymi obszarami kory mózgowej odpowiada za najbardziej złożone funkcje poznawcze i emocjonalne.

Pamięć operacyjna to pamięć krótkotrwała, pozwalająca na prawidłowe włączanie informacji w zależności od wymogów sytuacji, co umożliwia „procesy on line”. Odpowiedzialna jest także za przechowywanie przez pewien czas informacji o wykonywanych obecnie czynnościach oraz za zdolność przełączania się na nowe zasady działania [1]. Alan Baddeley [2], twórca koncepcji pamięci operacyjnej, podkreśla złożoność tego procesu i wyróżnia w nim następujące elementy: niezależny od modalności zmysłowej centralny system wykonawczy, pętlę fonologiczną, notes wzrokowo-przestrzenny oraz bufor epizodyczny.



Rys. 1. Model pamięci operacyjnej [2]

Pierwszy element systemu pamięci operacyjnej – centralny system wykonawczy – pełni nadrzędną rolę w stosunku do pozostałych systemów, których pracą kieruje. Centralny system wykonawczy odbiera informacje pochodzące z różnych modalności zmysłowych i przechowuje je przez krótki czas.

Kolejny element to tzw. pętla fonologiczna, składająca się z magazynu fonologicznego, przechowującego informacje werbalne do 2 sekund, oraz z kontrolnego systemu artykulacyjnego, który przechowuje informacje poprzez ciągłe, bezgłośnie powtarzanie. Czas przechowywania informacji w magazynie fonologicznym można wydłużyć, wprowadzając je do kontrolnego systemu artykulacyjnego. Dzięki powtórkom wewnętrznym informacja trafia ponownie do magazynu fonologicznego, gdzie docierają informacje z trzech źródeł: pamięci sensorycznej, kontrolnego systemu artykulacyjnego oraz pamięci długotrwałej.

Notes wzrokowo-przestrzenny jest podsystemem, do którego przekazywane są informacje o charakterze wizualnym. Podobnie jak poprzednio, mogą one pochodzić z pamięci ikonicznej lub z magazynu pamięci długotrwałej. Prawdopodobnie także w tym przypadku działa system wewnętrznych powtórek, jednakże nie został on dotychczas dokładnie zbadany.

Zadaniem bufora epizodycznego jest krótkoterminowe przechowywanie złożonych, wielomodalnych informacji potrzebnych do rozwiązania bieżącego problemu oraz ich adekwatne włączanie do sytuacji bieżącej. Odpowiada on również za wiązanie informacji z różnych źródeł w spójne epizody i tworzenie tzw. „elementów pamięciowych” (chunks). Prowadzi do zwiększenia pojemności pamięci operacyjnej poprzez zaangażowanie magazynu pamięci długotrwałej, gdzie przechowywane informacje tworzą kontekst dla informacji nowych [2].

Sprawność pamięci operacyjnej może ulegać osłabieniu wraz z wiekiem. Wyniki badań Swansona [3] wykazały, że grupą osiągającą najlepsze wyniki w zadaniach oceniających różne aspekty pamięci operacyjnej byli 24-latkowie, natomiast słabsze funkcjonowanie pamięci operacyjnej zanotowano już u osób w wieku 35–40 lat.

2. Wyniki badań neuropsychologicznych

Do oceny sprawności pamięci operacyjnej stosuje się specyficzne testy neuropsychologiczne, które pozwalają na badanie różnych jej aspektów.

Najważniejszym testem do badania pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych jest Test Sortowania Kart Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST). Obecnie najbardziej nowoczesną wersją tego testu jest wersja komputerowa opracowana przez Heatona [4]. W ocenie testu bierze się pod uwagę procent błędów perseweracyjnych, nieperseweracyjnych, liczbę poprawnie ułożonych kategorii, procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną oraz liczbę prób potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii.

Inne testy neuropsychologiczne, takie jak Trail Making Test (TMT) część B, czy N-back, oceniają wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną. Przy ich wykonywaniu istotna jest również szybkość i koordynacja psychomotoryczna, a także czujność uwagi i czas reakcji [5, 6]. Test Stroopa (Stroop Color Word Interference Test) [7] i test powtarzania cyfr wspak z testu Wechslera oceniają sprawność werbalnej pamięci operacyjnej.

Najwięcej danych na temat neuropsychologii pamięci operacyjnej dostarczyły badania neuroobrazowania mózgu podczas stymulacji kognitywnej. Wyniki tych badań u osób zdrowych wykazały, że podczas zadań angażujących pamięć operacyjną

występuje zwiększona aktywacja grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej mózgu [8].

W ostatnich latach zwraca się uwagę, że pamięć operacyjna odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie chorób psychicznych. W schizofrenii zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych są najbardziej specyficznym i utrwalonym deficytem poznawczym, w znacznym stopniu warunkującym inne sprawności poznawcze, a także wpływającym w największym stopniu na możliwości adaptacyjne chorych [9]. Deficyty te są stwierdzane jeszcze przed zachorowaniem i nasilają się w okresie pierwszego epizodu schizofrenii. U niektórych osób w trakcie dalszego przebiegu choroby mogą pozostawać na takim samym poziomie, a u niektórych dalej się nasilają [10, 11].

Chorzy na schizofrenię nieprawidłowo wykonują większość testów do oceny pamięci operacyjnej. W badaniach neuroobrazowych przeprowadzanych w trakcie wykonywania testów angażujących pamięć operacyjną stwierdza się u nich osłabienie aktywności grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej i zwiększenie aktywności innych części mózgu, podczas gdy u osób zdrowych zwiększenie aktywności obserwuje się w korze przedczołowej. Jednym z pierwszych badań pamięci operacyjnej, za pomocą testu WCST i rezonansu magnetycznego, było badanie amerykańskie, przeprowadzone przez Berman i wsp. [12]. Porównywali oni aktywność mózgu u osób zdrowych i chorych na schizofrenię oraz depresję. Stwierdzili, że u osób zdrowych podczas wykonywania WCST zwiększa się aktywacja kory przedczołowej, podczas gdy w schizofrenii i depresji aktywność tej struktury mózgu ulega osłabieniu. Jednocześnie, im gorsze były wyniki WCST, tym mniejsza aktywność kory przedczołowej występowała u badanych osób.

Obserwacje te potwierdziły dalsze badania, m.in. Cartera i wsp. [13]. Wykazano w nich, że u chorych na schizofrenię istotnie gorsze wykonanie testu N-back koreluje z osłabionym przepływem krwi i zmniejszonym nasileniem metabolizmu glukozy w korze przedczołowej. Autorzy amerykańscy [14] natomiast stwierdzili u chorych na schizofrenię, wykonujących test N-back w trakcie badania metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, nieprawidłową aktywność neuronów w obszarze hipokampu i grzbietowo-bocznej kory przedczołowej. Zjawiska takiego nie zaobserwowano u osób zdrowych, a wykonanie przez nie testu N-back było istotnie lepsze niż przez chorych na schizofrenię.

Badania neuroobrazowe, przeprowadzone przez Bertolino i wsp. [15] podczas wykonywania przez osoby badane testu WCST, wykazały u chorych na schizofrenię nieprawidłową aktywację różnych obszarów mózgu, świadczącą o zaburzeniach czynności połączeń neuronalnych pomiędzy jądrami podstawy mózgu, korą ciemieniową i przedczołową mózgu; zmian takich nie stwierdzono natomiast u osób zdrowych.

Zaburzenia pamięci operacyjnej występują również u zdrowych krewnych osób chorych, co wskazuje na ich genetyczne uwarunkowanie. Potwierdzają to badania bliźniąt monozygotycznych, u których podobne dysfunkcje poznawcze występują zarówno u bliźniaka chorego, jak i zdrowego, a także badania zdrowych krewnych pierwszego stopnia, u których schizofrenia występuje rodzinnie. Okazało się, że u zdrowych osób z rodzin z częstym występowaniem schizofrenii dysfunkcje pamięci operacyjnej są szczególnie silnie wyrażone. Zaburzenia pamięci operacyjnej są obecnie traktowane

jako kognitywny marker endofenotypowy predyspozycji do schizofrenii, a podejście takie okazało się szczególnie przydatne w badaniach genetycznych [16–19].

W badaniach polskich [18], w których porównano sprawność pamięci operacyjnej, za pomocą testów WCST, Stroopa i TMT, oraz zaburzenia ruchów gałek ocznych u chorych na schizofrenię, ich rodziców i osób zdrowych, wykazano, że zaburzenia w tym zakresie występują zarówno u chorych na schizofrenię, jak i ich zdrowych rodziców. Rodzice chorych na schizofrenię uzyskali istotnie gorsze wyniki, niż osoby zdrowe, w teście Stroopa B i w teście WCST w zakresie liczby poprawnie ułożonych kategorii oraz poziomu odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną, a także w testach badających ruchy gałek ocznych. Wskazuje to, że zaburzenia niektórych aspektów pamięci operacyjnej i zaburzenia ruchów gałek ocznych spełniają kryteria markerów endofenotypowych schizofrenii.

Interesujących danych w porównaniu z wynikami osób zdrowych dostarczyły także badania zaburzeń pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych przeprowadzone u chorych na schizofrenię z objawami i bez objawów obsesyjno-kompulsyjnych i zespołem natręctw. Osoby chore uzyskały istotnie gorsze wyniki w testach, w porównaniu z osobami zdrowymi. Najgorsze wyniki uzyskali chorzy na schizofrenię bez objawów obsesyjno-kompulsyjnych, nieco lepsze chorzy na schizofrenię z objawami natręctw, najlepsze zaś wyniki osiągnęli chorzy z zespołem natręctw. Może to wskazywać na różny mechanizm powstawania deficytów pamięci operacyjnej u chorych z zespołem natręctw i chorych na schizofrenię [20].

Zaburzenia pamięci operacyjnej występują również w chorobach afektywnych, szczególnie w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Badania neuropsychologiczne wykazywały już w pierwszym epizodzie choroby afektywnej dwubiegunowej obecność wybiórczych deficytów poznawczych, zwłaszcza w zakresie funkcji wykonawczych i uwagi, podczas gdy ogólna sprawność intelektualna nie była wyraźnie osłabiona. Wykonywanie testów oceniających sprawność pamięci operacyjnej jest w chorobie afektywnej dwubiegunowej wyraźnie gorsze, zwłaszcza w okresach nasilenia objawów depresji. Wielu autorów zwraca uwagę, że w chorobie afektywnej dwubiegunowej nasilenie zaburzeń pamięci operacyjnej może być podobne jak w schizofrenii i może utrzymywać się także w okresie remisji [21].

Ostatnie badanie autorów hiszpańskich [22], którzy oceniali funkcje poznawcze po okresie 3 lat trwania choroby afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii, wskazują, że deficyty poznawcze w obu chorobach mogą mieć podobne nasilenie. Nie stwierdzili oni istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z testów, poza testem Stroopa. Wyniki ich badań pozwalają na stwierdzenie, że zaburzenia funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci operacyjnej, mają w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu pierwszego charakter utrwalony.

W badaniach porównujących nasilenie zaburzeń pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych u chorych w okresie nasilenia objawów depresji w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej wykazano istotnie gorsze wykonywanie testów WCST, Stroopa i TMT przez pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową popełnili niemal dwukrotnie większą liczbę błędów perseweracyjnych oraz ułożyli poprawnie dwukrotnie mniej wyma-

ganych kategorii, w porównaniu z badanymi z chorobą afektywną jednobiegunową, w WCST [23].

Ostatnie badania wskazują, że zaburzenia funkcji poznawczych stwierdzane są u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową [24, 25]. W badaniu sprawności wykonywania testów „czołowych” przez zdrowych krewnych pierwszego stopnia osób chorych na schizofrenię i chorych na chorobę afektywną dwubiegunową stwierdzono bardzo podobne deficyty, zwłaszcza w wykonywaniu testu Stroopa. Zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych są więc potencjalnym kognitywnym markerem endofenotypowym predyspozycji do zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową [26, 27].

3. Neurobiologiczne podstawy pamięci operacyjnej

Funkcjonowanie pamięci operacyjnej związane jest głównie z czynnością grzbietowo-bocznych części kory przedczołowej (dorsolateral prefrontal cortex). Stwierdzono, że podczas przechowywania informacji w pamięci operacyjnej oraz w czasie aktywnego ich przetwarzania nasila się aktywność tej struktury u osób zdrowych [8].

Sprawność pamięci operacyjnej jest związana również z czynnością innych ośrodków korowych, jak np. kora ciemieniowa, oraz struktur podkorowych, takich jak hipokamp, wzgórze i mózdzek. Funkcjonowanie centralnego systemu wykonawczego związane jest z korą przedczołową grzbietowo-boczną, pętli fonologicznej – ze środkową częścią kory ciemieniowej, kontrolnego zaś systemu artykulacyjnego – z korą przedruchową lewej półkuli, ośrodkiem Broca, dodatkowym polem ruchowym lewej półkuli mózgu oraz prawą półkulą mózdzku [28].

Aktywacja poszczególnych obszarów mózgu podczas wykonywania zadań angażujących pamięć operacyjną zależna jest także od charakteru przetwarzanych informacji. Zadania wymagające operowania materiałem przestrzennym uaktywniają grzbietowo-boczne części kory przedczołowej (pola 9/46, 46, 9), podczas gdy zadania werbalne aktywują również obszary brzuszno-przyśrodkowe (pola 44/45, 47) [29]. Badania pamięci operacyjnej wzrokowo-przestrzennej za pomocą metody funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) wykazały, że podczas wyboru prawidłowej reakcji uaktywnia się pole 46 Brodmanna, przechowywanie zaś informacji związane jest z aktywnością pola 8 [30]. Wyniki badań neuroobrazowych uzyskanych przez Awh i wsp. [31] oraz Besner [32] wykazały, że przechowywanie informacji uaktywnia pole 40, podczas gdy ich odtwarzanie – pole 44. Goldman-Rakic [33] wskazuje, że uszkodzenie w obrębie pola 46 w znacznym stopniu upośledza zdolność utrzymywania informacji „on line”, które nie są już prezentowane w otoczeniu, a są konieczne do podjęcia prawidłowych działań w danej chwili.

W badaniach pamięci operacyjnej wykazano, że podczas wykonywania zadań, w których bezgłośnie powtarzanie jest główną strategią umożliwiającą utrzymanie informacji, uaktywniona zostaje okolica Broca, natomiast w wykonanie zadań werbalnych zaangażowana jest także kora przedruchowa (pole 6 i część pola 8). W zadaniach, w których materiał jest trudny do zwerbalizowania (jak np. lokalizacja przestrzenna), aktywność wykazuje czołowy ośrodek skojarzonego spojrzenia (FEF – frontal eye

field) [34]. Procesy werbalnej pamięci operacyjnej są związane przede wszystkim z czynnością lewej półkuli mózgu, choć również angażują prawą półkulę mózdzku [31], podczas gdy zadania wzrokowo-przestrzenne zwiększają aktywację głównie obszarów prawej półkuli mózgu [35]. Potwierdzają to badania z zastosowaniem emisji pozytronowej (PET), które wykazały rolę lewej części kory przedczołowej grzbietowo-bocznej w przetwarzaniu informacji werbalnych, a prawej – w operowaniu materiałem wzrokowo-przestrzennym [36]. W badaniach niemieckich, z zastosowaniem fMRI, również wykazano zwiększenie się u osób zdrowych aktywacji lewej części kory przedczołowej podczas zadań angażujących pamięć operacyjną werbalną i prawej części kory przedczołowej podczas zadań niewerbalnych. U chorych na schizofrenię takiej specyficznej lateralizacji aktywacji korowej nie stwierdzono [37]. Duncan i Owen [38] wykazali natomiast, iż aktywacja kory przedczołowej nasila się wraz ze wzrostem stopnia trudności zadania.

Deficyty pamięci operacyjnej w schizofrenii stanowią odzwierciedlenie anomalii strukturalnych i czynnościowych w obrębie kory przedczołowej. U chorych na schizofrenię stwierdza się liczne anomalie w zakresie liczby i dystrybucji neuronów w korze przedczołowej, a także osłabienie metabolizmu glukozy oraz przepływu krwi w tym regionie mózgu [13, 39–42]. Stwierdzono również związek pomiędzy zmianami strukturalnymi istoty białej w obrębie płatów czołowych a nasileniem deficytów pamięci operacyjnej w chorobie afektywnej dwubiegunowej, co korelowało z gorszym rokowaniem w tej chorobie [43]. Badania Schlössera i wsp. [44] wskazują także na rolę zaburzeń czynności połączeń pomiędzy grzbietowo-boczną korą przedczołową a mózdzkiem i podkorowymi strukturami mózgu w powstawaniu deficytów pamięci operacyjnej u chorych na schizofrenię.

3.1 Związek pamięci operacyjnej z aktywnością układów neuroprzekaznikowych

Sprawność pamięci operacyjnej związana jest z aktywnością układów neuroprzekaznikowych mózgu, głównie z układem dopaminergicznym, jak również z serotoninergicznym, noradrenergicznym, glutaminergicznym, gabaergicznym i cholinergicznym. Dopamina jest głównym neuroprzekaznikiem w korze przedczołowej. Osłabiona aktywność dopaminergiczna w korze przedczołowej może wiązać się z pogorszeniem sprawności pamięci operacyjnej. Najważniejszą rolę w procesach związanych z pamięcią operacyjną odgrywają receptory dopaminergiczne typu D1 (DRD1) [45]. Stwierdzono, że aktywność receptorów dopaminergicznych D1 związana jest głównie ze sprawnością procesów „on line”, natomiast współdziałanie receptorów D1 i D2 wpływa na ogólną sprawność pamięci operacyjnej.

Dopamina wpływa na aktywność kory przedczołowej również poprzez pobudzenie piramidowych neuronów glutaminergicznych, a także lokalnych obwodów gabaergicznych. Neurony dopaminergiczne łączą się z dendrytami neuronów piramidowych w bezpośredniej bliskości synaps glutaminergicznych innych neuronów korowych, a zwłaszcza neuronów z obszaru hipokampu [46]. Aksony dopaminergiczne łączące się z dendrytami neuronów GABA w lokalnych obwodach korowych również znajdują się w bezpośredniej bliskości zakończeń glutaminergicznych. Wskazuje to na

związek układu dopaminergicznego z układem gabaergicznym w procesach pamięci operacyjnej. Badania fizjologiczne nad zachowaniem szczurów i małp wskazują, że neurony dopaminowe biorą udział w procesach pamięci operacyjnej i innych procesach związanych z uczeniem się oraz w reakcjach stresowych [47, 48].

Istotne znaczenie w powstawaniu zaburzeń funkcji poznawczych, w tym pamięci operacyjnej w schizofrenii, pełni deficyt przewodnictwa glutaminergicznego, związanego m.in. z procesami rozwoju mózgu. U chorych na schizofrenię występuje zmniejszona zawartość NAA (N-acetyloasparginian) w korze czołowej, skroniowej i hipokampie [49].

Wykazano także rolę receptorów serotoninowych w procesach pamięci operacyjnej [50]. Badania neuroanatomiczne u chorych na schizofrenię potwierdziły zmienioną dystrybucję receptorów serotoninergicznych 5HT₂, a także ich wpływ na procesy rozwoju mózgu [51]. Wpływają one także na aktywność dopaminy w neuronach [52]. Receptory 5HT₄ wywierają wpływ na uwalnianie acetylocholino, dopaminy, GABA oraz serotoniny [53].

Kolejnym neuroprzekaznikiem usprawniającym funkcje kory przedczołowej jest noradrenalina. Znaczenie mają tu receptory noradrenergiczne α_{2A} , które korzystnie wpływają na procesy pamięci operacyjnej [54, 55]. Z kolei aktywacja receptorów α_1 osłabia te funkcje [56]. Noradrenalina ma również pośredni wpływ na aktywność dopaminergiczną, zaobserwowano bowiem zjawisko wychwytu zwrotnego dopaminy w korze przedczołowej przez transporter noradrenaliny (NET) [57].

W innych badaniach wykazano związek korowego poziomu acetylocholinoesterazy z funkcjonowaniem poznawczym chorych na schizofrenię [58]. Istotne znaczenie mają receptory muskarynowe. Odgrywają one znaczącą rolę w funkcjonowaniu pamięci operacyjnej oraz połączeń korowo-hipokampalnych [59]. W korze czołowej chorych na schizofrenię stwierdzono też zmniejszoną dystrybucję receptorów muskarynowych M1 i M4 [60], badania zaś Deana i wsp. [61] wskazują na deficyt w schizofrenii receptorów M1 w polu 9 Brodmanna.

W ostatnim czasie zwraca się również uwagę na związek pamięci operacyjnej z neurotrofinami zaangażowanymi w procesy plastyczności neuronalnej i rozwoju mózgu. Najważniejsza z nich; hormon neurotropowy pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) pełni także funkcję regulatora aktywności dopaminergicznej w korze przedczołowej. Niższy poziom BDNF w grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej może prowadzić do dysfunkcji w zakresie pamięci operacyjnej [62].

3.2 Genetyczne uwarunkowania pamięci operacyjnej

Badania genetyczno-molekularne z ostatnich lat wskazują na możliwy udział czynników genetycznych w procesach pamięci operacyjnej. Najwięcej badań dotyczy genetycznych uwarunkowań dysfunkcji pamięci operacyjnej w schizofrenii. Stanowią one tzw. marker endofenotypowy predyspozycji do zachorowania.

W badaniach genetyczno-molekularnych w chorobach psychicznych stosuje się dwie strategie badawcze, mianowicie metodę sprzężeń i metodę genów kandydujących.

Metoda analizy sprzężeń polega na przeszukiwaniu całego genomu w celu zidentyfikowania genów związanych z daną chorobą [63]. Druga metoda polega na analizie tzw. genów kandydujących (candidate genes). Wybór genów kandydujących nawiązuje do aktualnych koncepcji patogenetycznych danej choroby, takich jak koncepcja dopaminergiczna, serotonergiczna czy neurorozwojowa w schizofrenii, czy też koncepcja zaburzeń neuroprzekaznictwa (katecholaminergicznego i serotonergicznego), zaburzeń sygnalizacji wewnątrzkomórkowej oraz zaburzeń procesów plastyczności neuronalnej w chorobie afektywnej dwubiegunowej [64].

Funkcjonowanie pamięci operacyjnej wiąże się z pobudzeniem i hamowaniem odpowiednich receptorów pre- i postsynaptycznych w korze przedczołowej. Szczególną uwagę poświęcono genom receptorów dopaminergicznych, zarówno typu D1 (D1, D5), jak i D2 (D2, D3, D4). Stwierdzono, że aktywność receptorów dopaminergicznych D1 związana jest głównie z procesami „on line”, natomiast współdziałanie receptorów D1 i D2 modeluje funkcje pamięci operacyjnej.

Badania własne wskazują na istotny związek pomiędzy polimorfizmem genu receptora D1 a poziomem wykonania testu WCST. Wykazano, że osoby chore na schizofrenię z genotypem G/G genu D1 uzyskały gorsze wyniki we wszystkich wymiarach tego testu, w porównaniu z chorymi mającymi inne genotypy. Statystycznie najistotniejsze okazały się różnice w liczbie ułożonych kategorii oraz liczbie kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii. Ponadto w badaniach tych wykazano zależność między polimorfizmem 141 ins/del genu receptora D2 a większą liczbą błędów perseweracyjnych u badanych kobiet [65]. Nieprawidłowa czynność receptorów D2 w schizofrenii jest prawdopodobnie ważną przyczyną dysfunkcji połączeń neuronalnych pomiędzy korą przedczołową a strukturami podkorowymi, i zaburzeń pamięci operacyjnej w tej chorobie.

Inaktywacja dopaminy w korze przedczołowej poprzez doneuronalny wychwyty zwrotny dokonywana jest przez transporter dopaminy (DAT). Gen DAT zlokalizowany jest na chromosomie 5p5.3. Allel A9 tego genu wykazuje mniejszą aktywność, co wiąże się z większą liczbą tego neuroprzekaznika w szczelinie synaptycznej [66]. Badania przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazały związek genotypu A9/A9 z lepszym wykonaniem testu Wisconsin, zarówno pod względem odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną, jak i liczby ułożonych kategorii. Wykazano również korelację pomiędzy polimorfizmem 1287 A/G NET a wykonaniem testu WCST. Osoby homozygotyczne pod względem allelu A uzyskały lepsze wyniki w zakresie błędów nieperseweracyjnych [67].

Wyniki dotychczasowych badań wykazały także istotną rolę, w czynnościach poznawczych kory przedczołowej, katechol-O-metylotransferazy (COMT), która jest głównym enzymem rozkładającym dopaminę w korze przedczołowej. Gen COMT zlokalizowany jest na chromosomie 22q11 i posiada funkcjonalny polimorfizm związany ze zamianą aminokwasu waliny na metioninę w kodonie 108/158 (polimorfizm Val158Met). Allel metioninowy wykazuje znacznie mniejszą aktywność kataboliczną od enzymu kodowanego przez gen z allelem walinowym [68]. Mniejsza aktywność enzymu wiąże się z wyższym poziomem dopaminy w korze przedczołowej, co może warunkować lepszą sprawność pamięci operacyjnej.

Badacze amerykańscy opublikowali wyniki badań genetycznych i neuropsychologicznych, w których wykazano funkcjonalny związek pomiędzy gorszym wykonaniem niektórych elementów testu WCST (większa liczba błędów perseweracyjnych) a allelem Met genu COMT u osób zdrowych oraz u chorych na schizofrenię [17]. Uważają, że polimorfizm Val158Met genu COMT jest odpowiedzialny za pogorszenie się wykonania zadań wymagających sprawnej pamięci operacyjnej i że deficyt w zakresie pamięci operacyjnej może zwiększać ryzyko wystąpienia schizofrenii, zwłaszcza wśród osób z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania. Peralta [69] wykazał związek polimorfizmu Met/Met z mniejszą liczbą błędów perseweracyjnych u osób zdrowych, co znalazło potwierdzenie także w badaniach Malhotry [70], w których osoby zdrowe z allelelem Met uzyskały lepszy wynik w zakresie błędów perseweracyjnych niż osoby zdrowe z allelelem Val.

Związek polimorfizmu genu COMT ze sprawnością pamięci operacyjnej u chorych na schizofrenię potwierdzono w dalszych badaniach – nie zawsze jednak dotyczył on błędów perseweracyjnych w teście WCST. Bilder i wsp. [71] stwierdzili zależność między tym polimorfizmem a większą szybkością przetwarzania informacji oraz sprawnością uwagi. Ostatnio przeprowadzone badania polskie wykazały związek polimorfizmu Val/Val z mniejszą liczbą błędów perseweracyjnych u mężczyzn chorych na schizofrenię, natomiast u kobiet – z większą liczbą błędów nieperseweracyjnych. Wyniki te wskazują na znaczący wpływ płci na czynność COMT [67].

W ostatnich latach wykazano również związek zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii (w tym również zależnych od czynności kory przedczołowej) z genami predyspozycji do schizofrenii, a dotyczącymi rozwoju mózgu. Związek taki stwierdzono np. z polimorfizmem genu DISC-1 (disrupted in schizophrenia), zlokalizowanego na chromosomie 1q i związanego ze wzrostem zakończeń neuronalnych [14], z genami dotyczącymi przekąźnictwa glutaminergicznego – genem G72, umiejscowionym na chromosomie 13q [72] oraz z genem modulującym czynność receptora glutaminergicznego (GRM3), zlokalizowanym na chromosomie 7q [73].

Jednym z ważnych czynników biorących udział w procesach uczenia się oraz pamięci jest BDNF. Gen BDNF zlokalizowany jest na chromosomie 11, a jego najczęściej badany polimorfizm jest substytucja waliny przez metioninę w kodonie 66 (polimorfizm Val66Met).

Dotychczasowe badania tego genu u osób zdrowych wykazały, że posiadanie allelu metioninowego genu BDNF jest związane z gorszą pamięcią epizodyczną oraz słabszą aktywnością struktur hipokampu w trakcie wykonywania WCST, oceniającego sprawność pamięci operacyjnej [74].

W badaniach własnych porównywano wyniki testu Wisconsin w grupach pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową posiadających genotypy BDNF Val/Val i Val/Met. Okazało się, że grupa chorych mających allel metioninowy uzyskała znamienne gorsze wyniki we wszystkich wymiarach testu (błędy perseweracyjne, błędy nieperseweracyjne, liczba kategorii, procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją i czas do pierwszej kategorii) [19]. Może to świadczyć, że w grupie osób z chorobą afektywną dwubiegunową polimorfizm genu BDNF może determinować również sprawność procesów poznawczych związanych z czynnością kory przedczołowej.

Zależności takiej, na podstawie WCST, nie stwierdzono u chorych na schizofrenię. Natomiast chorzy na schizofrenię z genotypem Val/Val uzyskali lepsze wyniki w teście N-back (większa liczba poprawnych odpowiedzi), czego z kolei nie odnotowano w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Ponieważ wykonanie testu N-back zależy w dużym stopniu od przetwarzania prostych informacji wzrokowych i koordynacji wzrokowo-ruchowej, może to świadczyć, że w schizofrenii czynność BDNF ma znaczenie również dla wczesnych faz przetwarzania informacji, podczas gdy w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest głównie związana ze złożonymi procesami poznawczymi [75].

4. Podsumowanie

Wyniki badań z ostatnich lat wskazują na istotne znaczenie pamięci operacyjnej w złożonych funkcjach poznawczych. Wykazano także jej związek z kontrolą procesów emocjonalnych, plastycznością zachowania, a także ze świadomością.

Zaburzenia pamięci operacyjnej występują również w wielu zaburzeniach psychicznych, takich jak schizofrenia, zaburzenia afektywne, przede wszystkim choroba afektywna dwubiegunowa oraz zespół natręctw. Zaburzenia pamięci operacyjnej stwierdza się również u znacznej liczby zdrowych krewnych pierwszego stopnia osób chorych na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową, co powoduje, że są one traktowane jako kognitywny marker endofenotypowy predyspozycji do zachorowania na schizofrenię oraz chorobę afektywną dwubiegunową.

W ostatnich latach wykazano związek pomiędzy sprawnością pamięci operacyjnej a czynnością kory przedczołowej mózgu oraz aktywnością różnych układów neuroprzebiegowych, przede wszystkim – aktywnością układu dopaminergicznego. Badania z zakresu genetyki molekularnej wykazały związek pomiędzy polimorfizmem genów dla układu dopaminergicznego mózgu a sprawnością pamięci operacyjnej w schizofrenii oraz pomiędzy polimorfizmem genu BDNF a pamięcią operacyjną w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Dane na temat genetycznego uwarunkowania sprawności pamięci operacyjnej u osób zdrowych są natomiast nadal niewystarczające. Badania takie w Polsce prowadzone są obecnie w Zakładzie Neuropsychologii Klinicznej UMK, Collegium Medicum w Bydgoszczy przy współpracy z Kliniką Psychiatrii Dorosłych oraz Laboratorium Genetyki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Poznaniu.

Оперативная память: нейропсихиатрические и нейробиологические вопросы

Содержание

Оперативная память – это способность запоминания информации на короткое время и манипулирования ей. Эта память позволяет на правильное включение информации в зависимости от требований ситуации, с охраняемой определенное время информации на тему актуально исполняемых заданий, а также обуславливает переключение ее на новые основы действия. В ходе исследований показана связь оперативной памяти с возможностью сложных мнестических процессов, а также с контролем эмоциональных состояний, пластичностью поведения и с сознанием.

Оперативная память связана с функцией хребтно-боковых частей предлобной коры мозга. В последнее время исследования показали, что нарушения оперативной памяти, играют существенную роль в этиопатогенезе психических нарушений, таких как шизофрения, двухполюсная аффективная болезнь или синдром навязчивостей. Нарушения оперативной памяти присутствуют также у значительного числа родственников первой степени родства без психических нарушений, но среди них находятся больные шизофренией или двухполюсной аффективной болезнью. Нарушения оперативной памяти на сегодня рассматриваются как когнитивный маркер эндофенотипной предрасположенности для заболевания этими болезнями.

В последние годы показана связь между способностью оперативной памяти с активностью различных нейротрансмиттерных систем, а прежде всего допинеэргической системы мозга. Исследования в области молекулярной генетики указывают на связь между полиморфизмом генов для допинеэргической системы мозга и способностью оперативной памяти при шизофрении. Кроме того, такие зависимости существуют между полиморфизмом гена BDNF и оперативной памятью при двухполюсной аффективной болезнью.

До сего времени немного можно найти данных на тему генетических обусловленностей оперативной памяти у здоровых людей. В Польше такие исследования теперь проводятся в Лаборатории клинической нейропсихологии Университета им. Миколая Коперника, Коллегии Медикум в г.Быдгощ совместно с Клиникой психиатрии взрослых и Лабораторией психиатрической генетики Медицинской академии в г. Познань.

Arbeitsgedächtnis: neuropsychologische und neurobiologische Fragen

Zusammenfassung

Arbeitsgedächtnis ist die Fähigkeit zum Festhalten der Informationen über eine kurze Zeit und deren Manipulation. Es erlaubt ein richtiges Einschalten der Informationen abhängig von den Erfordernissen, Speichern der Informationen durch eine gewisse Zeit über die aktuell ausgeführten Handlungen und ermöglicht das Umschalten auf neue Handlungsvorgänge. Es wurde gezeigt, dass es zwischen dem Arbeitsgedächtnis und den zusammengesetzten kognitiven Prozessen einen Zusammenhang gibt, auch zwischen der Kontrolle der emotionalen Prozesse, Plastizität des Verhaltens und dem Bewußtsein.

Das Arbeitsgedächtnis ist mit der Tätigkeit der dorsal-lateralen Teile des präfrontalen Cortexes verbunden. Letztens wurde gezeigt, dass die Störungen des Arbeitsgedächtnisses eine bedeutende Rolle in der Ätiopathogenese der psychischen Störungen spielen, solcher wie Schizophrenie, affektive zweipolige Krankheit oder Zwangssyndrom. Die Störungen des Arbeitsgedächtnisses wurden auch bei einer großen Zahl der gesunden Verwandten ersten Grades der Schizophrenkranken oder der Kranken an affektive zweipolige Krankheit festgestellt. Die Störungen des Arbeitsgedächtnisses werden jetzt als ein kognitiver Endophenotypmarker der Prädisposition zur Erkrankung an diese Krankheiten betrachtet.

In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zwischen der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses mit der Aktivität unterschiedlicher Neurotransmittersysteme besprochen, vor allem mit dem dopaminergen System des Gehirns. Die Studien an der molekulären Genetik zeigen auf einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus der Gene des dopaminergen Systems im Gehirn und der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses in der Schizophrenie und zwischen dem Polymorphismus des BDNF-Gens und dem Arbeitsgedächtnis in der affektiven zweipoligen Krankheit.

Wie bisher gibt es nicht viele Angaben zu genetischen Bedingungen des Arbeitsgedächtnisses bei gesunden Personen. In Polen werden solche Studien im Institut für Klinische Neuropsychologie der Universität namens Mikołaj Kopernik, Collegium Medicum in Bydgoszcz mit der Zusammenarbeit von der Klinik für Psychiatrie der Erwachsenen und Labor für Psychiatriische Genetik der Medizinakademie in Poznań durchgeführt.

La mémoire opérationnelle: questions neuropsychologiques et neurobiologiques

Résumé

La mémoire opérationnelle est un pouvoir de retenir dans la mémoire en peu de temps les informations et de les manipuler. Elle permet de se servir, d'une manière correcte, des informations dans les situations convenables, elle garde durant un certain temps les informations concernant les activités présentes et elle facilite le changement des réactions d'après les critères nouveaux. On souligne la corrélation de la mémoire opérationnelle et de l'efficacité des procès cognitifs complexes ainsi que du contrôle des procès émotionnels, de la plasticité des comportements et de la conscience.

La mémoire opérationnelle se lie avec l'activité de la région dorsale-latérale du cortex pré-frontal de la cervelle. Récemment on a démontré que les troubles de la mémoire opérationnelle jouent un rôle très important dans l'étiopathogénèse des troubles psychiques tels que: schizophrénie, troubles affectifs bipolaires, troubles obsessifs-compulsifs. Ces troubles de la mémoire se manifestent aussi chez le grand nombre des parents sains des schizophrènes ou des patients souffrant des troubles affectifs bipolaires. Aujourd'hui ces troubles de la mémoire sont considérés comme marqueur cognitif endophénotypique de la vulnérabilité à ces maladies.

Au cours de dernières années on atteste aussi la liaison de l'efficacité de la mémoire opérationnelle et de l'activité de divers systèmes des neurotransmetteurs, surtout du système dopaminérgique du cerveau. Les recherches dans la domaine de la génétique moléculaire démontrent les connexions du polymorphisme des gènes du système dopaminérgique du cerveau et l'habileté de la mémoire opérationnelle dans la schizophrénie ainsi que du polymorphisme du gène BDNF et la mémoire dans les troubles affectifs bipolaires.

Pour l'instant il n'y a pas beaucoup de données concernant les conditionnements génétiques de la mémoire opérationnelle des personnes saines. En Pologne on fait de telles recherches à l'Université de M.Kopernik à Torun (Clinique Neuropsychologique), au Collegium Medicum de Bydgoszcz (en collaboration de la Clinique de la Psychiatrie des Adultes) et à l'Académie de Médecine de Poznan (Laboratoire de la Génétique Psychiatrique).

Piśmiennictwo

1. Baxter RD, Liddle PF. *Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes*. Schizophr. Res. 1998; 30 (3): 239–249.
2. Baddeley A. *The episodic buffer: a new component of working memory?* Trends Cogn. Sc. 2000; 4 (11): 417–423.
3. Swanson H. *What develops in working memory? A life span perspective*. Dev. Psychol. 1999; 35 (4): 986–1000.
4. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G, red. *Wisconsin Card Sorting Test manual. Psychological Assessment Resources*. Odessa Florida, USA: 1993.
5. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Neuropsychology Press; 1985.
6. Coppola, R. *Working Memory Test VI.06.1*. Clinical Brain Disorder Branch, NIMH, 1999.
7. Stroop JR. *Studies of interference in serial verbal reaction*. J. Exp. Psychol. 1935, 18: 643–662.
8. D'Esposito M, Postle BR. *Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies*. Exp. Brain Res. 2000; 133 (1), 3–11.
9. Hartman M, Stekettee MC, Silva S, Lanning K, McCann H. *Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding*. Schizophr. Res. 2002, 59, 99–113.
10. Hutton S, Puri B, Duncan J, Robbins T, Barnes T, Joyce E. *Executive function in first-episode schizophrenia*. Psychol. Med. 1998; 28: 463–437.

11. Mohamed S, Fleming S, Penn DL, Spanding W. *Insight in schizophrenia: its relationship to measures of executive functions*. J. Nerv. Ment. Dis. 1999; 187 (9): 525–531.
12. Berman KF, Doran AR, Pickar D, Weinberger R. *Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia?* Brit. J. Psychiatry 1993; 162: 183–192.
13. Carter CS, Robertson LC, Nordahl TE, Chaderjian M., Oshora-Celaya L. *Perceptual and attentional asymmetries in schizophrenia: further evidence for a left hemisphere deficit*. Psychiatry Res. 1998, 62, 111–119.
14. Callicott JH, Hariri AR, Egan MF, Mattay VS, Verchinski BA, Straub RE, Weinberger DR. *DISC-1: association with schizophrenia and relationship to human memory-related hippocampal function*. ACNP 42nd Annual Meeting, December 7–11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific abstracts, s. 242.
15. Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn J, Frank J, Berman KF, Weinberger DR. *Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 26–33.
16. Hoff AL, Kremen W. *Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition?* Curr. Opin. Psychiatry 2002; 15: 43–48.
17. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE. *Effect of COMT Val 108/158 Met phenotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia*. Proc. Natl. Acad. Sc. USA 2001; 98: 6917–6922.
18. Rybakowski J, Borkowska A. *Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients*. Schizophr. Res 2002, 54: 105–110.
19. Rybakowski J, Borkowska A, Czerniński PM, Skibińska M, Hauser J. *Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients*. Bip. Dis. 2003; 5: 468–472.
20. Borkowska A, Pilaczyńska E, Rybakowski J. *The frontal lobe neuropsychological tests in patients with schizophrenia and/or obsessive-compulsive disorder*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc. 2003; 15 (3): 359–362.
21. Fossati P, Allistair JF, Ergis AM. *Problem solving abilities in unipolar depression: comparison of performance on the modified version of Wisconsin and the California sorting tests*. Psychiatry Res. 2001; 104: 145–156.
22. Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercos C, Vieta E, Gomez-Beneyto M. *Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study*. Psychother. Psychosom. 2005; 74 (2): 113–119.
23. Borkowska A, Rybakowski J. *Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar*. Bip. Disord. 2001, 3: 88–94.
24. McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC. *Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives*. Brit. J. Psychiatry 2005; 186: 378–385.
25. Clark L, Kempton MJ, Scarna A, Grasby PM, Goodwin GM. *Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression*. Biol. Psychiatry 2005; 57 (2): 183–187.
26. Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, Perez-Diaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B, Rouillon F, Houde O, Leboyer M. *Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia*. Psychiatry Res. 2004; 121 (3): 207–217.
27. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA *The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder*. Bip. Dis. 2004; 6: 171–182.

28. Henson R. Neural working memory. W: Andrade J, red. *Working memory in perspective*. Psychology Press; 2001; 151–173.
29. Owen AM. *Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspective*. Progr. Neurobiol. 1997; 53 (4), 431–450.
30. Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RSJ, Passingham R. *The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory?* Science 2000; 1656–1660.
31. Awh E, Jonides J, Smith EE, Schmachter EH, Koeppel RA, Katz S. *Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory*. Psychol. Sc. 1996; 7: 25–31.
32. Besner D. *Phonology, lexical access in reading and articulatory suppression: A critical review*. Quart. J. Exp. Psychol. 1987; 39 (3): 467–478.
33. Goldman-Rakic P. *Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. Handbook of physiology, the nervous system, functions of the brain*. Am. Phys. Soc. 1987: 373–417.
34. Curtis CE, D'Esposito M. *Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory*. Trends Cogn. Sc. 2003; 7: 415–422.
35. Jonides J, Smith EE, Koeppel RA, Awh E, Minoshima S, Mintum M. *Spatial memory in humans as revealed by PET*. Nature 1993; 363: 623–625.
36. Frith CD, Fristo KJ, Liddle PF, Frackowiak RSJ. *Willed action and the prefrontal cortex in men: a study with PET*. Proc. Royal Soc. London 1991; 244: 241–246.
37. Walter H. *No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2003; 61 (2–3), 175–184.
38. Duncan J, Owen AM. *Common regions of the human prefrontal lobe recruited by diverse cognitive demands*. Trends Neurosc. 2000; 23: 475–483.
39. Goldman-Rakic P. *Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory*. Psychopathol. Brain 1991; 14: 1–17.
40. Selemon LD, Mrzljak J, Kleiman J, Herman MM, Goldman-Rakic PS. *Selective neuropil deficit in prefrontal area 9, not Broca's area 44, in a new cohort of schizophrenic brains*. Soc. Neurosc. Abstr. 1999; 25: 574.
41. Pierri JN, Volk CL, Auh S, Sampson A, Lewis DA. *Somal size of cortical pyramidal neurons in schizophrenia: differential effects across neuronal populations*. Biol. Psychiatry 2003; 54 (2): 111–120.
42. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. *Prefrontal cell pathology distinguishes bipolar disorder from schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2000; 47: 124.
43. Moore PB, Shepherd DJ, Eccleston D, Macmillan IC, Goswami U, McAllister VL, Ferrier IN. *Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome*. J. Psychiatry 2001; 178, 172–176.
44. Schlösser R, Gesierich T, Kaufman B, Vucurevic G, Hunsche S, Gawehn J, Stoeter P. *Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: study with fMRI and structural equation modeling*. Neuro Image 2003; 19, 751–763.
45. Goldman-Rakic P. *D(1) receptors in prefrontal cells and circuits*. Brain Res. Rev. 2000; 31: 295–301.
46. Carr DB, Sesack SR. *Hippocampal afferents to the rat prefrontal cortex: Synaptic target and relation to dopamine terminals*. J. Comp. Neurol. 1996; 369: 1–15.
47. Gurden H, Tassin JP, Jay TM. *Integrity of the mesocortical dopaminergic system is necessary for complete expression of in vivo hippocampal-prefrontal cortex long-term potentiation*. Neurosc. 1999; 94: 1019–1027.
48. Williams V, Goldman-Rakic P, Castner S, Svensson T, Siever L. *Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction*. Psychopharmacol. 1995.

49. Carlsson A, Waters N, Carlsson M. *Neurotransmitter interactions in schizophrenia- therapeutic implications*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 1999; 249 (10): 37–43.
50. Roth B. *Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders*. Psychopharmacol. 2004; 174 (1): 17–24.
51. Dean B. *Serotonin 2 receptors and the serotonin transporter in the schizophrenic brain*. Behav. Brain Res. 1996; 73 (1–2): 169–175.
52. Nocjar C. *Localization of 5-HT(2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group*. Neurosc. 2002, 111 (1): 163–176.
53. Barnes NM, Sharp T. *A review of central 5-HT receptors and their function*. Neuropharmacol. 1999, 38 (8): 1083–1152.
54. Arnsten AF, Goldman-Rakic PS. *Alpha 2-adrenergic mechanism in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates*. Science 1985, 230 (4731): 1273–1276.
55. Franowicz JS, Arnsten AF. *Actions of alpha-2 noradrenergic agonist on spatial working memory and blood pressure in rhesus monkeys appear to be mediated by the same receptor subtype*. Psychopharmacol. 2002, 162 (3): 304–312.
56. Mazure CM. *Does stress cause psychiatric illness?* Progr. Psychiatry 1995; 270.
57. Maron J, Brockington A, Wise R, Rocha B, Hope B. *Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of dopamine transporter: Evidence from knock-out mouse lines*. J. Neurosc. 2002; 22 (2): 389–395.
58. Pochwik P, Davidson M, Hurontunian V, Gabriel SM, Purohit DP, Pearl DP, Harvey PD, Davis KL. *Postmortem studies in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1998; 24: 325–341.
59. Anagnostaras SG, Murphy GG, Hamilton SE, Mitchell SL, Rahnema NC, Nathanson NM, Silva AJ. *Selective cognitive dysfunction in acetylcholine M1 muscarinic receptor mutant mice*. Neurosc. 2003; 6: 51–58.
60. Crook JM, Tomascovic-Crook E, Copolov DL, Dean B. *Low muscarinic receptor binding in prefrontal cortex from subject with schizophrenia: a study of Brodmann's areas 8,9,10, and 46 and the effects of neuroleptic drug treatment*. Am. J. Psychiatry 2002; 158: 918–925.
61. Dean B, McLeod M, Keriakous D, McKenzie J, Scarr E. *Decreased muscarinic1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia*. Mol. Psychiatry 2002; 1: 54–58.
62. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. *Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex in patients with schizophrenia*. Mol. Psychiatry 2003; 8 (6): 592–610.
63. Waterworth DM, Basset AS, Brzustowicz LM: *Recent advances in the genetics of schizophrenia*. Cell. Mol. Life Sc. 2002; 59 (2): 331–348.
64. McGuffin P, Tandon K, Corsico A. *Linkage and association studies of schizophrenia*. Curr. Psychiatry Rep. 2003; 5 (2): 121–127.
65. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Kapelski P, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J. *An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia*. J. Neural. Transm. 2005; publikacja on line: DOI 10.1007/s00702-005-0292-6.
66. Van Ness SH, Owens MJ, Kitts CD. *The 3'VNTR element in dat 1 regulates in vitro DAT binding site density*. Biol. Psychiatry 2004; 55: 34.
67. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Kapelski P, Hauser J. *Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes for dopaminergic inactivation*. Psychiatry Res. 2005 [w druku].
68. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski C, Weinshilboum RM. *Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders*. Pharmacogen. 1996; 6: 243–250.
69. Peralta V. *Can schizophrenia be diagnosed in the initial prodromal phase?* Arch. Gen. Psychiatry 2002; 59 (7): 664–665.

70. Malhotra AK. *A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition*. Am. J. Psychiatry 2002; 159 (4): 652–654.
71. Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X i in. *Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2002; 52: 701–707.
72. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibińska M, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Leszczyńska-Rodziewicz A, Czerniński PM, Hauser J. *Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the BDNF gene*. Psychiatry Clin. Neurosc. 2005 [w druku].
73. Goldberg TE, Straub R, Callicott J, Hariri A, Mattay A, Coppola R, Bigelow L, Egan MF, Weinberger DR. *G72 SNPs and cognitive impairments in schizophrenia: possible evidence for epistasis*. ACNP 42nd Annual Meeting, December 7-11, 2003, San Juan, Puerto Rico. Scientific abstracts, s. 246.
74. Egan M, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR i in. *Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 2004; 101: 12604–12609.
75. Egan M, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. *The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function*. Cell 2003; 112: 257–269.

Otrzymano: 19.05.2005
Zrecenzowano: 2.11.2005
Przyjęto do druku: 7.01.2006

Adres: Alina Borkowska
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
85-094 Bydgoszcz, ul. Skłodowskiej-Curie 9